

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ЕВРОПЕЙСКИЙ СУБТИП ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Савинова Ю.С.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Савинова Юлия Сергеевна,
e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор посвящён европейскому субтипу вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). В работе обобщена и проанализирована имеющаяся в научной литературе информация о генетических и биологических свойствах штаммов данного субтипа вируса. Проведён сравнительный анализ полных кодирующих последовательностей всех признанных на сегодняшний день клещевых флавивирусов, в том числе и штаммов трёх основных субтипов ВКЭ, имеющих в базе данных GenBank. Отмечено, что различия у штаммов ВКЭ, входящих в состав европейского субтипа, являются минимальными, что свидетельствует о более высокой степени их генетической однородности, чем у штаммов дальневосточного и сибирского субтипов. Осуществлён анализ уровня различий генома штаммов европейского субтипа в зависимости от региона и источника изоляции. Не выявлено связи между уровнем гомологии нуклеотидных последовательностей штаммов ВКЭ европейского субтипа и источником изоляции. Описаны предполагаемые модели эволюции ВКЭ. Проанализирован ареал ВКЭ европейского субтипа на территории Евразии. Представлены карты географического распространения ВКЭ европейского субтипа на территории Европы и в Российской Федерации. Показано, что ВКЭ европейского субтипа встречается в 14 регионах России, его восточной границей распространения в нашей стране является Восточная Сибирь (Республика Бурятия). Отмечено, что случаи КЭ, этиологически связанные с европейским субтипом вируса, встречаются преимущественно в Европе. ВКЭ данного субтипа, как правило, вызывает заболевание с более мягким течением и благоприятным исходом по сравнению с КЭ, вызванным вирусом дальневосточного или сибирского субтипов. Для него характерно двухфазное течение, которое наблюдается у 74–85 % пациентов, инфицированных ВКЭ европейского субтипа. Проведён сравнительный анализ основных переносчиков и резервуарных хозяев ВКЭ европейского субтипа в Европе и в Западной и Восточной Сибири. Подчёркнуто, что в Евразии ВКЭ европейского субтипа циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов. Однако анализ данных научной литературы показал, что, несмотря на эти различия, он обладает высокой степенью стабильности генома.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, европейский субтип, генетические свойства, искодовые клещи, ареал, эволюция, экология

Для цитирования: Савинова Ю.С. Европейский субтип вируса клещевого энцефалита. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 100-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9

Статья поступила: 15.01.2021

Статья принята: 20.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

EUROPEAN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS. LITERATURE REVIEW

Savinova Yu.S.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yulia S. Savinova,
e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

ABSTRACT

This review is devoted to the European subtype of tick-borne encephalitis virus (TBEV). It summarizes and analyzes the information available at the scientific literature on the genetic and biological properties of strains of this virus subtype. A comparative analysis of the complete coding sequences of all currently recognized tick-borne flaviviruses was carried out. It was noted that the differences in TBEV strains included in the European subtype are minimal, which indicates a higher degree of their genetic homogeneity than in strains of the Far Eastern and Siberian subtypes. The level of differences in the genome of strains of the European subtype, depending on the region and the source of isolation, was analyzed. No relationship was found between the level of homology of nucleotide sequences of TBEV strains of the European subtype and the source of isolation. The proposed models for the evolution of TBE are described. The area of TBE of the European subtype in Eurasia is analyzed. The maps of the geographical distribution of the European subtype are presented. It shows the European subtype TBE is found in 14 regions of Russia. TBE of this subtype, as a rule, causes a disease with a milder course in comparison with TBE caused by a virus of the Far Eastern or Siberian subtypes. An analysis of the main vectors and reservoir hosts of the European subtype TBEV in Europe and in Siberia has been carried out. It is emphasized that in Eurasia the European TBEV circulates in territories that differ significantly in climatic conditions, relief, landscape, and characteristics of biotopes. However, analysis of scientific literature data showed that, despite these differences, it has a high degree of genome stability.

Key words: tick-borne encephalitis virus, European subtype, genetic properties, ixodid ticks, area, evolution, ecology

For citation: Savinova Yu.S. European subtype of tick-borne encephalitis virus. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 100-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.9

Received: 15.01.2021
Accepted: 20.08.2021
Published: 12.10.2021

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) принадлежит к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Он является небольшим оболочечным вирусом, вирионы которого содержат нуклеокапсид, окружённый липопротеиновой оболочкой. Частицы ВКЭ обладают кубическим типом симметрии и имеют диаметр около 50 нм. Геном ВКЭ, как и у других флавивирусов, состоит из позитивной одноцепочечной РНК, приблизительно 11 000 нуклеотидов, содержащей одну открытую рамку считывания, кодирующую один полипротеин, в результате процессинга которого образуются три структурных (С, ргМ, Е) и семь неструктурных (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4 и NS5) белков [1].

В настоящее время на основании сходства последовательностей генома выделяют три основных субтипа ВКЭ: Дальневосточный (синоним: русский весенне-летний клещевой энцефалит, прототипный штамм Софьин) (TBEV-FE), Европейский (синонимы: центрально-европейский или Западный клещевой энцефалит, TBEV-Eur, прототипный штамм *Neudoerfl*) и Сибирский (урало-сибирский, TBEV-Sib, прототипные штаммы: Заусаев, Васильченко) [2–4]. Каждый из субтипов ВКЭ обладает собственным ареалом, ассоциирован с определённым видом клеща-переносчика и кругом позвоночных хозяев, обладает разным патогенным потенциалом для человека.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) в Европе, на территории которой доминирует ВКЭ европейского субтипа. Не так давно этот субтип вируса был обнаружен в Южной Корее, а также описаны случаи изоляции TBEV-Eur в Западной и Восточной Сибири. В связи с этим возрос интерес к изучению генетических, фенотипических, эколого-географических особенностей этого субтипа вируса, как в пределах основного ареала вируса, так и за его пределами.

Цель данного обзора литературы: обобщение и анализ исторических и современных данных об особенностях ВКЭ европейского субтипа, циркулирующего на территории Евразии.

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА

До 80-х гг. XX века в основе классификации арбовирусов лежали антигенные свойства. В соответствии с классификацией ВКЭ на основе антигенных свойств было принято выделять два, а затем три подтипа вируса, которые в настоящее время в большей части соответствуют трём описанным выше субтипам. Первые сравнительные исследования антигенных взаимоотношений вирусов внутри комплекса КЭ были предприняты J. Casals и L.T. Webster в 1944 г. С использованием перекрёстных реакций нейтрализации (РН) и связывания компонента (РСК) ими было показано близкое антигенное родство между штаммами вируса КЭ и Шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО) [5]. Однако позднее J. Casals (1963), применяя некоторые модификации в постановке опытов, выявил некоторые различия количественного характера между этими возбудителями [6]. Д. Слоним

(1956) в перекрёстных РСК установил, что между штаммами восточного и западного КЭ существует более выраженная антигенная близость, чем с вирусом ШЭО [7]. А.И. Иваненко (1958) с помощью РН и РСК установила, что Белорусский штамм 256 в антигенном отношении стоит ближе к вирусу ШЭО, хотя и занимает промежуточное положение между ним и штаммами ВКЭ, выделенными на Дальнем Востоке [8].

Результаты исследования, проведённого Д.Х. Кларк в 1960-х годах, показали, что в реакциях торможения гемагглютинации (РТГА) и преципитации в агаре с перекрёстно-адсорбированными сыворотками вирус западного КЭ чётко дифференцируется от восточного варианта вируса [9, 10]. При этом было отмечено, что ни один штамм, выделенный в европейских странах, то есть в отдалении от ареала восточного вируса, не мог быть отнесён к данному антигенному подтипу. Позднее был описан третий – Сибирский субтип ВКЭ, доминирующий в азиатской части России.

М.П. Чумаков и соавт. (1975) предложили дифференцировать штаммы ВКЭ по экологическому признаку с учётом доминирующего в очаге основного вида хранителя и переносчика вируса. Они выделили три серологических типа: 1) персулькатусный; 2) ридцинусный; 3) штамм Вергина, выделенный в Греции из мозга погибшего козлёнка [11]. Авторами было отмечено, что на крайнем западе бывшего СССР, в Прибалтике, есть районы с преобладанием одного либо «ридинусного», либо «персулькатусного» антигенного типа ВКЭ.

