

На правах рукописи



Иркутск – 2018

Мельникова

Ольга Витальевна

ДИНАМИКА ПАРАЗИТАРНОЙ СИСТЕМЫ КЛЕЩЕВОГО
ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ
НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ

03.02.08 – Экология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант

доктор биологических наук

Корзун Владимир Михайлович

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук

Беликов Сергей Иванович

ФГБУН Лимнологический институт СО РАН (г. Иркутск)

доктор биологических наук

Богданов Игорь Иванович

ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет» (г. Омск)

доктор медицинских наук, профессор

Леонова Галина Николаевна

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (г. Владивосток)

Ведущая организация

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Омский НИИ природно-очаговых инфекций»

Роспотребнадзора (г. Омск)

Защита состоится 25 мая 2018 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.074.07 при ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Байкальский музей им. профессора М.М. Кожова (ауд. 219).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «ИГУ» им. В.Г. Распутина по адресу: 664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 124, и на сайте Иркутского государственного университета:

<https://isu.ru/ru/science/boards/dissert/dissert.html?id=132>

Отзывы просим направлять учёному секретарю диссертационного совета по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса 1, биолого-почвенный факультет ИГУ. Тел./факс: (3952) 241855; e-mail: dissoveto7@gmail.com.

Автореферат разослан «___» марта 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат биологических наук, доцент



А.А. Приставка

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Клещевой энцефалит (КЭ) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных и опасных природно-очаговых инфекций Палеарктики. Особенно актуальна эта проблема для России, где в настоящее время, характеризующееся спадом заболеваемости, регистрируется ежегодно от 2500 до 2700 лабораторно подтвержденных случаев [Носков и др., 2015]. Почти половина от всех регистрируемых случаев приходится на Сибирский федеральный округ, хотя население его составляет всего 13 % от общероссийского. Уровень заболеваемости в Прибайкалье превышает федеральный показатель в 2-3 раза [Андаев, 2009]. В связи со значительным преобразованием окружающей среды вблизи крупных городов и возникновением антропогенных очагов, городские жители подвергаются высокому риску заражения [Вершинина и др., 1991; Злобин, Горин, 1996; Никитин, Антонова, 2005; Погодина, 2015].

Существуют три основных субтипа вируса – дальневосточный, европейский и сибирский, имеющих генетические отличия и получившие свои названия по месту их основного распространения. Тяжесть заболевания принято связывать с вирулентностью доминирующего субтипа вируса, циркулирующего на той или иной территории [Злобин и др., 1996, 2002; Ruzeke et al., 2007]. Однако показано, что как высокой, так и низкой вирулентностью могут обладать штаммы всех субтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) [Leonova et al., 2013, 2014; Погодина, 2015], и прямой зависимости между тяжестью заболевания и субтипом (генотипом) вируса не существует [Козлова и др., 2011]. На сегодняшний день во многих регионах отмечается патоморфоз инфекции – изменение тяжести заболевания в сторону более легкого или тяжелого течения [Конькова-Рейдман и др., 2013; Аитов и др., 2014; Погодина, 2015]. По мнению В.В. Погодиной [2015], патоморфоз является одним из показателей эволюции КЭ, наряду со сменой доминирующего субтипа вируса на той или иной территории.

Между тем, судить об изменениях в генотипической структуре популяции ВКЭ можно только на основании изучения большого числа изолятов, полученных на протяжении ряда лет в конкретном очаге. Степень вирулентности возбудителя также имеет принципиальное значение для анализа закономерностей эпизоотического процесса – непрерывного взаимодействия популяции возбудителя с популяциями его естественных хозяев и внешней средой, обеспечивающей существование возбудителя [Коренберг и др., 2013]. Отсюда вытекает необходимость комплексного системного мониторингового исследования конкретных природных очагов инфекции.

Во второй половине прошлого века в Прибайкалье проводилось глубокое и всестороннее обследование природных очагов КЭ с применением имеющихся на то время методов исследования. Изучалась численность и вирусофорность клещей [Васенин, 1962; 1965а; 1966; Васенин, Рященко, 1967а, б; Архангельская, 1965], видовой состав и зараженность млекопитающих и птиц [Васенин, 1962; 1965а; 1966; Краминская и др., 1965; Краминский, 1971], заболеваемость людей, иммунная структура населения, диких и сельскохозяйственных животных [Архангельская, 1965; Краминская и др., 1965]. Много внимания уделялось районированию территории по степени риска заражения [Мейерова, 1962; Архангельская, 1965; Васенин, 1966, Васенин, Рященко, 1967а, б] и прогнозированию заболеваемости [Васенин, 1965б; Данчинова и др., 1989]. В результате проведенных исследований выявлено, что в 1960-е годы наиболее напряженные очаги КЭ были сосредоточены в лесной полосе Присаянья (юго-западная часть Иркутской области), на северо-западе области (граница с Красноярским краем) и в Верхне-Ленском таёжном районе [Мейерова, 1962; Архангельская, 1965; Васенин, 1966], а заболеваемость была тесно связана с работой в леспромпхозах. В тот же период от больной, проживающей на лесостепной территории Эхирит-Булагатского района, был изолирован необычный штамм Айна/1448, названный поначалу «дермаценторным» вариантом ВКЭ [Васенин, 1986]. Благодаря этому открытию, в 1970-80-е годы многие работы были посвящены изоляции вируса из разных источников в ландшафтно и географически отличающихся природных очагах, выяснению распространенности штаммов, родственных Айна/1448, в естественных популяциях ВКЭ и их связи с за-

болеваемостью людей [Живоляпина, 1971; Горин и др., 1977; Васенин и др., 1977; Васенин, 1986; Трухина, 1989; Трухина и др., 1986; 1988; 1992]. Много внимания уделено влиянию хозяйственной деятельности человека на природные очаги КЭ, изменению экологических и географических характеристик хозяев и переносчиков вируса [Данчинова и др., 1984; 1994; 1996; Липин и др., 1990].

Вследствие природно-климатических, социальных процессов и антропогенного воздействия на окружающую среду к началу 90-х годов произошли значительные изменения географических, экологических и эпидемиологических характеристик КЭ в Иркутской области и соседних регионах. Группой риска в подавляющем большинстве стали люди, профессионально не связанные с работой в лесу, и дети, а заражение происходило главным образом в рекреационных зонах вблизи крупных городов [Злобин, Горин, 1996], где отмечен взрывной рост численности клещей [Никитин, Антонова, 2005; Данчинова, 2006; Козлова, 2009; Коротков, 2009]. Разработка и внедрение в лабораторную практику методов молекулярной генетики позволило с новых позиций оценить генотипическую структуру популяции ВКЭ, чему было посвящено большое число работ в конце XX – начале XXI в. в Прибайкалье [Злобин и др., 2003; Джиоев и др., 2004; Андаев и др., 2008; Deminaetal., 2010; Демина, 2013; Верхозина, 2014]. Исследовались обширные коллекции ВКЭ, собранные на географически отдаленных территориях бывшего СССР и достаточно разрозненные во времени и пространстве коллекции штаммов из разных областей Восточной Сибири. В то же время вопросы функционирования конкретных природных очагов, протекающие в них долговременные популяционно-экологические процессы, взаимодействие всех компонентов паразитарной системы хозяин – переносчик – вирус остаются недостаточно исследованными. Для обеспечения эпидемиологического благополучия населения насущной потребностью является изучение современного состояния наиболее эпидемически значимых природных очагов КЭ Прибайкалья, обуславливающих большую долю заболеваемости людей.

Все вышеперечисленное определяет необходимость проведения многолетних комплексных популяционно-экологических исследований, направленных на изучение всех компонентов паразитарной системы ВКЭ в природных очагах, и оценки влияния закономерностей функционирования очагов на заболеваемость с использованием как традиционных экологических, вирусологических и эпидемиологических подходов, так и современных – инструментов ГИС и молекулярно-биологических методов.

Цель исследования: выявление пространственно-временных особенностей взаимодействия популяций ВКЭ с компонентами паразитарной системы (резервуарные хозяева, переносчики) и человеком на территории Прибайкалья.

Задачи:

1. Оценить многолетнюю и сезонную динамику численности *Ixodespersulcatus* – основного переносчика ВКЭ – на ключевых участках, различающихся по ландшафтно-климатическим условиям, характеру антропогенной трансформации и уровню заражения людей;
2. Определить зараженность переносчика на обследуемой территории и ее изменения во времени и пространстве, включая распределение инфицированных клещей по полу и концентрации вирусного антигена; оценить влияние экологических факторов на эти показатели;
3. Установить видовой состав мелких млекопитающих – прокормителей таёжного клеща в Прибайкалье на современном этапе и сравнить с предшествующим периодом (начало 90-х годов XX в.); оценить динамику численности фоновых видов на ключевых участках;
4. Выяснить роль разных видов мелких млекопитающих в качестве хозяев преобладающих стадий *I. persulcatus* зараженность их ВКЭ;
5. Провести сравнительное изучение биологических свойств штаммов, выделенных из разных объектов в природных очагах КЭ на участках с неодинаковым характером антропогенной трансформации, оценить генотипическую структуру ВКЭ в различных ландшафтных условиях и ее изменение во времени;

6. Оценить пространственно-временные особенности взаимодействия популяции ВКЭ с человеком на территории Прибайкалья и их связь с экологическими, демографическими и социальными факторами на основе созданной базы данных «Заболелаемость клещевым энцефалитом в Иркутске» с использованием инструментов ГИС.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Впервые с применением традиционных и современных методов проведен многолетний комплексный системный и систематический мониторинг очагов КЭ, включая изучение всех их компонентов. В результате выполненных исследований значительно расширилось представление о пространственно-временной и генотипической структуре популяций ВКЭ в Прибайкалье, его хозяевах и переносчиках.

На основе разработанного способа адекватной сравнительной оценки обилия таёжного клеща в условиях подтаёжных лесов юга Восточной Сибири как важного параметра активности очага КЭ, проведена классификация ключевых участков. Выявлены особенности сезонной и многолетней динамики численности *I. persulcatus* на участках с максимальным риском заражения людей КЭ, отличающихся по ландшафтно-биоценотической структуре и антропогенному прессу. Выделены ядра очага.

Обнаружены изменения зараженности переносчика в 2006-2015 гг. по сравнению с исследованиями 25-летней давности, вероятно связанные с трансформацией структуры сообществ мелких млекопитающих на юго-западном и юго-восточном побережьях Байкала. Показано увеличение концентрации антигена ВКЭ и доли клещей с высоким его содержанием.

На основе типирования 76 свежeweделенных (2006-2015 гг.) изолятов ВКЭ из природных очагов по крупному фрагменту гена E (1193 п.н.) получены новые данные о генотипической структуре популяции этого вируса в Прибайкалье. С помощью филогенетического анализа установлено, что за исследуемый период произошло существенное изменение генотипического пейзажа ВКЭ на обследуемой территории в сторону абсолютного преобладания сибирского субтипа вируса. Комплексное изучение материалов из природных очагов послужило доказательством циркуляции ВКЭ европейского (2) субтипа в Прибайкалье. Впервые в Восточной Сибири получена полногеномная последовательность изолятов 2 субтипа природного происхождения; продемонстрирован высокий уровень их гомологии.

В результате анализа биологических и молекулярно-генетических свойств выделенных штаммов ВКЭ установлено, что филогенетическое родство изолятов связано с местом обитания хозяина и/или переносчика, а не с годом, источником выделения или вирулентностью штаммов. Штаммы с одной территории проявляют высокий уровень гомологии на протяжении больших временных отрезков.

Разработан алгоритм обработки статистической эпидемиологической информации для целей медико-экологического мониторинга и механизм ее перевода в наглядный картографический вид с использованием возможностей инструментов ГИС.

Создана база данных о случаях заболеваний жителей Иркутска КЭ, совместимая с программой ArcGIS, позволяющая использовать преимущества инструментов ГИС для визуализации и пространственно-временного эпидемиологического анализа. Впервые проведен анализ случаев заболеваний КЭ жителей Иркутска с помощью инструментов ГИС. Каждый случай заражения с 1995 по 2015 г. (n=1505) нанесен на электронную карту. Получены новые сведения об экологических, социально-демографических и поведенческих факторах, влияющих на заболеваемость КЭ.

Получены новые данные об изменении с конца XX в. как эпидемиологических характеристик, так и клинических проявлений КЭ в г. Иркутске. В частности, зафиксировано увеличение доли очаговых форм и летальных исходов в структуре заболеваемости – свидетельство патоморфоза инфекции.

Совокупность изложенных материалов по изучению динамики паразитарной системы ВКЭ в Прибайкалье позволяет обосновать следующее теоретическое положение. Популяции ВКЭ в природных очагах юга Восточной Сибири претерпевают изменения, выражающиеся в

смене преобладающего на территории субтипа вируса и патоморфозе вызываемого им заболевания у людей.

Практическая значимость. Работа выполнялась в рамках девяти научных тем (№№ ГР: 01.9.80010187, 01.200215362, 01.9.80010188, 0120.0503361, 01200806997, 01200853922, 01201051520, 01201250757) при непосредственном участии соискателя в качестве исполнителя и ответственного исполнителя (№ ГР. 115022610006).

Коллекция штаммов ВКЭ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора пополнена 76 изолятами, что важно для анализа хронологических рядов штаммов вируса на протяжении его ареала.

Определены и депонированы в Международный компьютерный банк данных GenBank полные нуклеотидные последовательности шести штаммов ВКЭ – сибирского (KF823822, KT321430) и европейского (KP331441 – KP331443, KP938507) субтипов, а также нуклеотидные последовательности 68 штаммов ВКЭ сибирского субтипа по фрагменту гена E 1193 п.н. (KC417474 – KC417478, KT321370 – KT321378, KT321380, KT321381, KT321385, KT321387 – KT321430, MF161153 – MF161160) с территории Прибайкалья, изолированные в современный период активности очагов.

Созданы и зарегистрированы в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) базы данных «Природно-очаговые вирусные инфекции, эндемичные для России», «Штаммы вируса клещевого энцефалита, выделенные в Восточной Сибири» и «Заболеемость клещевым энцефалитом в Иркутске». Свидетельства о государственной регистрации № 2008620011 от 9 января 2008 г., № 2008620422 от 28 ноября 2008 г. и № 2013620219 от 31 января 2013 г. соответственно.

Материалы диссертационной работы нашли применение в учебном пособии «Противодействие биотерроризму и биологическая безопасность: Учебное пособие для студентов медицинских вузов» / Под ред. Е.П. Голубинского, А.А. Майборода. – Иркутск: РИО ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2006. – 138 с., используются при чтении лекций во ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора на курсах первичной специализации и повышения квалификации врачей и биологов по особо опасным инфекциям.

Результаты анализа базы данных «Заболеемость клещевым энцефалитом в Иркутске» и электронные карты, полученные на их основе, используются во взаимодействии с Управлением Роспотребнадзора по Иркутской области для определения зон наибольшего риска заражения людей и территорий, которые необходимо подвергать противоклещевой обработке.

Алгоритм обработки текущей эпидемиологической информации может быть применен в системе медико-экологического мониторинга для геоинформационного обеспечения органов здравоохранения различного уровня.

Результаты исследования нашли отражение в приведенных ниже документах:

- Информационное письмо «О состоянии заболеваемости, лабораторной диагностики, эпизоотологической ситуации по особо опасным и другим природно-очаговым инфекциям на территории Сибири и Дальнего Востока за 2012 г.» <http://www.irkutsk.ru/chumin>,

- Информационное письмо «О состоянии заболеваемости, лабораторной диагностики, эпизоотологической ситуации по опасным и другим природно-очаговым инфекциям на территории Сибири и Дальнего Востока за 2013 г. и прогноз ее развития на 2014 г.» <http://www.irkutsk.ru/chumin>,

- Информационное письмо «Анализ эпидемиологической ситуации по зоонозным, природно-очаговым инфекционным болезням на территориях Сибири и Дальнего Востока в 2014 г. и прогноз на 2015 г.» <http://www.irkutsk.ru/chumin>

Положения, выносимые на защиту.

1. За последние 25 лет на некоторых территориях Прибайкалья существенно выросла вирусофорность *I. persulcatus* и доля клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ. Это свидетельствует об увеличении эпидемического потенциала очагов КЭ, в которых отмечены данные процессы.

2. Популяция ВКЭ в Прибайкалье претерпевает изменения, заключающиеся в вытеснении дальневосточного субтипа вируса и абсолютном доминировании сибирского. В природных очагах КЭ Прибайкалья постоянно циркулирует европейский субтип вируса; частота его встречаемости в составе популяций ВКЭ составляет не менее 5 %.

3. Филогенетическое родство изолятов в Прибайкалье связано только с местом обитания хозяина и/или переносчика, а не с годом или источником выделения. Штаммы с одной территории проявляют высокий уровень гомологии на протяжении больших временных отрезков.

4. Разработанный алгоритм обработки статистической эпидемиологической информации с использованием инструментов ГИС является эффективным механизмом усовершенствования системы медико-экологического мониторинга инфекций, передаваемых клещами.

5. На уровень заболеваемости КЭ в Прибайкалье оказывают влияние три группы факторов: экологические, демографические и социальные. В первой группе наиболее значимы численность основных прокормителей предимагинальных фаз клещей и самих переносчиков, а также доля в популяции клещей, содержащих вирус, патогенный для теплокровных животных. В группе факторов, связанных с человеком, важен половозрастной состав популяции и доля в ней незанятого населения.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации были представлены на следующих научных конференциях: Международная научная конференция «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами», Листвянка-Иркутск, 1996; XIII научное совещание географов Сибири и Дальнего Востока. – Иркутск, 2007; IX Межгосударственная научно-практическая конференция «Современные технологии в реализации глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями на территории государств-участников Содружества Независимых Государств», Волгоград, 2008; научно-практическая конференция «Современные аспекты эпидемиологического надзора и профилактики особо опасных и природно-очаговых болезней», посвященная 75-летию юбилею ФГУЗ Иркутск НИПЧИ Сибири и ДВ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Иркутск, 2009; X межгосударственная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств – участников СНГ», Ставрополь, 2010; Международный симпозиум «Паразиты Голарктики», Петрозаводск, 2010; международная научная конференция «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами», посвященная 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита, Иркутск-Листвянка, 2012; научно-практическая конференция, посвященная 90-летию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации «Санитарно-эпидемиологическое благополучие – основа здоровья населения», Иркутск, 2012; научная конференция с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты инфекционной патологии», посвященная 100-летию юбилею Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, Иркутск, 2012; Российская научная конференция с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита», Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва, 2013; Первая Всероссийская конференция «Гетерогенность популяций бактерий и вирусов и ее отражение в эпидемиологии и клинике инфекционных болезней», Владивосток, 2013; VII Всероссийская конференция «Геоинформационные технологии и космический мониторинг», п. Абрау-Дюрсо, 2014; научная конференция с международным участием, посвященная 75-летию теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней «Актуальные аспекты природной очаговости болезней», Омск, 2014; VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2015; международная конференция «Общие угрозы – совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней», Москва, 2015; конференция, посвященная 60-летию юбилею основания Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва, 2015; VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2016; научно-

практическая конференция «Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе», Новосибирск, 2016; научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 95-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск, 2016; IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». – Москва, 2017; Всероссийская научная конференция «Фундаментальные проблемы экологии России», Иркутск, 2017; Научно-практическая международная конференция, посвященная 90-летию заслуженного эколога России Н.И. Литвинова «Итоги и перспективы развития териологических исследований азиатской России», Иркутск, 2017; XI съезд Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г.; Российская научная конференция, посвященная 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва, 12-13 декабря 2017 г.; научные конференции Иркутского противочумного института (2011-2017 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликована 71 работа, в том числе 20 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, две – в международных журналах.

Личный вклад автора. Сбор и обработка полевого материала, экспериментальная работа с животными, большая часть лабораторных исследований, анализ и интерпретация результатов, подготовка публикаций проведены самостоятельно или при непосредственном участии автора. Раздел работы, касающийся молекулярно-генетических исследований изолятов, выполнен совместно с с.н.с. лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций к.б.н. Р.В. Адельшиным при участии м.н.с. Ю.Н.Трушиной.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав, заключения и выводов. Список литературы содержит 459 источников, в том числе 303 работы на русском и 156 – на английском языке. Работа изложена на 294 страницах, иллюстрирована 43 таблицами, 53 рисунками и 7 приложениями.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность научному консультанту работы д.б.н. В.М. Корзуну; заместителю директора ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора д.м.н. Е.И. Андаеву и всем сотрудникам лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций; сотрудникам зоолого-паразитологического отдела к.б.н. Ю.А. Вержуцкой, д.б.н. Д.Б. Вержуцкому, к.б.н. Е.А. Вершинину, И.М. Морозову, д.б.н. А.Я. Никитину, С.А. Борисову, к.б.н. А.В. Холину; научному сотруднику ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора Л.С. Карань, старшему научному сотруднику лаборатории теоретической географии ФГБУН Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, ученому секретарю ВСРГО к.г.н. С.И. Лесных, бывшим и настоящим сотрудникам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» и Управления Роспотребнадзора по Иркутской области А.М. Антоновой, В.М. Кривошеину и И.Г. Чумаченко за помощь, оказанную при выполнении данной работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ПАРАЗИТАРНАЯ СИСТЕМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И НАДЗОР ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В главе дается обзор современных представлений о месте и роли ВКЭ в паразитарных экосистемах, его таксономии, классификации, генетической вариабельности, патогенных свойствах их связи с генетическими факторами, рассматриваются причины, детерминирующие заболеваемость человека, а также использование инструментов ГИС в эпидемиологическом надзоре за природно-очаговыми инфекциями.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы.

Полевой материал. Основная часть полевого материала (иксодовых клещей и мелких млекопитающих) была собрана во время командировок и однодневных выездов сотрудников лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций и зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора в природные очаги КЭ Прибайкалья с 2004 по 2015 г. Для сравнительного анализа использованы результаты исследования материала, собранного при непосредственном участии автора в 1988-1992 гг. (во время работы автора в Институте эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН) в природных очагах КЭ на территории Прибайкалья, а именно 22475 экз. квестирующих иксодовых клещей и 775 мелких млекопитающих. Незначительная часть материала поступила на исследование из учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора гг. Иркутска и Братска, а также от частных лиц, пострадавших от присасывания клещей в пригородах Иркутска.

В общей сложности в 2004-2015 гг. проведено 1875 учетов численности иксодовых клещей, на которые затрачено более 700 флаго-часов, собрано 20741 и исследовано 18251 голодных и 256 экземпляров питавшихся иксодовых клещей трех родов пяти видов. Проведено 55 учетов мелких млекопитающих, накоплено 1979 ловушко-суток, отловлен 271 зверёк – представители отрядов грызунов и насекомоядных. Для обследования на наличие предимагинальных стадий иксодовых клещей в холодный период года был отловлен 141 зверёк. Систематика млекопитающих приведена по В.Е. Соколову [Соколов, 1973, 1977, 1988]. Бурозубки до вида не определялись.

Материал от больных людей. В 2014 г. исследовано 18 проб крови от пациентов ОГБУЗ Иркутская областная инфекционная клиническая больница в соответствии с «Соглашением о проведении исследований» ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора и ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» от 19.05.2014 г.

Музейные штаммы вируса клещевого энцефалита. В работе использовали музейные штаммы ВКЭ Софьин, Айна/1448 и 256, хранящиеся в коллекции лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Лабораторные животные. Животных для экспериментов получали из вивария ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. Для изоляции ВКЭ использовали беспородных новорожденных белых мышей (БМ), для изучения биологических свойств штаммов – молодых мышей массой 6-8 г. Всего за период выполнения диссертационной работы использовано более 600 гнезд с новорожденными мышами и более 4000 голов молодых БМ.

Материалы по заболеваемости клещевым энцефалитом. Карты эпидемиологического расследования случаев заболеваний КЭ в г. Иркутске с 1995 по 2015 г. и статистические данные о региональной заболеваемости любезно предоставлены Управлением Роспотребнадзора по Иркутской области.

Методы.

Зоолого-паразитологические. Клещей и мелких млекопитающих отлавливали стандартными методами [Отлов, учет и проноз..., 2001; Сбор, учет и подготовка..., 2012]; до исследования материал хранили в низкотемпературных камерах (-20-60 °С). Определение систематической принадлежности клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* проводилось совместно с сотрудниками зоолого-паразитологического отдела к.б.н. Е.А. Вершининым и к.б.н. Ю.А. Вержуцкой.

Серологические. Материал от членистоногих и млекопитающих исследовали индивидуально, без объединения в пулы. Прямой вариант ИФА выполняли на Тест-системе иммуноферментной для выявления антигена вируса клещевого энцефалита («Микроген» Томск-Москва) в соответствии с инструкцией производителя. В 2012 г. использовали Набор реагентов для выявления антигенов вируса клещевого энцефалита ЗАО Биосервис.