Таким образом, уже полвека назад исследователям стало понятно, что существует как минимум два подтипа ВКЭ, которые можно дифференцировать на основании географических, антигенных и экологических свойств.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШТАММОВ ВКЭ ЕВРОПЕЙСКОГО СУБТИПА

С расшифровки А.Г. Плетневым и соавт., а также С.W. Mandl et al. полных геномов восточного (*Sofjin*) и европейского (*Neudoerfl*) штаммов начался новый этап внутривидовой классификации ВКЭ [12–15]. Полученные данные показали, что генетические различия между западным и восточным вариантами ВКЭ значительны: 16,8–16,9 % нуклеотидных замен и 6,9–7,2 % аминокислотных замен. При этом два восточных штамма ВКЭ имели гораздо меньшую разницу в заменах нуклеотидов (4,6 %) и аминокислот (1,8 %) соответственно [16–19].

Современная классификация ВКЭ основывается, главным образом, на различиях в нуклеотидной (14,6–16,5 %) и аминокислотной (5,0–6,8 %) последовательностях полипротеина [20]. Кроме того, используется и другой подход к разделению ВКЭ на субтипы, который основан на анализе маркерных аминокислот. В соответствии с этим принципом, отличительным признаком субтипа является маркерная аминокислота в позиции 206 гликопротеина Е [21, 22]. Все штаммы Дальневосточного субтипа имеют в положении 206 аминокислоту Ser, штаммы Европейского субтипа – Val, Сибирского субтипа – Leu [23].

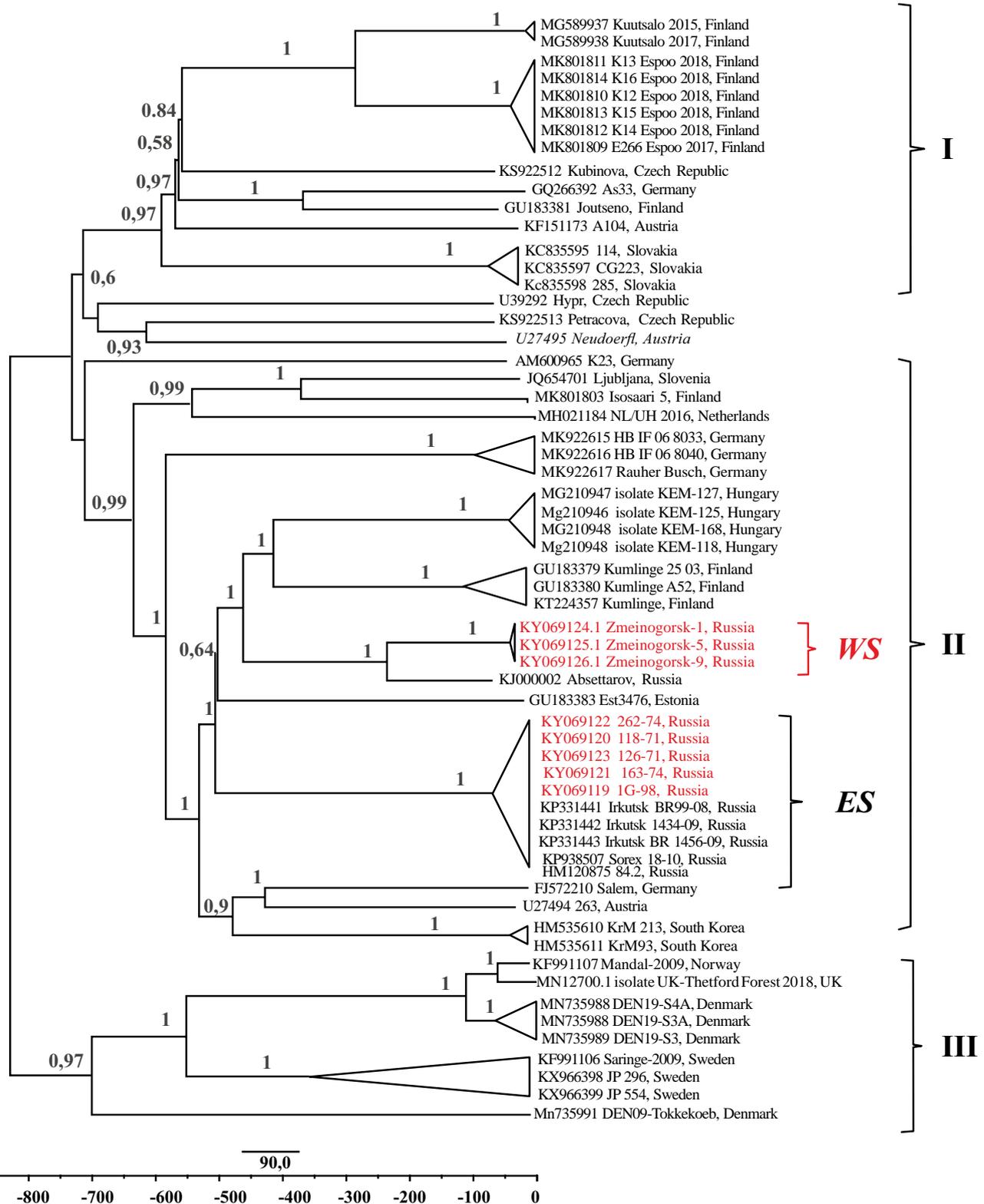


РИС. 1.
 Филогенетическое дерево, построенное на основе полнотеломных последовательностей штаммов ВКЭ Европейского субтипа с применением байесовского метода Монте-Карло по схеме марковских цепей (MCMC), используемого пакетом программ BEAST v1.10.4. Штаммы ВКЭ, выделенные нами на территории Западной и Восточной Сибири, выделены красным шрифтом, прототипный штамм *Neudoerfl* выделен курсивом

FIG. 1.
 Phylogenetic tree constructed on the basis of genome sequences of TBEV strains European subtype using the Bayesian Monte Carlo method according to the Markov chain scheme (MCMC) used by the BEAST software package v1.10.4. The TBE strains identified by us in Western and Eastern Siberia are shown in red, the prototype strain *Neudoerfl* – in italics

Сравнение полных кодирующих последовательностей всех признанных на сегодняшний день видов флавивирусов привело к новому таксономическому предложению считать ВКЭ и Louping ill virus (LIV) одним видом (TBEV), включающим 4 вирусных субтипа: 1) WesternTBEV (TBEV-Eur); 2) восточный TBEV (TBEV-Sib и TBEV-FE); 3) TBEV Турецкого энцефалита овец (подтипы: вирус греческого козьего энцефалита; и 4) Louping ill TBEV (испанский, британский и ирландский подтипы) [24]. Одним из аргументов в пользу данной классификация являлся тот факт, что при исследовании антигенных свойств TBEV-Eur был более тесно связан с LIV, чем со штаммами TBEV-FE и TBEV-Sib [25]. Однако не все исследователи согласны с данным таксономическим предложением G. Grard et al. [24].

На настоящий момент в международных электронных базах данных GenBank и ViPR насчитывается более 60 нуклеотидных последовательностей TBEV-Eur. На рисунке 1 показано филогенетическое дерево штаммов, построенное на основе полногеномных последовательностей (10 245 п.н.) 60 штаммов TBEV-Eur с применением байесовского метода Монте-Карло по схеме марковских цепей (MCMC), используемого пакетом программ BEAST v1.10.4.

Условно мы выделили три кластера. В первый кластер входят штаммы из Финляндии, Чехии, Германии, Австрии и Словакии. Индекс поддержки составляет от 0,6 до 1 для каждой из ветвей. Во второй, самый обширный, кластер входят 33 штамма из Германии, Словении, Финляндии, Чехии, Австрии, Венгрии, России, Нидерландов и Южной

Кореи. Образцы из Сибири, взятые в исследование, разделились на две линии, которые мы условно обозначили как западно-сибирский и восточно-сибирский варианты, в зависимости от места их изоляции. Штаммы из Змеиногорска составили западный вариант, а штаммы из Иркутской области составили восточный вариант. Примечательно, что штамм 84.2 из Алтая (Западная Сибирь) вошёл в группу восточного варианта, несмотря на место изоляции. В третий кластер вошли штаммы из Норвегии, Великобритании, Дании и Швеции. Отдельную ветвь в данном кластере образовал штамм DEN-09 из Дании.

При сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей, имеющихся в NCBI, было показано, что уровень различий кодирующей области генома у штаммов TBEV-Eur и других представителей флавивирусов, переносимых клещами, составляет: с вирусом греческого энцефалита коз – 14,2–14,4 %, турецкого энцефалита овец – 14,5–14,9 %, испанского энцефалита овец – 12,6–13,0 %, вирусом *Louping ill* (ШЭО) – 11,9–13,0 % (табл. 1).

При сравнении как кодирующей области генома, так и соответствующей ей последовательности полипротеина среди групп штаммов трёх основных субтипов различия у штаммов TBEV-Eur были минимальными, что свидетельствует о более высокой степени их генетической однородности, чем у штаммов Дальневосточного и Сибирского субтипов (табл. 2).

При этом максимальные показатели различий выявлены не между штаммами TBEV-Eur из крайних точек ареала, как можно было бы предположить, а между штам-

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ РАЗЛИЧИЙ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНОМА МЕЖДУ ШТАММАМИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЕВРОПЕЙСКОГО СУБТИПА И ДРУГИМИ ФЛАВИВИРУСАМИ, ПЕРЕНОСИМЫМИ КЛЕЩАМИ

Вид вируса/ субтип	Греческий энцефалит коз (GGEV)	Испанский энцефалит овец (SSEV)	Турецкий энцефалит овец (TSEV)	Шотландский энцефаломиелит овец (LI)
TBEV-Eur	14,2–14,4 %	12,6–13,0 %	14,5–14,9 %	11,9–13,0 %

TABLE 1
THE LEVEL OF DIFFERENCES IN THE NUCLEOTIDE SEQUENCES OF THE CODING REGION OF THE GENOME BETWEEN TBEV STRAINS OF THE EUROPEAN SUBTYPE AND OTHER TICK-BORNE FLAVIVIRUSES

ТАБЛИЦА 2
МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ШТАММАМИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ПО КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНОМА И ПО СООТВЕТСТВУЮЩИМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМ ПОЛИПРОТЕИНА

Субтип ВКЭ	Количество проанализированных последовательностей	Различия по кодирующей области генома	Различия по последовательности полипротеина
TBEV-FE	75	6,6 %	2,9 %
TBEV-Eur	67	3,1 %	1,5 %
TBEV-Sib	24	7,8 %	4,2 %

TABLE 2
THE MAXIMUM VALUES OF DIFFERENCES BETWEEN TBEV STRAINS IN THE CODING REGION OF THE GENOME AND IN THE CORRESPONDING POLYPROTEIN SEQUENCES

мами из Центральной и Северной Европы: *Hypr* (U39292) (1953) из Чешской Республики и *Mandal-2009* (KF991107) (2009) из Норвегии, а также между прототипными штаммами *Neudoerfl* (U27495) из Австрии (1971) и *JP-554* (KX966399) из Швеции (2008). В то время как различия между нуклеотидными последовательностями изолятов TBEV-Eur из Западной или Северной Европы с последовательностями изолятов из крайней восточной точки ареала (Южная Корея) составили: 2,69 и 2,72 % между штаммами *NL/UH-2016* и *KrM-93* и *KrM-213* соответственно, 2,18 и 2,21 % между штаммом *Mandal-2009* и изолятами *KrM-93* и *KrM-213* соответственно.

Максимальная гомология, как правило, наблюдается между штаммами TBEV-Eur, выделенными в одном регионе (уровень различий < 1 %). Кластеризация штаммов на основе места изоляции проявляется вне зависимости от года и источника их изоляции. Так, например, уровень различий по кодирующей области генома между штаммами TBEV-Eur, изолированными на территории Венгрии в период с 2011 по 2016 гг., не превышает 0,04 %. Гомология штаммов из Иркутской области (Восточная Сибирь), выделенных в период с 1971 по 2009 г., составляет 99,86–99,99 %. В то же время различия между штаммами TBEV-Eur, изолированными в разных точках Финляндии, существенны. Так, уровень различий между изолятами TBEV-Eur с острова *Kuutsalo* в Финском заливе и штаммами из *Siroo* из Южной Финляндии и о. *Isosaari* достигал 2,28–2,36 %. В то же время гомология штаммов с о. *Kuutsalo* и из *Siroo*, расположенного западнее Хельсинки, на берегу Финского залива, составила 98,96–99,1 %.

Не отмечено связи между уровнем гомологии нуклеотидных последовательностей штаммов TBEV-Eur и источником изоляции. Так, например, максимальные значения различий по кодирующей области генома между штаммами *Neudoerfl* (U27495) и *JP-554* (KX966399), выделенными из клещей *I. ricinus*, достигали 3,06 %. При этом уровень различий между штаммами *IrkutskBR-99-08* (KP331441) из *I. persulcatus* и *JP-554* из *I. ricinus* имел близкие значения (2,72 %).

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ИСТОРИЯ

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе ведётся дискуссия о времени дивергенции ВКЭ разных субтипов. Первой попыткой дать развёрнутый сценарий эволюционных событий, связанных с происхождением и распространением ВКЭ, стала работа Р.М. Zanotto et al. [26]. Авторы предложили гипотезу клинального распространения ВКЭ по Евразийскому континенту в направлении с востока на запад. Не так давно D.M. Heinze et al. провели ревизию клинальной концепции эволюции ВКЭ. В результате проведённого анализа с помощью Байесовского метода статистики, авторы предположили, что ВКЭ происходит от общего предка, который появился примерно 3100 лет назад, и затем распространялся из единой точки (центральная часть России) в двух направлениях – на запад (западная группа) и на восток Северной Евразии (восточная группа) [27] (рис. 2).

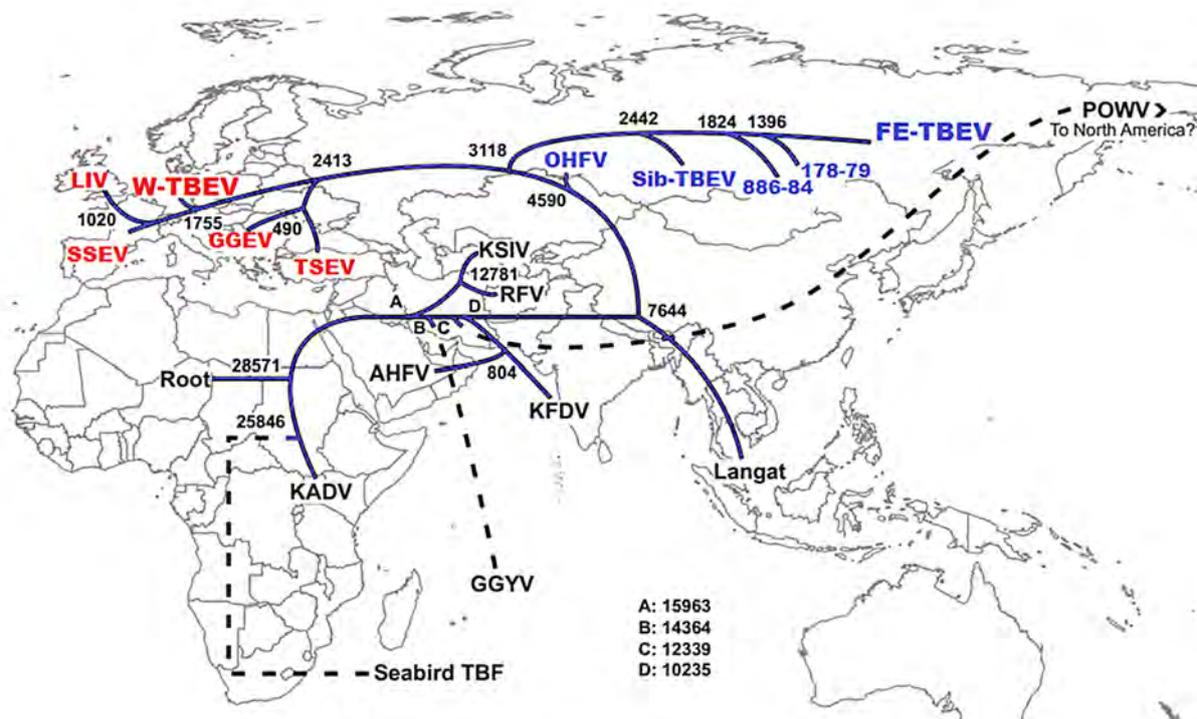


РИС. 2.
Предполагаемая модель распространения TBE на территории Евразии (цитируется по [27])