Вирусологические. *Изоляция вируса на клеточной культуре.* Культуру клеток СПЭВ выращивали в 96-луночных пластиковых планшетах с плоским дном [Культура..., 1989] и заражали суспензиями клещей как описано П.Г. Мансуровым с соавт. [1988; Вирусол. исслед., 1986]. *Изоляция вируса на лабораторных мышах.* Все положительные и сомнительные по результатам ИФА суспензии клещей брали на исследование патогенности для лабораторных мышей. Первичное заражение проводили на новорожденных беспородных белых мышах (НБМ), последующие пассажи – на мышах массой 6-8 г по общепринятым методам [Вирусология, 1988]. За животными наблюдали 21 день. У заболевших зверьков забирали головной мозг, руководствуясь «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (утверждены Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708н от 23.08.2010). *Титрование штаммов.* Для оценки нейровирулентности и периферической активности изоляты ВКЭ титровали на беспородных БМ весом 6-8 г путем их внутримозгового (по 0,03 мл) и подкожного (по 0,25 мл) заражения по общепринятой методике [Вирусология, 1988]. Для титрования готовили последовательные 10-кратные разведения вируса на физиологическом растворе. В работу брали разведения 10^{-3} - 10^{-9} , каждым из которых заражали по 4 животных двумя способами. За мышами наблюдали 14 дней, регистрируя число павших. Титр вируса вычисляли по Риду и Менчу [Вирусология, 1988]. Нейроинвазивность оценивали по индексу инвазивности (ИИ) – разности титров вируса при церебральном и подкожном заражении ($\lg \text{ЛД}_{50}/\text{мл}$).

Генотипирование штаммов и изолятов ВКЭ. Данный раздел работы выполнен совместно с с.н.с. лаборатории природно-очаговых инфекций к.б.н. Р.В. Адельшиным. ПЦР-продукт гена E получали с помощью набора реагентов ПЦР-РВ («Синтол», Москва) и праймеров [Adelshinetal., 2015]. Полученные ПЦР-продукты визуализировали в 1 % агарозе и затем выделяли согласно стандартной методике [Маниатис и др., 1984] с некоторыми модификациями. Секвенирование ПЦР-продуктов проводили с использованием набора реактивов ABIPrismBigDye-Terminatorv.1.1 CycleSequencingKit на приборе GeneticAnalyzer 3500 xL (AppliedBiosystems). Анализ и выравнивание нуклеотидной последовательности проводили в программе BioEditv. 7.0.5.3 [Hall, 1999]. Филогенетическое NJ-дерево построено с помощью программы MEGA 5 [Tamuraetal., 2011].

Координаты мест сбора материала с 2008 г. определяли с помощью GPS-приемника (спутникового навигатора) GPSMAP 76CSx в системе глобального позиционирования. **Электронные карты** по местам сбора материала, изоляции штаммов и случаев заболеваний КЭ созданы с помощью программного продукта ArcGIS 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA).

Для **статистической обработки результатов** использовали общепринятые параметрические и непараметрические методы вариационной статистики: критерий Стьюдента (t-критерий), регрессионный и корреляционный анализы, точный критерий Фишера, U-критерий Уилкоксона, Манна-Уитни; критерий хи-квадрат [Рокицкий, 1967; Закс, 1976; Готов и др., 1982]. Расчеты проводили с помощью программного обеспечения MicrosoftExcel 2007.

3. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КЛЮЧЕВЫХ УЧАСТКОВ И ИХ ЛАНДШАФТНО-КЛИМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Материал собирали на нескольких ключевых участках Прибайкалья, выбранных с учетом эколого-эпидемиологических, климатогеографических и хозяйственных особенностей. Это пригородная зона Иркутска, преимущественно вдоль Байкальского, Голоустненского и Мельничного (Новогрудининского) трактов, Эхирит-Булагатский и Баяндаевский районы Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) и Слюдянский район Иркутской области. Эпизодические наблюдения проводились и на других участках: окрестности с. Урик, дд. Кышигировка, Турская и п. Большие Коты Иркутского района, с. Моты и ст. Подкаменная Шелеховского района Иркутской области, п-ов Святой Нос Баргузинского района и окр. п. Горячинск Прибайкальского района Республики Бурятия.

Байкальский и Голоустненский тракты проходят по таежным округам предгорьев Приморского хребта, где широко представлены подтаежные светлохвойные комплексы, а также смешанные сосново-березовые леса с примесью осины с хорошо развитым подлеском и густым разнотравьем. Вдоль обеих трасс расположено множество рекреационных зон, дачных и коттеджных поселков. На эти направления приходится почти половина заражений иркутян КЭ. Численность таёжного клеща здесь постоянно высокая, в периоды максимальной активности – более 100 экз. на ф/ч. Многолетний мониторинг проводился на 3 стационарных участках **Байкальского** тракта, отличающихся друг от друга по удаленности от областного центра, степени антропогенного воздействия (в т.ч. – посещаемости их населением) и по составу растительных сообществ. Ближний к городу участок – 23 км, подвергшийся в большей степени антропогенному прессу, находится на ранних этапах сукцессионного процесса (преобладание средне- и высоковозрастных березняков). На 43 и 47 км шире представлены коренные таежные биотопы. Участки пространственно обособлены изрезанностью рельефа. На каждом из участков имеется зона организованного отдыха населения (на 23 и 43 км – санатории, на 47 км – Музей деревянного зодчества под открытым небом), что определяет актуальность мониторинга очага КЭ на данной территории.

Усть-Ордынский Бурятский округ расположен в юго-восточной части Иркутской области. Территория характеризуется умеренно теплым и недостаточно влажным климатом. Растительный покров представлен сложным сочетанием лесов, степей, лугов и болот. Лесная растительность занимает более половины общей площади округа и представлена темнохвойными (из кедра и ели), светлохвойными (из сосны и лиственницы), мелколиственными (из березы и осины) лесами. Многие участки значительно нарушены хозяйственной деятельностью человека. На стыках ландшафтов здесь можно встретить одновременно иксодовых клещей трех родов – *Ixodes*, *Haemaphysalis* и *Dermacentor*. Численность таёжного клеща невелика – до 10-15 экз. на ф/ч на пике активности. Заболеваемость КЭ регистрируется ежегодно.

Слюдянский район занимает южное побережье Байкала и часть акватории. На юго-востоке граничит с Республикой Бурятия. Горный характер рельефа, варьирование климатических условий, разнообразие биоты обусловили сложную, с высокой степенью контрастности, ландшафтную структуру района. Почти 90 % площади занимают горно-таежные ландшафты в которых доминирует кедр, пихта, ель, лиственница, сосна, береза, осина. Перепад высоты от уреза озера Байкал (455 м) по северному макросклону Хамар-Дабана почти в 1900 м обуславливает эффект ландшафтной поясности со сменой геосистем от низкогорно-таежных до гольцовых альпинотипных с горными тундрами. Район отличается от других большим увлажнением (на хребет Хамар-Дабан приходится до 1000 мм осадков в год) и большей теплообеспеченностью. Территория в целом слабо преобразована человеком. Наиболее освоенная береговая зона протянулась на 150 км. В иксодофауне абсолютно доминирует таёжный клещ, его численность на отдельных участках достигает 140 экз на ф/ч. Случаи заражения людей КЭ регистрируются ежегодно.

4. ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КЛЕЩ–ВОЗБУДИТЕЛЬ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ

Видовой состав иксодовых клещей на ключевых участках и особенности пространственного распределения *Ixodes persulcatus* Schulze, 1930. На территории Прибайкалья зарегистрировано шесть видов иксодовых клещей, принадлежащих к трем родам: *Ixodes persulcatus* P. Sch., 1930 – таёжный клещ, *I. lividus* Koch, 1844 – птичий клещ, *I. trianguliceps* Bir., 1895, *Dermacentor nuttalli* Ol., 1929 – степной клещ, *D. silvarum* Ol., 1932 – лесостепной клещ и *Haemaphysalis concinna* Koch, 1844 [Данчинова и др., 2006, 2007]. В мае 2013 г. нами впервые на территории Прибайкалья был отловлен на флаг самец *Haemaphysalis japonica douglasi* Nut. et Warb., 1915 [Вершинин и др., 2014]. Видовой состав и количество клещей, собранных на флаг с растительности за 11 лет, отражены в таблице 1.

Таблица 1

Видовой состав и количество клещей, отловленных во время учетов в Прибайкалье (2005-2015 гг.)

Вид клеща	Имаго		Преимаго	Всего
	♂♂	♀♀		
<i>Ixodes persulcatus</i>	9091	9209	34	18334
<i>Dermacentor nuttalli</i>	393	681	0	1074
<i>D. silvarum</i>	9	1	0	10
<i>Dermacentor</i> sp.*	430	726	0	1156
<i>Haemaphysalis concinna</i>	77	89	0	166
<i>H. japonica douglasi</i>	1	0	0	1
Всего	10001	10706	34	20741

*Клещей рода *Dermacentor* из симпатрических популяций, не всегда определяли до вида

Наиболее многочислен и широко распространён *I. persulcatus*, который и является основным переносчиком большинства «клещевых» инфекций. Эпидемиологическое значение имеют также клещи *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *H. concinna* [Данчинова и др., 2006, 2007].

Самое доступное для выявления экологическое свойство популяции таёжного клеща – уровень обилия имаго, а также связанные с ним особенности пространственного распределения [Таёжный клещ..., 1985]. Он же является интегральным показателем, характеризующим состояние популяции. С помощью вариационных рядов показателей обилия (экз. на флаго-час) продемонстрировано, что ключевые участки различаются между собой по характеру пространственного распределения таёжного клеща с наименьшим его разнообразием на обследованной территории УОБО. Сравнение распределений частот показателей обилия на всех ключевых участках по критерию хи-квадрат выявило высокую степень их неоднородности. Значение χ^2 составило 374,1 ($df=42$, $P < 0,001$).

Разработка способа адекватной оценки обилия таёжного клеща в условиях Прибайкалья. При имеющихся на сегодняшний день двух основных способах учета численности клещей (число особей, отловленных учетчиком на расстоянии 1 км, – число клещей на флаго-километр (ф/км) и число особей, отловленных в течение 1 часа, – число клещей на флаго-час (ф/ч) [Сбор, учет и подготовка..., 2002], исследователи отдают предпочтение тому или иному способу в зависимости от целей своей работы, и это разночтение в единицах оценки затрудняет сравнение и анализ данных. В 1974 г. Н.Н. Лебедева и Э.И. Коренберг [1974] рассчитали величину переводного коэффициента (отношение числа клещей *I. persulcatus* на 1 ф/км к их числу на 1 ф/ч) для условий европейских южно-таежных лесов востока русской равнины (при численности клещей до 20 особей на ф/ч). Поскольку условия подтаежных лесов юга Восточной Сибири отличаются от европейских, соотношения показателей численности таежного клеща здесь могут быть другими. В наших учетах численность колебалась от нуля до 394 особей на ф/ч, но в

подавляющем большинстве случаев не превышала 125. Показатели обилия были разделены на три группы: низкие (0-25 экз. на ф/ч или ф/км), средние (26-125) и высокие (126 и более).

Уровень обилия определяли на восьми стационарных линейных маршрутах длиной 250 м каждый по результатам 1116 учетов. На результат учета могут влиять индивидуальные особенности учетчиков: скорость прохождения ими маршрута, сбора клещей с флага при высокой их численности и т. д. Большинство учетов (77,7 %) были проведены одними и теми же учетчиками, различия среднего времени прохождения маршрутов которыми оказались статистически незначимыми. Вместе с тем, время прохождения 250-метрового отрезка на разных маршрутах было неодинаковым, что зависело от особенностей данного маршрута (рельеф, густота растительного покрова, захламленность местности). Логично ожидать, что при высокой частоте встречаемости клещей, для их учета потребуется больше времени, что, прежде всего, определяется его затратами на сбор иксодид с флага. Для проверки этого предположения мы сопоставили время прохождения каждого маршрута с количеством собранных на нем клещей тремя основными учетчиками. Оказалось, что связь между временем прохождения маршрута и количеством собранных клещей положительна и высоко достоверна: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,40 ($df=404$; $P < 0,001$).

Поскольку учеты клещей проводились по времени на линейных маршрутах с определенной длиной, число имаго на ф/ч легко перевести в число их на ф/км. Для этого количество особей, отловленное на данном учете, умножали на 1000 м и делили на длину пройденного отрезка. Оказалось что для учетов, кратных 15 минутам и 250 м показатели численности на ф/ч и ф/км полностью совпадают, для остальных имеются расхождения различной степени. Исключив «нулевые» учеты, мы получили значения отношения численности клещей на 1 ф/км к таковой на 1 ф/ч и наоборот для каждого отдельного прохождения 250-м отрезка.

Средние значения отношения численности клещей для разных градаций обилия оказались неодинаковыми и отличались статистически достоверно ($P < 0,001$ во всех случаях). Величины соответствующих переводных коэффициентов следующие: при низкой численности 1,20 (ф/ч к ф/км) и 0,88 (ф/км к ф/ч); при средней – 0,96 (ф/ч к ф/км) и 1,06 (ф/км к ф/ч); при высокой – 0,78 (ф/ч к ф/км) и 1,38 (ф/км к ф/ч).

В нашем исследовании все учеты клещей для удобства работы проводились в единицу времени (экз. на ф/ч).

Многолетняя и сезонная динамика численности таёжного клеща в различных ландшафтно-экологических условиях. В условиях Прибайкалья численность таёжного клеща отличается большой неоднородностью в пространстве. Обилие *I. persulcatus* на исследованных ключевых участках было различным (табл. 2).

Таблица 2

Показатели обилия имаго таёжного клеща на ключевых участках (экз. на ф/ч)

Участок	Лет наблюдений	Показатели обилия		
		минимум (> 0)	максимум	средненого-летний
Байкальский тракт	11	0,7	394,0	44,3
Большие Коты	8	1,6	120,0	13,4
Голоустненский тракт	6	1,6	111,8	27,0
Качугский тракт	2	1,2	7,2	1,0
Култукский тракт	2	2,0	92,0	34,4
Мельничный тракт	9	1,0	44,0	10,4
Слюдянский район	5	1,0	120,0	24,8
УОБО	6	0,8	42,0	5,0

Минимальное обилие таёжного клеща наблюдалось в лесостепных малоувлажненных районах вдоль Качугского тракта и в УОБО, максимальное – на Байкальском тракте. Обилие

клещей в Прибайкалье 20-30 лет назад на разных участках также значительно варьировало – от 7,4-19,9 экз. на 1 ф/км в северных таёжных районах до 33,5-338,5 на юго-восточном побережье Байкала [Данчинова и др., 1996]. Воспользовавшись нашими переводными коэффициентами, получаем численность от 8,9 до 264,0 экз. на ф/ч. Сопоставление этих цифр с современными показателями не даёт нам оснований говорить о росте численности клещей в регионе в течение последних десятилетий.

Годовые и сезонные различия в численности клещей рассмотрены на примере Байкальского тракта как места наибольшего их обилия и самых регулярных наблюдений. На рис. 1 показана динамика численности клещей на ключевых участках Байкальского тракта.

Кроме выраженной цикличности колебаний, неоднократно отмечавшейся разными исследователями [Коротков, 1998; 2009; Данчинова, 2006; Коренберг и др., 2013; Якименко и др., 2013], очевидны различия между ходом кривых на разных участках. На ближайшем к городу участке (23 км) с многолетним сильным антропогенным прессом, численность таёжных клещей почти во все годы наблюдений достоверно ниже, чем на 43 и 47 км (среднегодовые значения, соответственно, равняются $25,2 \pm 2,14$; $47,3 \pm 3,91$ и $55,6 \pm 4,41$ экз. на ф/ч; $P < 0,001$ в обоих случаях). Тем не менее, популяция достаточно стабильна, и клещи встречаются ежегодно во всех обследуемых биотопах, в том числе по обочинам асфальтированной дороги. Среднегодовые значения численности таёжного клеща на участках 43 и 47 км Байкальского тракта не имеют статистически достоверных различий ($P > 0,05$). Максимум среднегодовой численности на обоих участках был в 2005 г. К настоящему времени как на 43, так и на 47 км очевидна тенденция к снижению обилия клещей (рис. 1), что подтверждают результаты регрессионного анализа. Для участка 47 км они таковы: $b = -2,99 \pm 1,077$, $df = 154$, $t = 2,78$, $P < 0,01$; для 43 км тренд выражен еще сильнее: $b = -5,23 \pm 1,355$, $df = 100$, $t = 3,86$, $P < 0,001$. На 23 км уменьшение обилия статистически не подтверждается: $b = -1,00 \pm 0,605$, $df = 116$, $t = 1,65$, $P > 0,05$.

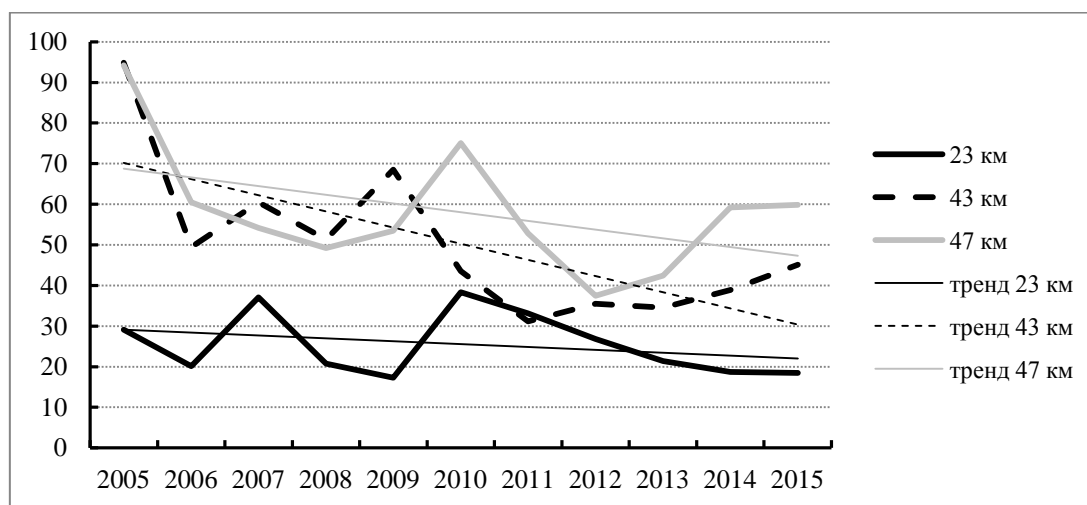


Рис. 1. Динамика среднесезонной численности таёжного клеща на ключевых участках в течение 11 лет. По оси ординат – численность (экз. на ф/ч), по оси абсцисс – годы наблюдений.

Таким образом, на разных участках лесных массивов, прилегающих к Байкальскому тракту, характер изменения обилия таёжного клеща имеет выраженное своеобразие. Динамика численности на 43 и 47 км довольно сходна, и им присуща общая тенденция к снижению. На 23 км картина отличается, и среднегодовой невысокий уровень численности сохраняется, несмотря на значительные колебания ($CV = 101,61$). Амплитуда колебаний на 43 и 47 км ниже (коэффициент вариации составляет 86,51 и 70,34 соответственно), но статистически достоверны различия по этому показателю лишь между 23 и 47 км ($P < 0,001$ при $df = \infty$). Вполне вероятно, что группировки таёжного клеща на 23 и 43-47 км являются разными популяциями. Для доказательства необходимо дальнейшее их исследование с применением генетических методов.

Сезонные пики численности варьировали как по годам, так и по участкам. На 23 км максимальная активация клещей каждый год происходила в разное время, иногда в конце апреля (2009 г.), а в 2005 г. напротив, в третьей декаде июня. В годы с достаточным количеством наблюдений на этом участке всегда отмечались два выраженных сезонных подъема: во второй декаде мая и первой декаде июня. На 43 км сезонные максимумы имели место не ранее 2 декады мая (2007, 2012, 2013 гг.), на 47 км обычно – на декаду позже. На ключевых участках, расположенных в районе 43 и 47 км Байкальского тракта, также наблюдалось два отчетливых сезонных подъема численности *I. persulcatus*, с более выраженным вторым пиком активности. Происходили они в первую и третью декаду мая. Своеобразие сезонного изменения обилия клещей на ближнем к городу и более отдаленных участках также может служить доводом в пользу существования на них самостоятельных популяций.

Имеются также различия в сроках активации самцов и самок. В начале сезона в сборы попадает больше самцов ($52,8 \pm 1,63$ %; $P < 0,05$), на пике сезонной численности (конец мая – начало июня) в сборах незначительно преобладают самки, к концу сезона число самцов снова сильно увеличивается ($54,8 \pm 2,82$ %; $P < 0,01$).

Вирусофорность иксодовых клещей и её вариативность в пространстве и времени.

Знания о зараженности клещей ВКЭ в природных популяциях очень важны для понимания эпидемиологии этого заболевания и для стратегии иммунопрофилактики. Вероятность заражения человека КЭ в природном очаге зависит от количества имеющихся там зараженных клещей. Методом выбора для скрининга популяций клещей на наличие КЭ, по нашему мнению, является ИФА. Несмотря на меньшую чувствительность по сравнению с ПЦР [Белова и др., 2014], реакция достаточно чувствительна и специфична для выявления переносчиков, содержащих вирус в количестве, необходимом для индукции манифестного инфекционного процесса. Показано, что наиболее вероятным является заболевание людей после присасывания клещей, содержащих высокую дозу вируса (3 и более Ig КИД50 – 50 %-ных культуральных инфицирующих доз) [Пеньевская, 2008; Пеньевская, Злобин, 2013]. Кроме того, при обработке большого количества материала, ИФА гораздо менее трудозатратна и значительно дешевле. Эффективность такого подхода доказана работами многих исследователей со времени организации пунктов массового обследования людей, пострадавших от присасывания членистоногих [Пеньевская, 1991; Подоплека и др., 1999; Козлова, 2008].

Результаты исследования на вирусофорность клещей из природных очагов КЭ Прибайкалья за последнее десятилетие показаны в таблице 3.

В среднем доля клещей, спонтанно зараженных ВКЭ, составила $1,4 \pm 0,09$ %, питавшихся на людях или животных – $3,5 \pm 1,15$ %. *I. persulcatus* абсолютно доминировал среди общего числа исследованных членистоногих ($97,2 \pm 0,12$ %).

Некоторые исследователи отмечают резкое увеличение численности клещей и их вирусофорности, связывая это с глобальным потеплением климата в течение последних десятилетий [Danielova et al., 2008; Gray et al., 2009]. Сопоставление результатов наших исследований 1989-1993 гг. и настоящего времени (табл. 4) показывает, что средняя спонтанная зараженность *I. persulcatus* по региону за 25 лет не изменилась. Из всех обследованных территорий статистически значимо выросла доля зараженных ВКЭ клещей только в Иркутском районе ($P < 0,001$) и УОБО ($P < 0,01$), что вряд ли можно объяснить глобальным потеплением. Более реальной причиной является повышение уровня антропогенного пресса в виде лесохозяйственных, коммуникационно-транспортных и рекреационных видов деятельности, приводящих к преобразованию ландшафтов и изменению микроклиматических условий. В том числе – формирование островов тепла в пределах пригородных территорий и промышленных центров [Атутова, 2013].

В 2005-2015 гг. основная часть клещей с вирусом была собрана на участках, прилегающих к Байкальскому тракту (81,4 %). Из них 9,6 % – на 23 км, 40,6 – на 43, 48,7 – на 47 и по 0,5 % – на 25 и 30 км. Среднемноголетняя вирусофорность на 43 и 47 км составила $2,0 \pm 0,22$ и $1,8 \pm 0,03$ % соответственно и была достоверно выше, чем на 23 км ($1,0 \pm 0,22$ %; $P < 0,001$ в первом случае и $P < 0,01$ – во втором). Статистически достоверных отличий по доле зараженных

Вирусофорность имаго иксодовых клещей из природных очагов
Прибайкалья (2005-2015 гг.)

Место сбора	Вид клеща	Количество исследованных	Из них положительных	Вирусофорность (%±m)
Голодные клещи				
Александровский тракт	<i>Dermacentorsilvarum</i>	35	0	0
Байкальский тракт	<i>Ixodes persulcatus</i>	12877	207*	1,6±0,11
	<i>Dermacentorspp.</i>	1	0	0
	<i>Haemaphysalisconcinna</i>	2	0	0
Голоустненский тракт	<i>I. persulcatus</i>	1380	12	0,9±0,25
	<i>D. silvarum</i>	2	0	0
	<i>D. nuttalli</i>	153	2	1,3±0,92
	<i>Dermacentorspp.</i>	1	0	0
	<i>H. concinna</i>	2	0	0
Мельничный тракт	<i>I. persulcatus</i>	272	2	0,7±0,52
Большие Коты	<i>I. persulcatus</i>	184	0	0±0,54
	<i>Dermacentorspp.</i>	1	0	0
Братский район	<i>I. persulcatus</i>	215	1	0,5±0,46
Качугский тракт и УОБО	<i>I. persulcatus</i>	316	11	3,5±1,03
	<i>D. nuttalli</i>	121	0	0±0,81
	<i>Dermacentorspp.</i>	7	0	0
	<i>H. concinna</i>	163	1	0,6±0,61
Култукский тракт	<i>I. persulcatus</i>	165	0	0±0,60
	<i>H. concinna</i>	1	0	0
Слюдянский район	<i>I. persulcatus</i>	2246	15*	0,7±0,17
Республика Бурятия	<i>I. persulcatus</i>	107	2	1,9±1,31
Клещи, питавшиеся на людях и животных				
г. Иркутск	<i>I. persulcatus</i>	18	6	33,3±11,11
Иркутский район	<i>I. persulcatus</i>	11	0	0
Братский район	<i>I. persulcatus</i>	206	3	1,5±0,83
Слюдянский район	<i>I. persulcatus</i>	1	0	0
	<i>D. silvarum</i>	20	0	0

*Примечание. В 2005 г. 1327 клещей с Байкальского тракта и 150 – из Слюдянского района были исследованы пулами Бахум С.В.