FIG. 2.
Estimated TBE Distribution Model in Eurasia (cited by [27])

Было показано, что в родословной ВКЭ имеется глубокий раскол между группами восточного и западного КЭ. К восточной группе были отнесены TBEV-Sib и TBEV-FE, а к западной группе – вирусы энцефалита овец и TBEV-Eur. В западной группе первыми от общего предка дивергировали вирус греческого козьего энцефалита (GGEV) и вирус турецкого энцефалита овец (TSEV), затем TBEV-Eur, далее – вирус испанского энцефалита овец (SSEV) и шотландского энцефалита овец (вирус *Louping ill*, LIV). Одним из интереснейших является недавнее филогенетическое исследование полногеномных аминокислотных последовательностей флавивирусов, проведённое с использованием Байесовского филогенетического метода [27].

Данная работа показывает, что предок TBEV-Eur разошёлся с общим предком остальных субтипов TBEV приблизительно 1087 лет назад (95%-й доверительный интервал (ДИ): от 649 до 1610 лет). Предок TBEV-Eur дал начало вирусу LIV приблизительно 572 года тому назад (95% ДИ: от 328 до 844 лет), который мигрировал и затем развивался на Британских островах. Практически в этот же период

от этой группы вирусов отделился вирус греческого энцефалита коз, вирус турецкого овечьего энцефалита и вирус испанского овечьего энцефалита, которые мигрировали на Балканские и Пиренейский острова. Разделение TBEV-FE и TBEV-Sib произошло приблизительно 900 лет тому назад (95% ДИ: от 503 до 1508 лет). Эти авторы считают, что TBEV-Eur является самым молодым из трёх основных субтипов. Данные, полученные M. Weidmann et al., свидетельствуют о том, что TBEV-Eur в Центральной Европе возник в Чешской Республике, откуда вирус мигрировал около 350 лет тому назад в Германию [28]. Все известные в настоящее время штаммы из Центральной Европы разделились всего около 300–400 лет назад. В отличие от TBEV-Sib, для которого характерна последовательная генетическая эволюция, TBEV-Eur, по всей видимости, происходит из одной генетической клады и показывает параллельную эволюцию. Исследования по конкретным очагам ТБЕ показывают, что в каждом из них распространён особый и чётко идентифицируемый штамм вируса. Также было показано, что штаммы TBEV-Eur, по-видимому, стабильны в последовательностях гена *E* в течение десяти



РИС. 3.
Встречаемость различных субтипов ВКЭ на территории Европы. ★ – Европейский субтип; ★ – Сибирский субтип; ★ – Дальневосточный субтип

FIG. 3.
The occurrence of various subtypes of TBEV in Europe: ★ – European subtype; ★ – Siberian subtype; ★ – Far-Eastern subtype

тилетий, как установлено в Финляндии (штамм Kumlinge) и в Австрии (штамм Zillertal).

АРЕАЛ

Каждый из субтипов ВКЭ имеет свой ареал. Зонай абсолютного доминирования TBEV-Eur являются Центральная и Северная Европа, причём западная граница её находится на территории Беларуси, Украины и скандинавских стран. Восточнее, на европейской территории России, Урале, в Западной и Восточной Сибири отмечается совместная циркуляция TBEV-Eur и TBEV-Sib, при этом TBEV-Eur встречается, как правило, в минорных количествах. Крайней восточной точкой ареала, где на сегодняшний день выявлен TBEV-Eur, является Южная Корея [29, 30].

На рисунке 3 представлена карта, демонстрирующая встречаемость различных субтипов ВКЭ на территории Европы.

В большинстве Европейских стран встречается только один субтип ВКЭ – Европейский. Однако в некоторых странах Северной Европы выявлена совместная циркуляция нескольких субтипов ВКЭ. Например, на территории Латвии и Эстонии изолированы штаммы ВКЭ трех субтипов (Европейского, Сибирского, Дальневосточного).

В Финляндии обнаружены два субтипа вируса: TBEV-Eur и TBEV-Sib. На территории Юго-Восточной Европы в Боснии и Герцеговине также выявлена одновременная циркуляция TBEV-Eur и TBEV-Sib. В Украине наряду со штаммами TBEV-Eur изолированы штаммы TBEV-Sib и TBEV-FE.

На территории России картина географического распространения субтипов ВКЭ более разнообразна и неравномерна.

По данным референс-центра по мониторингу за клещевым вирусным энцефалитом при ФКУЗ Иркутский НИПЧИ Роспотребнадзора, дополненных результатами собственных исследований, TBEV-Eur встречается в 14 субъектах РФ (рис. 4).

В европейской части России TBEV-Eur обнаружен на территории Калининградской, Ленинградской, Калужской, Московской, Вологодской областей, Пермского края, в Республиках Карелия, Удмуртия и Крым. Циркуляция данного варианта ВКЭ выявлена и в азиатской части России (Новосибирская и Иркутская области, Республики Алтай и Бурятия, Алтайский край). TBEV-Eur не обнаружен в Забайкальском крае и на Дальнем Востоке.

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, восточной границей распространения TBEV-Eur в России является Восточная Сибирь (Республика Бурятия) [31].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Как уже упоминалось выше, зоной абсолютного доминирования TBEV-Eur являются Центральная и Северная Европа. В настоящее время случаи КЭ официально зарегистрированы в 27 европейских странах: Австрии, Беларуси, Болгарии, Боснии и Герцеговине, Венгрии, Германии, Греции, Дании, Италии, Латвии, Литве, Нидерланд-

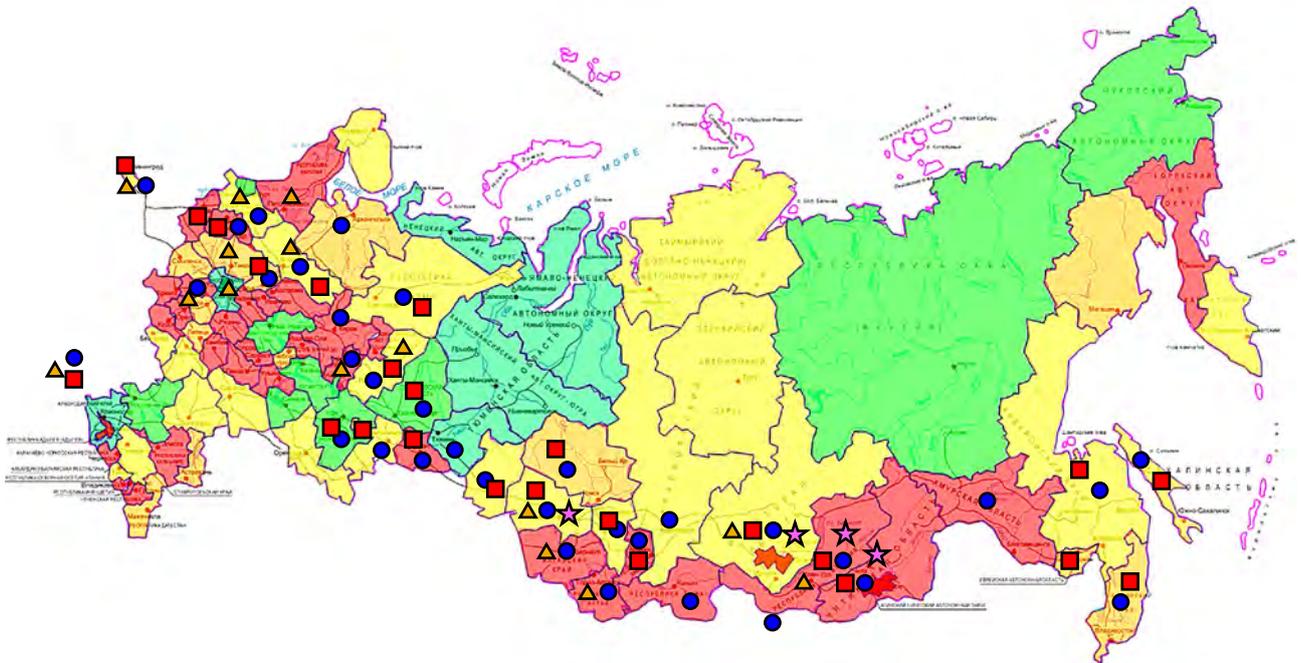


РИС. 4.
Географическое распространение субтипов ВКЭ на территории России. ■ – Дальневосточный субтип; ● – Сибирский субтип; ▲ – Европейский субтип; ☆ – Байкальский субтип