ВКЭ клещей между участками на 43 и 47 км не наблюдалось. В 1989-93 гг. клещей, содержащих выявляемое количество АГ ВКЭ, на всех ключевых участках было почти поровну: на 23 км их доля составляла 1,0±0,32 %, на 43 и 47 км – 0,86±0,17 и 0,97±0,26 % соответственно. По сравнению с 1989-93 гг. доля клещей, зараженных ВКЭ, на 23 км не изменилась, а на 43 и 47 км существенно выросла ($P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно). На отдельных участках, прилегающих к 43 км доля инфицированных клещей, достигала 29,6 %, и АГ ВКЭ в членистоногих выявлялся ежегодно. Вероятно, именно эти участки и представляют собой ядра природного очага.

На протяжении сезона активности доля зараженных клещей тоже варьирует, причем разные исследователи отмечают ее максимальные значения как в его начале [Данчинова, 2006], так

Вирусиформность голодных имаго таёжного клеща в Прибайкалье
в конце XX и начале XXI вв.

Территория	1989-1993 гг.		2005-2015 гг.	
	Исследовано клещей / из них положительных	Вирусифор- ность (%±m)	Исследовано клещей / из них положи- тельных	Вирусифор- ность (%±m)
Северные районы Ир- кутской области	3186/18	0,6±0,13	215/1	0,5±0,46
Иркутский район	6224/56	0,9±0,12	14529/221	1,5±0,10
Качугский район и УОБО	2972/22	0,7±0,16	316/11	3,5±1,03
Слюдянский район	616/8	1,3±0,46	2246/15	0,7±0,17
Республика Бурятия	9186/225	2,5±0,16	107/2	1,9±1,31
Все территории	22184/329	1,5±0,08	17413/250	1,4±0,09

и в конце [Алексеев, 2007]. В среднем по многолетним данным в окрестностях Байкальского тракта вирусиформность на протяжении сезона колебалась от 1,3±0,28 до 2,2±0,33 %, с максимумами в 1-2 декадах мая и 3 декаде июня. В клещах, собранных в 1-2 декадах июля, АГ вируса обнаружить не удалось (n=179). Сезонная динамика находок клещей с АГ ВКЭ в целом совпала с динамикой численности.

Вирусиформность клещей разного пола статистически достоверно различалась на более отдаленных от Иркутска участках и по Байкальскому тракту в целом ($P < 0,001$ в обоих случаях). При сопоставлении доли зараженных самцов и самок по исследованным временным отрезкам оказалось, что этот показатель достоверно вырос у таёжных клещей обоего пола, отловленных на 43 и 47 км и по Байкальскому тракту в целом ($P < 0,01$ и $P < 0,01$ соответственно), а на ближних к городу участках изменился несущественно (табл. 5).

Вирусиформность (по результатам ИФА) самцов и самок таёжного клеща на разных
участках Байкальского тракта в конце XX и начале XXI веков

Участки	Вирусиформность (%)					
	самцы			самки		
	1989-93 гг.	2006-2015 гг.	<i>P</i>	1989-93 гг.	2006-2015 гг.	<i>P</i>
23-25 км	0,4±0,31	0,8±0,28	> 0,05	1,5±0,54	1,2±0,34	> 0,05
43-47 км	0,6±0,16	1,2±0,16	< 0,01	1,3±0,23	2,4±0,21	< 0,001
В целом по Байкальскому тракту	0,6±0,15	1,1±0,14	< 0,01	1,3±0,21	2,2±0,19	< 0,01

Клещи, содержащие различные дозы вируса, по всей видимости, принимают неодинаковое участие в его вертикальной и горизонтальной передаче и имеют разное эпидемиологическое значение. В частности, манифестные формы заболевания, скорее всего, развиваются у людей, укушенных переносчиком, содержащим высокую дозу вируса, а абсолютная численность высоко инфицированных клещей – это ключевой параметр, от которого зависит лоймопотенциал природного очага [Ковалевский, Коренберг, 1990; Коренберг и др., 2013]. Положительными в ИФА принято считать пробы с отношением экстинкции в исследуемом образце к нормальному

контролю $P/N > 2,1$ [Matiesenetal., 1978; McCullough, 1984]. На практике визуально положительные пробы не всегда превышают этот показатель. Полученные нами результаты были разделены на три группы: с низким – $P/N \leq 2,0$, с умеренным – $3,0 \geq P/N \geq 2,1$ и с высоким содержанием АГ – $P/N \geq 3,1$. При сравнении с результатами начала 90-х годов оказалось, что доля клещей с низким содержанием АГ сократилась почти в 2 раза, а с высоким – выросла в 4 раза. Увеличилось и среднее значение концентрации АГ ВКЭ (табл. 6).

Таблица 6

Концентрация антигена ВКЭ в клещах с положительным результатом ИФА в разные периоды времени

Концентрация антигена	Доля клещей от общего числа положительных в ИФА		
	1990-1993 гг.*	2006-2015 гг.**	<i>P</i>
$P/N \leq 2,0$	71,2±2,69	39,7±3,31	< 0,001
$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	19,3±2,34	21,9±2,80	> 0,05
$P/N \geq 3,1$	9,5±1,73	38,4±3,29	< 0,01
<i>P/N</i> среднее	2,29	3,8±0,23	> 0,05

Примечания: * В 1989 г. инструментальный учет ИФА не проводился. **Из анализа исключены результаты исследования клещей 2012 г., проводившиеся на другой тест-системе.

На ключевых участках Байкальского тракта *I. persulcatus* с высоким и низким содержанием АГ встречались с разной частотой (табл. 7). Клещей с высоким содержанием АГ на 43 км было значительно больше, чем на 23 и 47 км ($P < 0,01$ и $0,05$ соответственно). Средний уровень концентрации антигена в клещах с 43 и 47 км был существенно выше, чем с 23 км ($P < 0,001$ и $0,05$ соответственно), средние значения концентрации АГ ВКЭ с 43 и 47 км различались статистически незначимо.

Таблица 7

Доля клещей с разной концентрацией антигена ВКЭ и средняя величина экстинкции на участках наблюдения Байкальского тракта (2006-2015 гг.)

Концентрация антигена	23 км (участок 1)	43 км (участок 2)	47 км (участок 3)	<i>P</i>
$P/N \leq 2,0$	37,5±3,03	26,7±5,11	48,2±5,48	$P_{2,3} < 0,01$
$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	31,3±2,90	24,0±4,93	21,7±4,52	> 0,05
$P/N \geq 3,1$	31,3±2,90	49,3±5,77	30,1±5,04	$P_{1,2} < 0,01; P_{2,3} < 0,05$
<i>P/N</i> среднее	2,6±0,28	4,2±0,39	3,5±0,36	$P_{1,2} < 0,001; P_{1,3} < 0,05$

Сезонная динамика встречаемости клещей с разным содержанием АГ ВКЭ совпадала с динамикой положительных находок в целом. Лишь в 3 декаде мая – времени максимального количества положительных находок – доля клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ была существенно ниже, чем слабopоложительных (21,4±4,48 против 37,9±5,20 %, $P < 0,05$).

Таким образом, по нашим наблюдениям с конца прошлого века по настоящее время не произошло заметного увеличения численности таёжного клеща на обследуемой территории. В то же время на некоторых участках (УОБО и Иркутский район) существенно выросла доля клещей, зараженных ВКЭ. Причем вирусофорность увеличилась у клещей обоего пола. Факт высокой зараженности самцов имеет самостоятельное значение, поскольку кратковременное присасывание самца в большинстве случаев остается незамеченным, а вирус успевает попасть в организм пострадавшего. Кроме того, за исследуемый период, по сравнению с концом прошлого века, в природных очагах Прибайкалья значительно чаще стали встречаться имаго *I. persulcatus* с высоким содержанием АГ ВКЭ, представляющие наибольшую опасность для человека. Рост этих двух параметров в совокупности свидетельствуют об увеличении эпидемического по-

тенциала очагов, в которых он происходит. На обследуемой нами территории максимальную опасность представляют лесные массивы и рекреационные зоны, расположенные вдоль Байкальского тракта – наиболее посещаемые как жителями Прибайкалья, так и туристами из других стран и регионов России.

5. ПРОКОРМИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ В ПРИБАЙКАЛЬЕ

Видовой состав и численность мелких млекопитающих – основных прокормителей предимагинальных стадий иксодовых клещей – в Прибайкалье, их изменения во времени. Об участии того или иного вида мелких млекопитающих в эпизоотическом процессе КЭ можно судить по нескольким признакам: обнаружению вирусных маркеров (АГ, РНК) в органах зверьков и изоляции вируса из них, обнаружению АТ к вирусу в сыворотках их крови, обнаружению маркеров и изоляции вируса из клещей, питавшихся на том или ином животном. Косвенным свидетельством участия данного вида млекопитающего в функционировании паразитарной системы КЭ может быть степень его участия в прокормлении разных стадий развития основного переносчика ВКЭ в данном регионе. Несмотря на то, что фауна млекопитающих в Прибайкалье хорошо изучена, сведения о прокормителях предимагинальных стадий таёжного клеща довольно скудны и в большинстве своём относятся к 60-70-м годам прошлого столетия [Шилова, 1961; Васенин, 1965, 1966; Краминский, 1971, 1973]. В данной работе учёты и отловы мелких млекопитающих проводились ежегодно (2004-2015 гг.) на стационарных участках, расположенных на Байкальском тракте (Иркутский район Иркутской области), во время краткосрочных выездов в Слюдянский район Иркутской области (2010-2014 гг.), а также Баргузинский и Прибайкальский районы Республики Бурятия (2005 г.).

Циркуляция возбудителей «клещевых» инфекций сильно зависит от плотности и структуры популяций хозяев [Rosá, Pugliese, 2006]. На обследованной территории в отловы попадали насекомоядные (бурозубки *Sorex* spp. – без определения вида) и грызуны следующих видов: азиатский бурундук *Tamiasibiricus* (Laxmann), мышь домовая *Mus musculus* Linnaeus, мышь восточноазиатская *Apodemus speciosus* (Temminck), полёвка-экономка *Microtus oeconomus* (Pallas), полёвка красно-серая *Clethrionomys rufocanus* (Sundevall), полёвка красная *Cl. rutilus* (Pallas), лемминг лесной *Myopus schisticolor* (Lilljeborg). Основную массу в отловах 2004-2015 гг. составили красно-серая полёвка (ИД=39,8±3,13), бурозубки (25,4±2,79), красная полёвка (12,3±2,10) и восточноазиатская мышь (9,0±1,83), что вполне согласуется с более ранними данными о распространённости этих животных в Прибайкалье [Шкилев, 1974; Швецов, 1977]. Колебания показателей численности землероек и фоновых видов грызунов по годам на участках, прилегающих к Байкальскому тракту, показаны на рис. 2. На графике хорошо видна цикличность численности и очевидна тенденция к ее снижению у бурозубок и повышению – у красно-серых полёвок (КСП), составлявших основную долю в отловах.

В начале 90-х годов XX в. по нашим наблюдениям на юго-западном (Байкальский тракт) и юго-восточном (Хамар-Дабан) побережьях Байкала соотношение фоновых видов мелких млекопитающих отличалось от современного. Фоновыми видами в лесных массивах вдоль Байкальского тракта были бурозубки и восточноазиатская мышь, а в подножьях Хамар-Дабана над всеми преобладала красно-серая полёвка. Восточноазиатская мышь и бурозубки в сборах встречались почти одинаково часто. При этом ИД бурозубок за 20 лет не изменился ни на той, ни на другой территории. Доля красно-серых полёвок на Байкальском тракте значительно выросла (с 2,8 до 39,8 %), а на Хамар-Дабане уменьшилась (с 60,9 до 12,3 %; $P < 0,001$ в обоих случаях). Наоборот, восточноазиатская мышь в районе Байкальского тракта стала встречаться существенно реже (с 33,5 до 9,0 %; $P < 0,001$), а красная полёвка на Хамар-Дабане – чаще, чем в начале 90-х годов XX в. (с 3,2 до 12,3 %; $P < 0,05$). Это свидетельствует о трансформации структуры многовидовых сообществ мелких млекопитающих на исследуемой территории, что может играть существенную роль в сохранении ВКЭ в конкретных природных очагах.

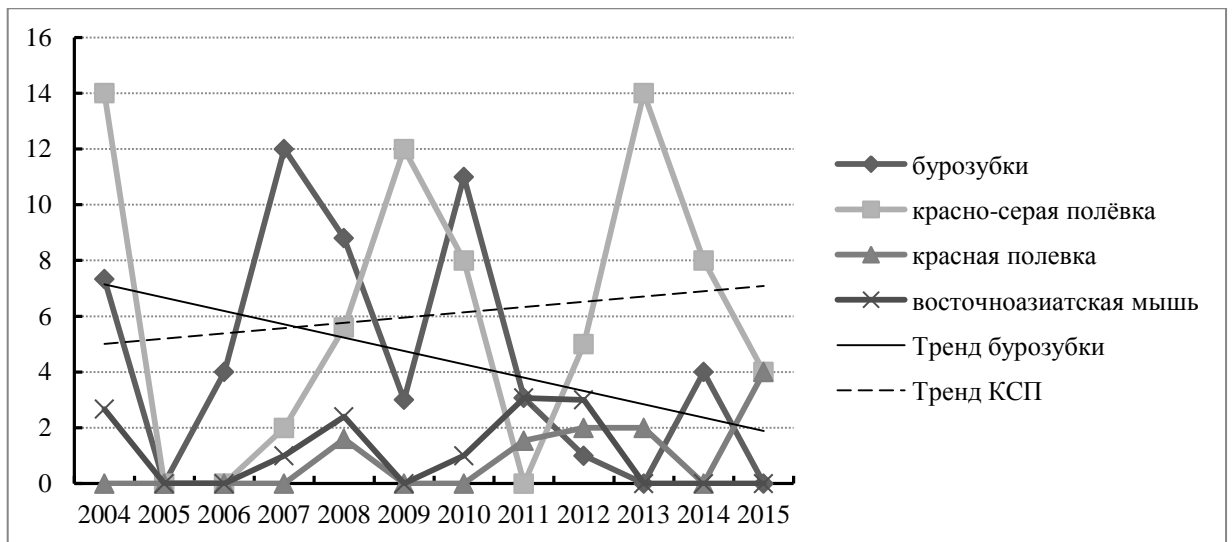


Рис. 2. Динамика численности бурозубок и фоновых видов грызунов на Байкальском тракте. По оси абсцисс – годы наблюдений, по оси ординат – показатель численности (количество зверьков на 100 ловушко-суток).

Поражённость мелких млекопитающих предимагинальными стадиями иксодовых клещей. Значение хозяев для экологии «клещевых» инфекций разнообразно и зависит от нескольких факторов: 1) численности хозяев в пик активности клещей; 2) доступности хозяев для голодных клещей; 3) возможности хозяина одновременно питать на себе разные стадии (например, личинок и нимф); 4) способности хозяина поддерживать инфекцию и передавать ее клещам; 5) способности хозяина как к внутривидовой, так и к межвидовой передаче патогена между клещами [Mihalca, Sándor, 2013]. В рамках данной работы оценивались три первых фактора. Клещи обнаружены на 77 из 252 осмотренных зверьков ($30,6 \pm 2,90\%$). Степень поражённости неполовозрелыми стадиями таёжного клеща исследованных нами видов мелких млекопитающих показана в таблице 8. Сразу две фазы развития клещей встречались всего на $13,0 \pm 3,83\%$ поражённых зверьков. Нимфы (N) на обследованных животных в основном регистрировались реже, чем личинки (L).

Однако количественные показатели поражённости животных клещами не учитывают численность хозяев и не дают возможности судить о значении отдельных прокормителей в зависимости от их обилия. Для реальной оценки роли позвоночных в прокормлении клещей используется «показатель прокормления» (ПП) – произведение ИО клещей на обилие прокормителей (численность на 100 л/с) [Савицкий, 1965]. Расчет ПП показывает, что среди обследованных животных основную роль в прокормлении L и N в Прибайкалье играют красно-серые полёвки, бурозубки и красные полёвки (табл. 8).

Заклещевлённость млекопитающих разного пола и возраста *Ll. persulcatus* в исследованной нами выборке существенно не различалась. N достоверно чаще встречались на взрослых самцах ($P < 0,01$). Общими предимагинальными стадиями в целом оказались преимущественно поражены половозрелые самцы и взрослые животные независимо от пола ($P < 0,05$ в обоих случаях).

Большой интерес с точки зрения эпизоотологии КЭ представляет поражённость зверьков предимагинальными стадиями развития таёжного клеща в течение сезона активности млекопитающих и членистоногих, поскольку предполагается [Labuda, Randolph 1999], что ключом к поддержанию ВКЭ в природе является совместное питание на млекопитающем при отсутствии вируемии от инфицированных нимф неинфицированным личинкам. Однако, поскольку личинки обычно питаются на мелких млекопитающих, а нимфы – на средних, необходимы специфические условия для того, чтобы L и N питались на одном зверьке. В настоящем исследовании интенсивность инвазии (или ИО) оказалась выше всего в июле, когда и было отловлено большинство

Поражённость мелких млекопитающих личинками и нимфами таёжного клеща

Вид зверька	ИО			ИВ			ПП		
	L	N	L+N	L	N	L+N	L	N	L+N
<i>Sorex sp.</i>	3,5	1,0	3,4	36,7±6,22	5,0±2,81	40,0±6,32	11,4	3,2	10,8
<i>Clethrionomys rufocanus</i>	3,4	1,9	4,0	26,3±4,42	10,1±3,03	31,3±4,66	17,2	9,6	20,3
<i>Cl.rutilus</i>	3,5	1,7	9,2	7,1±4,87	10,7±5,84	17,9±7,24	5,4	2,6	14,3
<i>Microtus oeconomus</i>	1,0	1,6	1,5	3,3±3,28	16,7±6,8	20,0±7,30	1,6	2,5	2,3
<i>Apodemus speciosus</i>	2,0	2,3	2,7	22,7±8,93	18,2±8,22	31,8±9,93	2,3	2,6	3,1
<i>Musmusculus</i>	1,0	0	1,0	100±23,56	100±23,56	100±23,56	0,1	0	0,1
<i>Myopus schisticolor</i>	1,0	10,0	11,0	100±23,56	0±23,56	100±23,56	0,1	0,6	0,6

Примечание: ИО – индекс обилия, ИВ – индекс встречаемости, ПП – показатель прокормления; L – личинки, N – нимфы.

животных. L встречались на зверьках достоверно чаще N в июле и августе ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно), а в сентябре вероятность встретить заклещевлённых животных была больше, чем в июне. От весны к осени поражённость зверьков незрелыми стадиями таёжного клеща возрастала. ПП L выше в июле, N – в августе. Сезонность поражения грызунов и насекомоядных L и N не совпадала с сезонностью квестирующей активности имаго, пик которой наступает конце мая – начале июня, после чего начинает резко снижаться, падая почти до нуля в начале июля.

В 2013 и 2015 гг. нами был осмотрен 141 экземпляр мелких млекопитающих, отловленных в холодный период (с января по апрель) в Иркутском (Голоустненский тракт) и Заларинском районах Иркутской области. Из них: 49 бурозубок, 17 восточно-европейских (*M. subarvalis* Meyer), 8 обыкновенных (*M. arvalis* Pallas), 6 тёмных (*M. agrestis* Linnaeus), 3 узкочерепных (*M. gregalis* Pallas), 16 красных полёвок, одна красно-серая, 33 полёвки-экономки, 6 мышей-малюток (*Micromys minutus* Pallas), одна восточноазиатская мышь и один сибирский лемминг. Иксодовых клещей на животных не обнаружено.

Заражённость мелких млекопитающих вирусом клещевого энцефалита. Огромная работа по исследованию заражённости мелких и средних млекопитающих ВКЭ проводилась в 60-70-е годы XX века. За 1958-1970 гг. в разных областях Восточной Сибири и Дальнего Востока было обследовано 5,5 тысяч мелких млекопитающих. Наибольшее значение в качестве резервуара ВКЭ придано бурундуку, белке, лесным полёвкам, азиатской лесной мыши и некоторым землеройкам [Краминский, 1971, 1973]. В Прибайкалье вирус чаще всего выделяли от красно-серой и красной полёвок, а также бурундука.

На наличие АГ ВКЭ была исследована часть мозговых суспензий мелких млекопитающих, отловленных в 2008-2015 гг. Положительный результат получен в 22,6±4,56 % случаев, что на порядок превышает долю спонтанно зараженных имаго таёжного клеща в Прибайкалье (см. Главу 4). Зараженными ВКЭ оказались 11 красно-серых полёвок (29,7±7,51 % от числа исследованных), семь бурозубок (36,8±11,07 %) и одна полёвка-экономка (33,3±27,22 %). Доля самцов среди обследованных на маркер ВКЭ животных составила 59,0±5,40 % (достоверно больше, чем самок: $P < 0,05$), в то же время зараженных самцов по отношению к числу обследованных было значимо меньше (36,8±11,07 %; $P < 0,05$). По возрастному составу как среди исследованных, так и среди зараженных преобладали взрослые животные: 62,7±5,31 %, $P < 0,001$ и 68,4±10,66 %, $P < 0,05$ соответственно. Все зверьки, в мозге которых был обнаружен АГ ВКЭ,

были отловлены во второй половине лета. Эти результаты хорошо соотносятся с фактами о заклещевлённости зверьков, изложенными в предыдущем разделе.

Положительными по результатам ИФА мозговыми суспензиями заражали сосунков беспородных лабораторных мышей. Вирус удалось изолировать в двух случаях: от красно-серой полёвки (взрослая самка) и от бурозубки (молодая самка). Оба зверька были отловлены на 43 км Байкальского тракта – в месте расположения предполагаемого ядра очага КЭ.

Таким образом, анализ полученных данных подтверждает результаты более ранних исследований, касающихся хозяев иксодовых клещей в Сибири и на Дальнем Востоке, и показывает, что в Прибайкалье главную роль в прокормлении предимагинальных стадий таёжного клеща и поддержании очагов КЭ играют лесные полёвки (красно-серая и красная) и бурозубки. Эти зверьки доминируют в отловах, ИО и ИВ предимагинальных стадий клеща, а также ИП на них наиболее высок. При этом на территории к западу от Байкала основными прокормителями являются красно-серая полёвка и бурозубки, а к востоку – красная полёвка. Роль серых полёвок и лесных мышей не так велика, но они могут прокармливать членистоногих в годы депрессии численности основных хозяев, обеспечивая непрерывность цикла развития клещей. В то же время показано, что за четверть века (с начала 1990-х годов) произошла трансформация структуры сообществ мелких млекопитающих на юго-западном и юго-восточном побережьях Байкала со сменой доминирующих видов. Это могло послужить одной из причин изменения зараженности переносчика на исследуемых участках и повлиять на эпидемический процесс КЭ.

Вполне вероятно, что в нашем случае росту вирусофорности клещей в очагах вдоль Байкальского тракта в течение последних двух десятков лет (см. Главу 4) способствовало изменение соотношения фоновых видов грызунов с усилением роли красно-серой полёвки.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И СТРУКТУРА ВИРУСНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Вирус КЭ – широко распространенный политипический вид, которому свойственна значительная географическая и внутривидовая изменчивость по ряду генотипических и фенотипических признаков [Коренберг и др., 2013]. Известно [Верхозина, 2014], что Прибайкалье является уникальной территорией, где циркулируют все известные на сегодняшний день генотипы (субтипы) и геноварианты ВКЭ. Однако их соотношение в популяциях вируса претерпевает пространственно-временные изменения, судить о которых можно только на основании изучения большого числа изолятов, полученных на протяжении ряда лет в конкретном очаге путем рандомизации проб для изоляции вируса [Коренберг и др., 2013]. Мы изучили группу штаммов ВКЭ, выделенных с 2006 по 2014 г. в разных районах Иркутской области и уточнили генотипический пейзаж ВКЭ в регионе на настоящее время.

Общая характеристика штаммов, выделенных из разных источников. Все клещевые и мозговые суспензии, показавшие положительный и /или сомнительный результат на наличие АГ ВКЭ, использовали для изоляции вируса на 2-3-дневных сосунках беспородных БМ. Большая часть суспензий, содержащих АГ ВКЭ, оказалась непатогенной для БМ: из клещевых суспензий вирус удалось выделить в 19,4 % случаев, из мозговых суспензий мелких млекопитающих – в 10,5 %. Часть клещевых суспензий, отрицательных или сомнительных в ИФА, исследовали на микрокультуре клеток СПЭВ по наличию ЦПД с последующим тестированием ИФА и биологической пробой на БМ. С помощью накопления материала с низким содержанием вируса в культуре клеток (КК) удалось изолировать 12 штаммов ВКЭ. В некоторых случаях из клещевых суспензий, содержащих АГ ВКЭ, но оказавшихся апатогенными для БМ, удалось изолировать генетический материал вируса с помощью молекулярных методов. За десять лет разными методами из клещей, от мелких млекопитающих и из крови большой выделено 65 штаммов ВКЭ и 11 изолятов РНК (табл. 9). Закрепить в пассажах удалось 63 штамма.