FIG. 4.
The geographical distribution of TBEV subtypes in Russia. ■ – Far-Eastern subtype; ● – Siberian subtype; ▲ – European subtype; ☆ – Baikal subtype

дах, Норвегии, Польше, Румынии, России, Сербии, Словакии, Словении, Финляндии, Франции, Хорватии, Чехии, Швейцарии, Швеции, Эстонии, Украине [32]. Заболеваемость КЭ на территории Европы распределена крайне неравномерно. Максимальное количество случаев заболевания отмечается в Чехии (среднегодовое число заболеваний – около 600), Латвии (около 430), Литве (примерно 400 в год), Германии (около 280 в год), Словении и Польше (приблизительно 230 случаев в год) [32].

В Европе, как правило, все случаи заболеваний людей КЭ этиологически связаны с TBEV-Eur. Однако в Финляндии на архипелаге Котка выявлены случаи КЭ с более тяжёлым течением заболевания, вызванные TBEV-Sib [33] КЭ. В Латвии, где отмечается высокий уровень заболеваемости КЭ, наряду с TBEV-Eur, доказана циркуляция TBEV-Sib и TBEV-FE.

Самые высокие показатели заболеваемости КЭ регистрируются в России, где наблюдается самое высокое генетическое разнообразие ВКЭ. В Бельгии, Боснии и Герцеговине, Хорватии, Греции, Нидерландах, Сербии, Украине фиксируются только единичные случаи КЭ. В Южной Корее, на территории которой были изолированы штаммы TBEV-Eur, случаев КЭ у людей не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

TBEV-Eur, как правило, вызывает заболевание с более мягким течением и благоприятным исходом, по сравнению с КЭ, вызванным TBEV-Sib и TBEV-FE [33–39]. Для него характерно двухфазное течение, которое наблюдается у 74–85 % пациентов, инфицированных TBEV-Eur. В Европе КЭ протекает в виде непаралитических форм с умеренной лихорадкой. Клиническая картина инфекции варьирует от субклинической до случаев КЭ с поражением ЦНС тяжёлыми и сохраняющимися после заболевания неврологическими последствиями (до 10 % случаев). Уровень летальности от TBEV-Eur не превышает 2 % [40–43]. В ежегодном эпидемиологическом отчёте по ТБЕ за 2015 г., опубликованном ECDC в 2018 г., уровень смертности в Европе составил всего около 0,2 % (пять смертей среди 1908 подтверждённых случаев КЭ). Для западного КЭ не характерны геморрагические и хронические (прогрессирующие) формы заболевания, которые обычно ассоциируют с другими субтипами вируса. Смертельные случаи в основном наблюдаются у пожилых или иммунокомпромированных пациентов [44]. Клиника КЭ, вызванного штаммом TBEV-Eur 1G-98 у больного человека в Иркутской области, не отличалась от описания клиники западного КЭ и характеризовалась умеренной лихорадкой и двухфазным течением, без каких-либо остаточных явлений.

Экспериментальные исследования на овцах показали, что вирус западного КЭ при естественном заражении (через клещей) и при подкожном инфицировании не проходит через гематоэнцефалический барьер [36]. Данные, полученные В.И. Вотяковым, В.М. Ждановым и И.И. Протас в результате более, чем 25-летних сравнительных комплексных исследований клинической картины и закономерностей развития инфекционного процесса при западном и восточном КЭ на территории Белоруссии и Дальне-

го Востока, выявили качественные клинко-патогенетические различия этих заболеваний, и привели к выводу об их нозологической самостоятельности [36]. Это позволило В.И. Вотякову и соавт. сформулировать гипотезу о разных нозологических единицах: 1) клещевой вирусный энцефаломиелит, связанный с Дальневосточным субтипом вируса, 2) клещевой вирусный серозный менингит при заражении Европейским субтипом и 3) клещевой вирусный менингоэнцефалит, связанный с Сибирским субтипом [36]. Многолетняя дискуссия по этому поводу не закончена до сих пор. В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) введены разные пункты для кодирования КЭ: А.84.0 – дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит) и А84.1 – центральноевропейский клещевой энцефалит.

ПЕРЕНОСЧИКИ И РЕЗЕРВУАРНЫЕ ХОЗЯЕВА

Основным переносчиком и резервуарным хозяином TBEV-Eur в Европе является клещ *Ixodes ricinus*. На территории Восточной и Западной Сибири, за пределами основного ареала, штаммы TBEV-Eur были изолированы от клещей *I. persulcatus* [45]. В таёжных клещах TBEV-Eur был также обнаружен на территории Финляндии. Кроме того, данный субтип вируса был детектирован и в других видах клещей родов *Ixodes* (*I. trianguliceps*, *I. gibbosus*, *I. pavlovskyi*, *I. nipponensis*), *Dermacentor* (*D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. pictus*, *Haemaphysalis* (*H. concinna*, *H. longicornis*, *H. flava*) и *Hyalomma* (*H. marginatum*) [46–51]. Имеются сообщения об изоляции штаммов TBEV-Eur из клещей *D. marginatus* на территории Угловского района Алтайского края (Россия), в Крыму, в Карагандинской области Республики Казахстан [52, 55]. Например, в восточной Польше TBEV-Eur был обнаружен в *D. reticulatus* [53].

Следует отметить, что TBEV-Eur был обнаружен как в свободноживущих эктопаразитах, так и в клещах, обитающих в гнёздах птиц, норах, пещерах и т. д. (*I. arboricola*, *I. hexagonus*, *I. frontalis*, *I. uriae*) [54].

Особый научный интерес вызывает описание природных очагов в безиксодовой зоне среднегорий Алтая, длительная циркуляция TBEV-Eur в которых протекает при участии нескольких видов грызунов, зайцеобразных (алтайская пищуха) и гематофагов из числа обитателей их гнёзд, и некоторых видов наземно гнездящихся птиц [55].

Компетентными резервуарными хозяевами, играющими основную роль в передаче ВКЭ, в том числе TBEV-Eur, являются представители отрядов *Rodentia* (грызуны) и *Eulipotyphla* (насекомоядные) [56].

В электронной базе данных GenBank имеются нуклеотидные последовательности штаммов TBEV-Eur, изолированные на территории Европы от рыжей полёвки (КС835597), лесной мыши, обыкновенной белки, желтогорлой мыши (KF151173). К. Achazi et al. сообщали о детекции ВКЭ от шести видов грызунов: полевой мыши, желтогорлой мыши, лесной мыши, тёмной полёвки, обыкновенной полёвки и рыжей полёвки [56]. В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеются штаммы TBEV-EU из Белоруссии, изолированные от рыжей полёвки, желтогорлой мыши, бурозубки.

На территории Южной Кореи изоляты TBEV-Eur были получены от полевой мыши (*Apodemus agrarius*) [29, 30].

В Восточной Сибири штаммы TBEV-Eur были изолированы от суслика длиннохвостого, узкочерепной полёвки, лесной мыши, красной полёвки [32], бурозубки [57]. На территории Западной Сибири TBEV-Eur был выделен от грызунов – красно-серой полёвки (*Myodes rufocanus*), красной полёвки (*M. rutilus*), плоскочерепной полёвки (*Alticola strelzovi*), большеухой полёвки (*A. macrotis*), узкочерепной полёвки (*Microtus gregalis*), полёвки экономки (*M. oeconomus*), а также от зайцеобразных – алтайской пищухи (*Ochotona alpina*) [55].