Успешность изоляции штаммов ВКЭ из клещей по годам сильно различалась с явно выраженной отрицательной связью между вирусофорностью в ИФА и количеством выделенных штаммов. Коэффициент ранговой корреляции (r_s) между этими показателями достоверен и равен -0,697 ($P < 0,05$). В годы с наиболее высокой вирусофорностью (2006, 2007, 2011, 2015 гг.)

Места сбора материала, результаты серологического исследования и изоляции штаммов (РНК) ВКЭ (2006-2015 гг.)

Место сбора материала	Исследовано в ИФА / из них положительных	Вирусофорность (%)	Способ изоляции			Всего изолятов ВКЭ
			БМ	КК СПЭВ	ОТ-ПЦР	
Клещи						
Байкальский тракт, 23 км	1887 / 19	1,0±0,23	7	0	0	7
Байкальский тракт, 30 км	74/1	1,4±1,34	1	0	0	1
43 км	3756 / 71	1,9±0,22	26	1	4	31
47 км	4812 / 80	1,7±0,18	11	2	4	17
Голоустненский тракт	1036 / 5	0,5±0,22	1	0	0	1
УОБО	165 / 8	4,8±1,67	0	9	0	9
Слюдянский район	1474 / 9	0,6±0,20	4	0	3	7
Итого клещи	11522 / 193	1,5±0,10	50	12	11	73
Мелкие млекопитающие						
Байкальский тракт, 23 км	5 / 2	40,0±21,91	0	0	0	0
43 км	64 / 17	26,6±5,52	2	0	0	2
Слюдянский район	12 / 0	0±7,12	0	0	0	0
Итого мелкие млекопитающие	84 / 19	22,6±4,51	2	0	0	2
Больные люди						
Кровь больной К-вой, укус клеща на 17 км Байкальского тракта	н/и	н/и	1	н/и	1	1

Примечание: н/и – не исследовали.

патогенными для мышей оказывались от нуля до 11,1 % суспензий. В 2015 г. из 43 суспензий, содержащих АГ ВКЭ по результатам ИФА, не удалось изолировать на мышах ни одного штамма. Наоборот, в 2008, 2009 и 2010 гг., когда доля клещей с АГ ВКЭ едва достигала 1 %, частота выделения штаммов составляла от 36,4 до 62,5 %.

В целом высокое содержание АГ ВКЭ в суспензии увеличивало вероятность изоляции штаммов ($P < 0,001$). В общей сложности из клещевых суспензий с низкой экстинкцией в ИФА ($P/N < 2,1$) удалось выделить 15,2±5,30 % штаммов, со средней ($3,0 \geq P/N \geq 2,1$) и высокой ($P/N \geq 3,1$) – 26,1±6,47 и 58,7±7,26 % соответственно.

Больше всего изолятов ВКЭ (23,5 % от общего количества) удалось получить из клещей, собранных во вторую декаду июня, т. е. ближе к концу периода активации переносчиков.

Несмотря на то, что АГ ВКЭ у самцов *I. persulcatus* выявлялся значительно реже, чем у самок (32,5 против 67,5 %; $P < 0,001$), от них изолировано более половины штаммов (51,7±6,45 %). Результативность выделения штаммов от самцов существенно выше, чем от самок (штаммы удалось изолировать в 45,6±6,04 % случаев от всех положительных в ИФА самцов против 22,9±3,67 % в случае самок, $P < 0,01$). Это в какой-то мере может объяснять тот факт, что заболеваемость КЭ после укусов зараженных самцов, по наблюдениям Н.А. Пеньевской [1989, 2010] была в 4,5 раза выше, чем после укусов зараженных самок. Вышеизложенное лишний раз доказывает реальную опасность самцов таёжных клещей как переносчика ВКЭ (см. Главу 4).

В большинстве случаев (86,8 %) мыши заболевали при первичном заражении. Инкубационный период колебался от 3 до 21 дня и в среднем составил 6,5 суток, в последующих пассажах – 3-4 суток.

Молекулярно-генетическая характеристика штаммов и изолятов РНК и генотипическая структура вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в природных очагах Прибайкалья. Штаммы, изолированные в 2006-2014 гг., дифференцировали с помощью моле-

кулярно-генетических методов. Для расшифровки нуклеотидных последовательностей штаммы ВКЭ брали в работу не позднее уровня 1 пассажа, поскольку геном вируса может претерпевать изменения при адаптации к лабораторным животным [Дрокин и др., 1994; Якименко и др., 1996; Якименко, 2004; Карганова, 2009]. В 11 случаях удалось секвенировать участок гена E непосредственно из клещевой суспензии, в двух случаях – из мозговой суспензии первого заражения БМ (в пассажах штаммы не закрепились). Генотипирование 62 штаммов, 2 мозговых суспензий первого заражения БМ и 11 РНК-изолятов ВКЭ показало, что 94,7 % из них относятся к сибирскому субтипу и 5,3 % – к европейскому. Ни одного штамма дальневосточного субтипа в исследованной выборке обнаружено не было.

Штаммы европейского генотипа ранее уже изолировали с разных участков территории Прибайкалья, как из клещей, так и от позвоночных [Верхозина, 2014; Ткачев и др., 2014]. Нам удалось выделить четыре штамма европейского субтипа из разных источников в течение нескольких лет подряд (2008-2010 гг.) в одном природном микроочаге, что является безусловным доказательством постоянной циркуляции данного субтипа вируса на обследуемой территории. Впервые в Прибайкалье расшифрован полный геном ВКЭ 2 субтипа [Adelshinetal., 2015] и показано 97,2 % сходства с прототипным штаммом европейского субтипа Neudoerfl (U27495) и 99,8 % со штаммом 84.2 (HM120875), выделенным на территории Алтая.

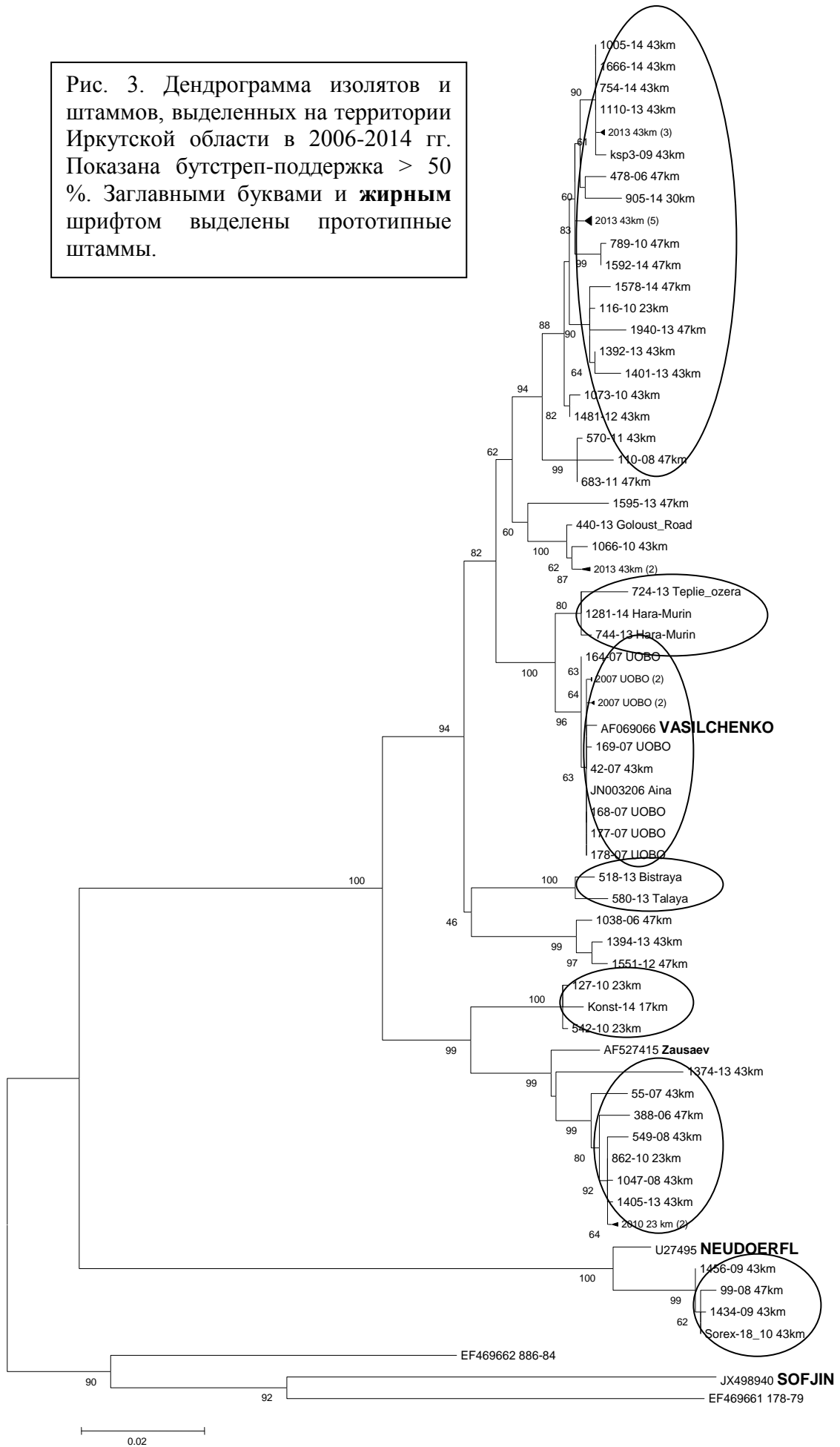
Изоляты сибирского субтипа (рис 3) разделились на две большие группы: подавляющее большинство (74,7 %) оказалось в кладе с прототипным штаммом Васильченко, остальные – в кладе с прототипным штаммом Заусаев. Наши результаты отличаются от данных М.М. Верхозиной [2014, стр. 183], утверждающей, что «... в Иркутской области генотип 3 представлен приблизительно одинаковыми пропорциями субгенотипов 3а (55,6 %) и 3б (44,4 %)». Это может быть связано как с временными, так и с географическими различиями исследованных выборок штаммов. Интересно, что в группу «Заусаев» попали изоляты только с Байкальского тракта – территории с наибольшей степенью риска заражения для жителей Иркутска. Между тем, с распространенностью этого субтипа связывают утяжеление клинического течения и рост числа очаговых форм КЭ в некоторых регионах [Конькова-Рейдман, Злобин, 2016].

Генотипический пейзаж на отдаленных от города и наименее затронутых антропогенным воздействием лесных участках, прилегающих к Байкальскому тракту, оказался наиболее разнообразным: здесь циркулируют два субтипа вируса и два варианта сибирского субтипа. При этом в выборках с 43 и 47 км преимущественно обнаружены штаммы сибирского субтипа из группы «Васильченко», а с 17 и 23 км – «Заусаев». Сравнение распределений частоты встречаемости вариантов сибирского субтипа на двух расположенных рядом участках (43 и 47 км Байкальского тракта) по точному критерию Фишера показало отсутствие различий между ними ($P = 1$). Это позволило объединить данные выборки для дальнейшего анализа. Сопоставление распределений вариантов штаммов, полученных с 43, 47 км и 17, 23 км, выявило существенную степень различий между ними ($P = 0,001$). Все изоляты с прочих обследованных нами территорий относились к варианту «Васильченко». Между встречаемостью субтипов, обнаруженных в УОБО и на 17, 23 км Байкальского тракта, наблюдается высокая степень неоднородности ($P = 0,0009$), тогда как статистически значимые различия между выборками из УОБО и 43, 47 км не выявлены ($P = 0,3221$).

На рис. 3 хорошо видно, что ветви, образуемые группами штаммов на дендрограмме, больше связаны с местом, чем с годом выделения изолята. Следует отметить, что все современные изоляты из УОБО практически не отличаются от прототипного штамма Айна/1448, выделенного на территории округа почти полвека назад.

Есть мнение, что ВКЭ существует как гетерогенная совокупность, содержащая варианты, адаптированные больше или к клещам или к млекопитающим. Смена хозяина приводит к изменению соотношения этих вариантов в популяции [Romanovaetal., 2007]. В то же время молекулярно-генетическое исследование, в том числе характеристика полного генома [Formanová et

Рис. 3. Дендрограмма изолятов и штаммов, выделенных на территории Иркутской области в 2006-2014 гг. Показана бутстреп-поддержка > 50 %. Заглавными буквами и жирным шрифтом выделены прототипные штаммы.



al., 2014], не обнаружили никаких аминокислотных замен, характерных для изолятов от больных людей по сравнению с изолятами от клещей. При построении дендрограммы штаммы одного субтипа ВКЭ от клещей и млекопитающих образовывали отдельные кластеры в зависимости от территории, а не от источника изоляции [Ткачѳв и др., 2014]. Выделенные нами штаммы от млекопитающих на дендрограмме оказались в одних кластерах с клещевыми штаммами с той же территории. Это подтверждает мнение других исследователей о корреляции между географической и филогенетической кластеризацией независимо от хозяина [Трухина, 1989; Якименко, 2004; Fajs et al., 2011; Frey et al., 2013], и более адекватным является представление о географическом, а не по типу переносчика разделении вируса [Rentier-Delrue, Young, 1980; Погодина и др., 1981].