TBEV-Eur также выделяли от более крупных животных – представителей отрядов *Lagomorpha* (Зайцеобразные), *Carnivore* (Плотоядные) и *Artiodactyla* (Парнокопытные).

В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеется штамм TBEV-Eur, выделенный в 1988 г. из молока козы (Могилевская область, Республика Беларусь). Важную роль в резервации ВКЭ, а также в его переносе на дальние расстояния играют птицы. ВКЭ был изолирован от многих видов птиц, главным образом из отряда Воробьинообразных (*Passeriformes*). Вирус выделяли от дрозда-рябинника (*Turdus pilaris*), дрозда-белобровика (*Turdus iliacus*) и других *Turdus* spp., галки (*Corvus monedula*), чёрной вороны (*Corvus corone*), сороки (*Pica pica*), обыкновенного скворца (*Sturnus vulgaris*), обыкновенного жулана (*Lanius collurio*), юрка (*Fringilla montifringilla*), зяблика (*Fringilla coelebs*), обыкновенного клёста (*Loxia curvirostra*), чечётки (*Carduelis flammea*), лесного конька (*Anthus trivialis*), белой и жёлтой трясогузок (*Motacilla alba*, *Motacilla flava*), овсянковых (*Emberiza* spp.), обыкновенной вертишейки (*Jynx torquilla*), рябчика (*Bonasa Bonasia*), коростеля (*Crex Crex*), вальдшнепа (*Scolopax rusticola*), морянки (*Clangula hyemalis*), турпана (*Melanitta fusca*), чирка трескунка (*Anas querquedula*), лысухи (*Fulica atra*), канюка обыкновенного (*Buteobuteo*) [58]. В коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ имеются штаммы TBEV-Eur, изолированные в Белоруссии от сороки (*Pica pica*) и сизого голубя (*Columba livia*). На территории Алтая данный субтип вируса был выделен от горного конька (*Anthus spinoletta*) [48].

КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В Евразии TBEV-Eur циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов [31]. Учитывая тот факт, что основными переносчиками TBEV-Eur являются клещи *I. ricinus*, которые в Европе обитают, в первую очередь, в районах с лиственными и смешанными лесами, именно из этих биотопов чаще изолируют штаммы данного субтипа вируса. В азиатской части России TBEV-Eur существует в условиях очаговых экосистем, значительно отличающихся от европейского нозоареала данного субтипа вируса. TBEV-Eur здесь был обнаружен в таёжных, подтаёжных, лиственных и смешанных лесах, а также в лесостепи [31].

Важную роль в распределении иксодовых клещей, а следовательно и инфицирующих их возбудителей,

может играть высота местности над уровнем моря. Как правило, высота местности, на которой имеются очаги КЭ с циркуляцией в них TBEV-Eur, не превышает 1000 м над уровнем моря [52]. В последние годы в ряде стран произошли изменения в географическом распространении клещей *I. ricinus*. В настоящее время они всё чаще появляются в высокогорных районах и в северных широтах. В Чешской Республике исследователи обнаружили *I. ricinus* на высоте 1100 метров над уровнем моря [59]. В кантоне Вале на юго-западе Швейцарии стабильная популяция *I. ricinus* была найдена на высоте 1450 метров над уровнем моря [60]. В австрийских Альпах случаи КЭ человека, связанные с употреблением непастеризованного козьего молока, произошли на высоте более 1500 метров [61]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что в соответствии с изменением местообитания клещей может измениться и ареал TBEV-Eur.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы показал, что несмотря на то, что TBEV-Eur циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов, он обладает высокой степенью стабильности генома. Изучение этого феномена так же, как и вопросов расширения ареала TBEV-Eur до территории Сибири и Южной Кореи, а также эволюции и филогеографии этого вируса требуют дальнейших углублённых исследований.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS*. 1993; 101(10): 735-745. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00174.x
2. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
3. Gould EA, de Lamballerie X, Zanotto PM, Holmes EC. Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Adv Virus Res*. 2001; 57: 71-103. doi: 10.1016/s0065-3527(01)57001-3
4. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Taxonomy history: Flavoviridae. EC 51. *ICTV*. 2019. URL: <https://talk.ictvonline.org>. [date of access: 01.09.2021].
5. Casals J, Webster LT. Relationship of louping ill in sheep and the virus of Russian spring-summer encephalitis in man. *J Exp Med*. 1944; 79(1): 45-63. doi: 10.1084/jem.79.1.45
6. Casals J. Relationships among arthropod-borne animal viruses determined by cross-challenge test. *Amer J Trop Med Hyg*. 1963; 12(4): 587-596. doi: 10.4269/ajtmh.1963.12.587

7. Slonim D. The virus of the Czechoslovak tick-borne encephalitis. Antigenic attitude to viruses of Scottish and eastern (Russian, spring-summer) encephalitis. *Zbl Bact Parasitenkunde Inf Hyg.* 1956; 73: 207-212.
8. Иваненко А.И. Серологический анализ антигенной структуры штаммов западного варианта весенне-летнего клещевого энцефалита в опытах нейтрализации и РСК. Сообщения 1 и 2. *Вопросы вирусологии.* 1958; 3: 175-185.
9. Clarke DH. Antigenic analysis of strains group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med.* 1960; 111(1): 21-32. doi: 10.1084/jem.111.1.21
10. Clarke DH. Further studies on antigenic relationships among the viruses of the group B tick-borne complex. *Bull World Health Organ.* 1964; 31(1): 50-66.
11. Чумаков М.П., Рубин С.Г., Линева М.Б. Три антигенных типа вируса клещевого энцефалита, их зависимость от основных видов клещей-переносчиков и географическое распространение. *Вопросы медицинской вирусологии.* 1975; 371-372.
12. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Tick-borne encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for virion structural proteins. *FEBS Lett.* 1986; 200(2): 317-321. doi: 10.1016/0014-5793(86)81160-7
13. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1990; 174(1): 250-263. doi: 10.1016/0042-6822(90)90073-z
14. Mandl CW, Heinz FX, Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology.* 1988; 166(1): 197-205. doi: 10.1016/0042-6822(88)90161-4
15. Mandl CW, Heinz FX, Stocke E, Kunz C. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. *Virology.* 1989; 173(1): 291-301. doi: 10.1016/0042-6822(89)90246-8
16. Ткачев С.Е., Демина Т.В., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., и др. Молекулярно-генетическая и биологическая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Западной и Восточной Сибири. *Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе: Материалы научно-практической конференции.* Новосибирск; 2016: 95-97.
17. Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016; 15(6): 30-40. doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-30-40
18. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П., Верховина М.М., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Краткая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных в Сибирском регионе. *Acta biomedica scientifica.* 2014; 6(100): 96-100.
19. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., и др. Особенности штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Сибири. *Здоровье населения и среда обитания.* 2014; 12(261): 51-53.
20. Demina TV, Dzhioev YP, Verkhovina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010; 82(6): 965-976. doi: 10.1002/jmv.21765
21. Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA. Analysis of flavivirus envelope proteins reveals variable domains that reflect their antigenicity and may determine their pathogenesis. *Virus Res.* 1995; 35(3): 307-321. doi: 10.1016/0168-1702(94)00090-y
22. Shiu SY, Ayres MD, Gould EA. Genomic sequence of the structural proteins of louping ill virus: Comparative analysis with tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1991; 180(1): 411-415. doi: 10.1016/0042-6822(91)90048-g
23. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
24. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzales PG, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007; 361(1): 80-92. doi: 10.1016/j.virol.2006.09.015
25. Hubalek Z, Pow I, Reid HW, Hussain MH. Antigenic similarity of central European encephalitis and louping-ill viruses. *Acta Virol.* 1995; 39(5-6): 251-256.
26. Zanotto PM, Gao GF, Gritsun T, Marin PS, Jiang WR, Venugopal KP, et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere. *Virology.* 1995; 210(1): 152-159. doi: 10.1006/viro.1995.1326
27. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012; 86(16): 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
28. Weidmann M, Frey S, Freire CC, Essbauer S, Růžek D, Klempa B, et al. Molecular phylogeography of tick-borne encephalitis virus in central Europe. *J Gen Virol.* 2013; 94(9): 2129-2139. doi: 10.1099/vir.0.054478-0
29. Kim SY, Yun SM, Han MG, Lee IY, Lee NY, Jeong YE, et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(1): 7-13. doi: 10.1089/vbz.2006.0634
30. Yun SM, Kim SY, Han MG, Jeong YE, Yong T-S, Leeet C-H, et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9(3): 287-293. doi: 10.1089/vbz.2008.0085
31. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В., и др. *Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири.* Новосибирск: АНС «СибАк»; 2017: 298.
32. Козлова И.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Демина Т.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Особенности экологии вируса клещевого энцефалита европейского субтипа на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика,* 2017; 16(1): 22-25. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25
33. Erber W, Broker M, Schmitt HJ. *The TBE-book.* 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. doi: 10.33442/978-981-14-0914
34. Kuivanen S, Smura T, Kantonen J, Kämppi L, Kantonen J, Keroet M, et al. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by Siberian and European Subtypes. *Emerg Infect Dis.* 2015; 24(5): 946-948. doi: 10.3201/eid2405.171986
35. Злобин В.И., Горин О.З. *Клещевой энцефалит: Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири.* Новосибирск: Наука; 1996: 177.

36. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. *Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции)*. Новосибирск: Наука; 2002: 438.
37. Zajkowska J, Czupryna P. Tick-borne encephalitis – epidemiology, pathogenesis and clinical course, prophylaxis and treatment. *Forum Zakażeń*. 2013; 4(1): 43-51. doi: 10.15374/fz2013012
38. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
39. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
40. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
41. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008; 371(9627): 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4
42. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11-12): 239-243. doi: 10.1007/s10354-012-0105-0
43. Borde JP, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in adults. *The TBE-book*. 2nd ed. 2017; 1-29.
44. Dobler G, Tkachev S. General epidemiology of TBE. *The TBE-book*. 2nd ed. Global Health Press. 2019; 11: 192-211. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_11
45. Верховзина М.М., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Злобин В.И., Лисак О.В., Демина Т.В., и др. Характеристика генетических и фенотипических свойств штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных из различных источников на территории Восточной Сибири. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 76-82. doi: 10.12737/article_59e8bcec3d9752.57563902
46. Demina TV, Tkachev SE, Tikunov AY, Tikunova NV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulates*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002
47. Jaaskelainen AE, Tonteri E, Sironen T, Pakarinen L, Vaheri A, Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2): 323-325. doi: 10.3201/eid1702.101487
48. Dobler CL, Mackenstedt U, Kahl O. Transmission/Natural cycle. *The TBE-book*. 2nd ed. Global Health Press; 2019; 3: 62-86. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_3
49. Ko S, Kang JG, Kim SY, Kim HC, Klein TA, Chong ST, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ticks from southern Korea. *J Vet Sci*. 2010; 11(3): 197-203. doi: 10.4142/jvs.2010.11.3.197
50. Yun SM, Song BG, Choi W, Park W, Kim SY, Roh JY, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks collected from the republic of Korea during 2011-2012. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3(4): 213-221. doi: 10.1016/j.phrp.2012.10.004
51. Im JH, Baek J, Durey A, Kwon HY, Chung M-H, Lee J-S. Current status of tick-borne diseases in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019; 19(4): 225-233. doi: 10.1089/vbz.2018.2298
52. Yurchenko OO, Dubina DO, Vynograd NO, Gonzalez J-P. Partial characterization of tick-borne encephalitis virus isolates from ticks of Southern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(8): 550-557. doi: 10.1089/vbz.2016.2094
53. Wojcik-Fatla A, Cisak E, Zajac V, Zwolinski J, Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2(1): 16-19. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001
54. Чичерина Г.С., Морозова О.В., Панов В.В., Романенко В.Н. Сравнительный анализ зараженности голодных иксодовых клещей *Ixodes pavlovskyi* и *Ixodes persulcatus* вирусом клещевого энцефалита в зоне симпатрии их ареалов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(1): 20-26.
55. Якименко В.В., Ткачев С.Е., Макенов М.Т., Малькова М.Г., Любенко А.Ф., Рудакова С.А., и др. О распространении вируса клещевого энцефалита европейского субтипа в Западной Сибири и на Алтае. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015; 27: 29-35.
56. Achazi K, Růžek D, Donoso-Mantke O, Schlegel M, Sheikh Ali H, Wenk M, et al. Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(6): 641-664. doi: 10.1089/vbz.2010.0236
57. Adelshin RV, Melnikova OV, Karan LS, Andaev EI, Balakhonov SV. Complete genome sequences of four European subtype strains of tick-borne encephalitis virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc*. 2015; 3(3): e00609-e00615. doi: 10.1128/genomeA.00609-15
58. Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2012; 111(1): 9-36. doi: 10.1007/s00436-012-2910-1
59. Rieille N, Bressanelli S, Freire C, Arcioni S, Gern L, Péter O, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) in southern Switzerland. *Parasit Vectors*. 2014; 7: 443. doi: 10.1186/1756-3305-7-443
60. Danielova V, Daniel M, Schwarzova L, Materna J, Rudenko N, Golovchenko M, et al. Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše mountains, Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010; 10(3): 223-230. doi: 10.1089/vbz.2009.0020
61. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10): 1671-1673. doi: 10.3201/eid1510.090743

REFERENCES

1. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS*. 1993; 101(10): 735-745. doi: 10.1111/j.1699-0463.1993.tb00174.x
2. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
3. Gould EA, de Lamballerie X, Zanotto PM, Holmes EC. Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Adv Virus Res*. 2001; 57: 71-103. doi: 10.1016/S0065-3527(01)57001-3
4. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Taxonomy history: Flavoviridae. EC 51. *ICTV*. 2019. URL: <https://talk.ictvonline.org>. [date of access: 01.09.2021].

5. Casals J, Webster LT. Relationship of louping ill in sheep and the virus of Russian spring-summer encephalitis in man. *J Exp Med.* 1944; 79(1): 45-63. doi: 10.1084/jem.79.1.45
6. Casals J. Relationships among arthropod-borne animal viruses determined by cross-challenge test. *Amer J Trop Med Hyg.* 1963; 12(4): 587-596. doi: 10.4269/ajtmh.1963.12.587
7. Slonim D. The virus of the Czechoslovak tick-borne encephalitis. Antigenic attitude to viruses of Scottish and eastern (Russian, spring-summer) encephalitis. *Zbl Bact Parasitenkunde Inf Hyg.* 1956; 73: 207-212.
8. Ivanenko AI. Serological analysis of the antigenic structure of strains of the western variant of spring-summer tick-borne encephalitis in experiments of neutralization and RBC. Messages 1 and 2. *Problems of Virology.* 1958; 3: 175-185. (In Russ.).
9. Clarke DH. Antigenic analysis of strains group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med.* 1960; 111(1): 21-32. doi: 10.1084/jem.111.1.21
10. Clarke DH. Further studies on antigenic relationships among the viruses of the group B tick-borne complex. *Bull World Health Organ.* 1964; 31(1): 50-66.
11. Chumakov MP, Rubin SG, Linev MB. Three antigenic types of tick-borne encephalitis virus, their dependence on the main types of tick mites and geographical distribution. *Voprosy meditsinskoy virusologii.* 1975; 175-185. (In Russ.).
12. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Tick-borne encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for virion structural proteins. *FEBS Lett.* 1986; 200(2): 317-321. doi: 10.1016/0014-5793(86)81160-7
13. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1990; 174(1): 250-263. doi: 10.1016/0042-6822(90)90073-z
14. Mandl CW, Heinz FX, Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology.* 1988; 166(1): 197-205. doi: 10.1016/0042-6822(88)90161-4
15. Mandl CW, Heinz FX, Stocke E, Kunz C. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. *Virology.* 1989; 173(1): 291-301. doi: 10.1016/0042-6822(89)90246-8
16. Tkachev SE, Demina TV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Molecular genetics and biological characteristics of tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype, identified in Western and Eastern Siberia. *Diagnostics and prevention of infectious diseases at the present stage. Proceedings of the scientific-practical conference.* 2016; 95-97. (In Russ.).
17. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Savinova YuS, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Characteristics of the tick-borne encephalitis virus of the European subtype circulating in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016; 15(6): 30-40. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-30-40
18. Tkachev SE, Kozlova IV, Dzhiyev YuP, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Brief characteristics of tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype identified in the Siberian region. *Acta biomedica scientifica.* 2014; 6(100): 96-100. (In Russ.).
19. Tkachev SE, Kozlova IV, Dzhiyev YuP, Verkhozina MM, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Features of the tick-borne encephalitis virus strains of the European genotype identified in Siberia. *Public Health and Life Environment.* 2014; 12(261): 51-53. (In Russ.).
20. Demina TV, Dzhiyev YP, Verkhozina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol.* 2010; 82(6): 965-976. doi: 10.1002/jmv.21765
21. Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA. Analysis of flavivirus envelope proteins reveals variable domains that reflect their antigenicity and may determine their pathogenesis. *Virus Res.* 1995; 35(3): 307-321. doi: 10.1016/0168-1702(94)00090-y
22. Shiu SY, Ayres MD, Gould EA. Genomic sequence of the structural proteins of louping ill virus: Comparative analysis with tick-borne encephalitis virus. *Virology.* 1991; 180(1): 411-415. doi: 10.1016/0042-6822(91)90048-g
23. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 1999; 80(1): 179-185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179
24. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzales PG, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007; 361(1): 80-92. doi: 10.1016/j.virol.2006.09.015
25. Hubalek Z, Pow I, Reid HW, Hussain MH. Antigenic similarity of central European encephalitis and louping-ill viruses. *Acta Virol.* 1995; 39(5-6): 251-256.
26. Zanotto PM, Gao GF, Gritsun T, Marin PS, Jiang WR, Venu-gopal KP, et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere. *Virology.* 1995; 210(1): 152-159. doi: 10.1006/viro.1995.1326
27. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012; 86(16): 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
28. Weidmann M, Frey S, Freire CC, Essbauer S, Růžek D, Klempa B, et al. Molecular phylogeography of tick-borne encephalitis virus in central Europe. *J Gen Virol.* 2013; 94(9): 2129-2139. doi: 10.1099/vir.0.054478-0
29. Kim SY, Yun SM, Han MG, Lee IY, Lee NY, Jeong YE, et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(1): 7-13. doi: 10.1089/vbz.2006.0634
30. Yun SM, Kim SY, Han MG, Jeong YE, Yong T-S, Lee C-H, et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9(3): 287-293. doi: 10.1089/vbz.2008.0085
31. Verkhozina MM, Zlobin VI, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Demina TV, et al. *Molecular epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia.* Novosibirsk: ANS SibAk; 2017: 298. (In Russ.).
32. Kozlova IV, Tkachev SE, Savinova YuS, Demina TV, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Features of the ecology of the tick-borne encephalitis virus of the European subtype in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16(1): 22-25. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25
33. Erber W, Broker M, Schmitt HJ. *The TBE-book.* 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. doi: 10.33442/978-981-14-0914
34. Kuivanen S, Smura T, Kantonen J, Kämppe L, Kantonen J, Keroet M, et al. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by Siberian and European Subtypes. *Emerg Infect Dis.* 2015; 24(5): 946-948. doi: 10.3201/eid2405.171986

35. Zlobin VI, Gorin OZ. *Tick-borne encephalitis: Etiology, Epidemiology and prevention in Siberia*. Novosibirsk: Nauka; 1996: 177. (In Russ.).
36. Votyakov VI, Zlobin VI, Mishaeva NP. *Tick-borne encephalitis of Eurasia (environmental issues, molecular epidemiology, nosology, evolution)*. Novosibirsk: Nauka; 2002: 438. (In Russ.).
37. Zajkowska J, Czupryna P. Tick-borne encephalitis – epidemiology, pathogenesis and clinical course, prophylaxis and treatment. *Forum Zakazń*. 2013; 4(1): 43-51. doi: 10.15374/fz2013012
38. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
39. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019; 164: 23-51. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.014
40. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
41. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008; 371(9627): 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4
42. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11-12): 239-243. doi: 10.1007/s10354-012-0105-0
43. Borde JP, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in adults. *The TBE-book. 2nd ed*. 2017; 1-29.
44. Dobler G, Tkachev S. General epidemiology of TBE. *The TBE-book. 2nd ed. Global Health Press*. 2019; 11: 192-211. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_11
45. Verkhovina MM, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Zlobin VI, Lisak OV, Demina TV, et al. Characterization of genetic and phenotypic properties of tick-borne encephalitis virus strains isolated from various sources in Eastern Siberia. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 76-82. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59e8bcec3d9752.57563902
46. Demina TV, Tkachev SE, Tikunov AY, Tikunova NV, Kozlova IV, Doroshchenko EK, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulates*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002
47. Jaaskelainen AE, Tonteri E, Sironen T, Pakarinen L, Vaheri A, Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2): 323-325. doi: 10.3201/eid1702.101487
48. Dobler CL, Mackenstedt U, Kahl O. Transmission/Natural cycle. *The TBE-book. 2nd ed. Global Health Press*; 2019; 3: 62-86. doi: 10.33442/978-981-14-0914-1_3
49. Ko S, Kang JG, Kim SY, Kim HC, Klein TA, Chong ST, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ticks from southern Korea. *J Vet Sci*. 2010; 11(3): 197-203. doi: 10.4142/jvs.2010.11.3.197
50. Yun SM, Song BG, Choi W, Park W, Kim SY, Roh JY, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks collected from the republic of Korea during 2011-2012. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3(4): 213-221. doi: 10.1016/j.phrp.2012.10.004
51. Im JH, Baek J, Durey A, Kwon HY, Chung M-H, Lee J-S. Current status of tick-borne diseases in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019; 19(4): 225-233. doi: 10.1089/vbz.2018.2298
52. Yurchenko OO, Dubina DO, Vynograd NO, Gonzalez J-P. Partial characterization of tick-borne encephalitis virus isolates from ticks of Southern Ukraine. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(8): 550-557. doi: 10.1089/vbz.2016.2094
53. Wojcik-Fatla A, Cisak E, Zajac V, Zwolinski J, Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis*. 2011; 2(1): 16-19. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001
54. Chicherina GS, Morozova OV, Panov VV, Romanenko VN. Comparative analysis of the infection of hungry ixodid ticks *Ixodes pavlovskyi* and *Ixodes persulcatus* with tick-borne encephalitis virus in the sympatric zone of their habitats. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20(1): 20-26. (In Russ.).
55. Yakimenko VV, Tkachev SE, Makenov MT, Mal'kova MG, Lyubenko AF, Rudakova SA, et al. On the spread of tick-borne encephalitis virus of the European subtype in Western Siberia and Altai. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015; 27: 29-35. (In Russ.).
56. Achazi K, Růžek D, Donoso-Mantke O, Schlegel M, Sheikh Ali H, Wenk M, et al. Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(6): 641-664. doi: 10.1089/vbz.2010.0236
57. Adelshin RV, Melnikova OV, Karan LS, Andaev EI, Balakhonov SV. Complete genome sequences of four European subtype strains of tick-borne encephalitis virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc*. 2015; 3(3): e00609-e00615. doi: 10.1128/genomeA.00609-15
58. Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2012; 111(1): 9-36. doi: 10.1007/s00436-012-2910-1
59. Rieille N, Bressanelli S, Freire C, Arcioni S, Gern L, Péter O, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) in southern Switzerland. *Parasit Vectors*. 2014; 7: 443. doi: 10.1186/1756-3305-7-443
60. Danielova V, Daniel M, Schwarzova L, Materna J, Rudenko N, Golovchenko M, et al. Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše mountains, Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010; 10(3): 223-230. doi: 10.1089/vbz.2009.0020
61. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10): 1671-1673. doi: 10.3201/eid1510.090743

Сведения об авторах

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alisaalisa2222@bk.ru

Information about the authors

Yulia S. Savinova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alisaalisa2222@bk.ru