Для получения представления об изменении структуры популяции вируса, мы построили диаграмму соотношения серотипов ВКЭ на основе данных литературы с 70-х годов прошлого века до наших дней (рис. 4). Оказалось, что, со времени открытия серотипа Айна/1448, штаммовый пейзаж в Прибайкалье претерпел значительные изменения в сторону постепенного вытеснения дальневосточного субтипа сибирским с абсолютным доминированием последнего.

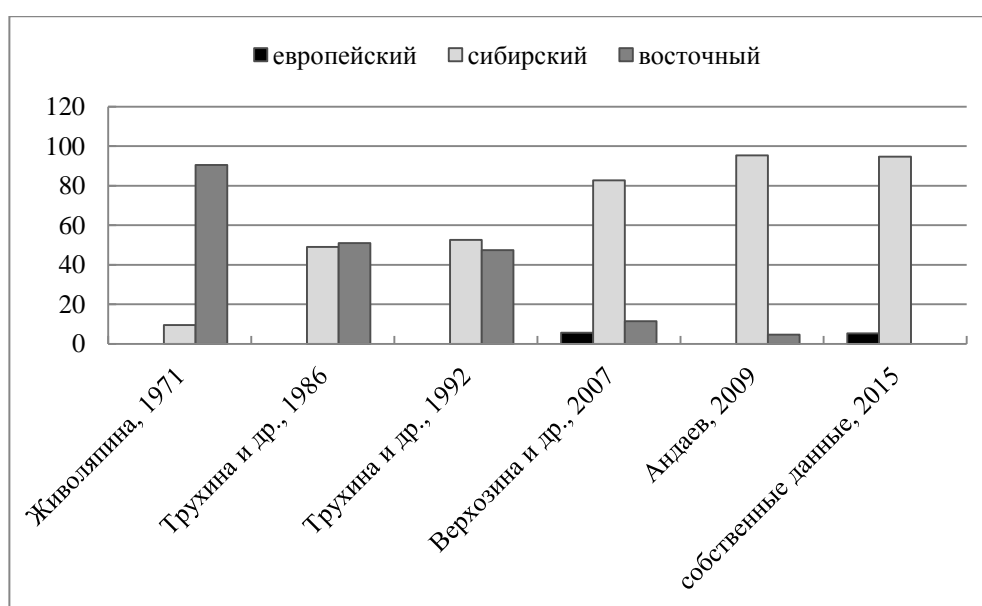


Рис. 4. Изменение соотношения штаммов разных субтипов из коллекций, собранных в Прибайкалье с 1960-х годов по настоящее время. По оси абсцисс – авторы исследования коллекций разных лет, по оси ординат – доля штаммов разных субтипов (в %).

Гетерогенность патогенных свойств выделенных штаммов. Среди многочисленных свойств арбовирусов, используемых для их дифференциации, можно выделить патогенные свойства для различных видов животных, определённые при разных путях введения вируса [Левкович и др., 1971]. По мнению В.В. Погодиной [1966] соотношение степени вирулентности при введении в мозг и экстраневральными путями является индивидуальной характеристикой, маркером каждого штамма. Степень вирулентности штаммов вируса КЭ в данной работе оценивали по двум показателям: среднему инфекционному титру при внутримозговом (mN_{ic}) и подкожном (mN_{sc}) заражении беспородных БМ массой 6-8 г. Диапазон колебаний церебральной активности штаммов составлял от 3,3 до 11,5 lg ЛД₅₀/мл при среднем значении 9,3±0,17. В качестве критерия при оценке показателя церебральной активности штаммов была использована медиана значений mN_{ic} 8,5 lg ЛД₅₀/мл. Ниже этой цифры церебральная активность была у 13 штаммов. Очень низкую вирулентность – 3,3 lg ЛД₅₀/мл – проявил один штамм (2008/13 с 47 км Байкальского тракта). Подавляющее большинство (88,7 %) исследованных штаммов были высоковирулентны и при периферическом пути введения (6 и более lg ЛД₅₀/мл), 6 оказались умеренновирулентны (от 4,1 до 5,9 lg ЛД₅₀/мл) и только 2 слабовирулентны (меньше 4 lg ЛД₅₀/мл).

Диапазон колебаний – от 2,4 до 9,9 lg ЛД₅₀/мл, среднее значение – 7,5±0,18. Все четыре штамма европейского субтипа оказались высоковирулентными для БМ, что согласуется с меняющимися на сегодняшний день представлениями о его слабой патогенности [Gäumann et al., 2011]. Их церебральная активность составляла 9,0-10,8 lg ЛД₅₀/мл, периферическая – 7,1-8,9, ИИ – 0,9-2,4 lg.

Принято считать, что значение ИИв пределах 1-2,5 свидетельствует о высоких инвазивных свойствах штамма, значение ИИ≥ 3 указывает на сниженную инвазивную активность штамма [Трухина, 1989; Козлова, 2008; Андаев, 2009; Верхозина, 2014]. В целом по выборке ИИ превышал 2,5 lg у 19,4 % штаммов, но лишь в трёх случаях совпал с умеренной и низкой вирулентностью для мышей при периферическом пути введения.

Мы сравнили группы штаммов «Васильченко» и «Заусаев» сибирского субтипа по нескольким параметрам: успешность изоляции в зависимости от количества АГ в клеще (по величине экстинкции), доле изолятов и длительности инкубационного периода при первичном заражении, частоте встречаемости штаммов с высокой периферической активностью и нейроинвазивностью для БМ, средней продолжительности жизни и уровню летальности БМ при заражении разными дозами вируса.

Статистически достоверные различия для имеющейся выборки были получены только по длительности инкубационного периода при первичном заражении сосунков БМ. Средние значения данного параметра у групп штаммов «Заусаев» и «Васильченко» составили соответственно 4,8 и 7,4 суток. Сравнение этих показателей по U-критерию Уилкоксона, Манна-Уитни показало их существенную разницу ($U = 54,5$, $z = 3,30$, $n_1 = 10$, $n_2 = 35$, $p < 0,001$). Это позволяет заключить, что исследованная нами группа штаммов «Заусаев» значительно быстрее вызывает развитие инфекционного процесса КЭ у БМ по сравнению с «Васильченко». А.Г. Трухина и соавт. [1992] констатировали, что при первичной изоляции на новорожденных белых мышах инкубационный период заболевания, вызываемого штаммами серотипа Айна, был более продолжительным по сравнению со штаммами восточного серотипа. При этом корреляции между продолжительностью инкубационного периода и концентрацией вируса в исследованном материале установлено не было. Аналогичным образом в нашем случае не выявлено корреляции между длительностью инкубационного периода при первичном заражении и количеством АГ ВКЭ в клещевой суспензии, измеренному по величине экстинкции в ИФА.

Полученные нами сведения о молекулярно-генетических и биологических свойствах выделенных штаммов ВКЭ могут иметь как теоретическое, так и прикладное значение для комплексного мониторинга КЭ и планирования профилактических мероприятий, поскольку изменение свойств вирусной популяции в природных очагах КЭ может оказывать влияние на заболеваемость людей. В дополнение к этому, данные о современной структуре популяции ВКЭ в Прибайкалье помогут при дальнейшем изучении хронологических и хорологических граней в аспекте эволюции вируса и инфекции в меняющейся экологической и эпидемиологической обстановке.

7. ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

Анализ заболеваемости КЭ в Иркутской области за период с 1954 по 1995 г., проведенный В.И. Злобиным и О.З. Гориним [1996], показал, что территориальное распределение заболеваемости неравномерно, а пространственное размещение и границы наиболее активных очагов за годы наблюдения претерпели значительные изменения. В данной главе мы проанализировали архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваний КЭ в г. Иркутске с 1995 по 2015 г.с отражением новых тенденций, обусловленных как природными, так и социальными факторами, а также определили участки высокого риска заражения с точной географической привязкой.

Создание базы данных о случаях заражения клещевым энцефалитом с целью эколого-эпидемиологического мониторинга. Эпидемиологическая информация разнообразна как

по содержанию (заболеваемость, смертность, носительство, демографические сведения, данные о возбудителе и внешней среде и т.д.), так и по источникам (официальная и полученная в результате научных исследований); для нее характерны большие объемы и сложность структуры. Для интегрирования эпидемиологических данных в единую базу необходимо выполнение требований, предъявляемых к обработке информации (оперативность, непрерывность, качество, достоверность, методический уровень). Обеспечить высокий уровень решения поставленной задачи позволяют ГИС-технологии и реализуемые на их базе геоинформационные системы (ГИС), призванные обеспечить сбор, хранение, обработку, доступ, отображение и распространение пространственных данных. Анализ интегрированных баз данных эпидемиологической информации средствами ГИС дает возможность оперативного реагирования на любую возникающую ситуацию на какой-либо территории с получением всей необходимой картографической и тематической информации. Нами создана пополняемая база данных, совместимая с программой ArcGIS, в основу которой положены архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваний КЭ в г. Иркутске с 1995 по 2015 г. [Свидетельство о гос. регистрации № 2013620219, 2013 г.]. В базу вошли все зарегистрированные за исследуемый период в г. Иркутске случаи заболеваний (n=1505) со следующими данными: пол и возраст больного; занятость; даты присасывания клеща (если таковое имело место), заболевания, обращения за медицинской помощью, госпитализации и постановки диагноза; длительность инкубационного периода; место (географическая привязка с координатами) и обстоятельства заражения; локализация присасывания клеща; форма (тяжесть) заболевания, наличие вакцинации; данные закодированы (рис. 5). Разработан алгоритм обработки текущей эпидемиологической информации и перевода ее в картографический вид. С помощью созданной базы проводится мониторинг и анализ динамики заболеваемости жителей г. Иркутска КЭ.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	id	des_gr_ssh	des_gr_vd	pol	vozt_struct	data_ukusa	data_zabol	god	klin_forma	mesto_prisas
2	2	56,67722222	104,6486111	1	4	3	4	2011	2	3
3	4	52,3	105,3166667	2	5	4	5	2011	4	4
4	5	51,66666667	102,1333333	1	4	5	5	2011	2	5
5	6	52,23333333	104,4	1	6	5	6	2011	2	1
6	7	52,30027778	105,3169444	1	7	5	6	2011	2	5
7	8	52,30083333	105,3175	1	6	6	7	2011	3	4
8	10	51,9	102,4333333	1	2	6	8	2011	3	3
9	11	52,16666667	104,4166667	2	3	6	8	2011	3	1
10	12	51,90027778	102,4336111	1	6	6	8	2011	2	2
11	13	51,45	104,6333333	1	4	7	9	2011	3	4
12	15	52,2	104,2833333	2	1	0	9	2011	2	0
13	16	51,63416667	103,7552778	1	6	10	10	2011	3	2
14	17	53,01805556	103,7516667	1	5	7	9	2011	2	3
15	18	53,8275	102,5661111	1	1	11	11	2011	2	1
16	19	51,71666667	103,6666667	1	1	10	10	2011	3	1
17	21	52,03333333	104,6333333	1	4	9	12	2011	2	3

Рис. 5. Фрагмент физической модели базы данных.

Динамика и тенденции заболеваемости клещевым энцефалитом при заражении на различных территориях Прибайкалья с 1995 по 2015 г. Показатель заболеваемости КЭ в Иркутской области с 2000 по 2013 г. составил 7,6 на 100 тысяч населения для сельских жителей и 6,3 на 100 тыс. – для горожан. В то же время заболеваемость по Иркутску выше, чем в других крупных городах региона как по абсолютным цифрам, так и по показателю на 100 тыс. населения, и за исследуемый период она практически всегда превышала среднеобластную (9,0 против 7,3 на 100 тыс.). В 1995-2015 гг. в г. Иркутске было зарегистрировано 1505 больных КЭ. Динамика инцидентности показана на рис. 6. На графике видно, что пик заболеваемости пришелся на 1999 г., после чего кривая резко пошла вниз и с 2006 г. остается примерно на одном уровне.

Случаи заболеваний имели место с 30 марта по 1 октября с максимумом во 2-3 декадах июня, пик присасываний клещей, приведших к заболеванию – на неделю раньше. Инкубационный период колебался от 0 до 65 суток, в среднем составил $10,8 \pm 0,24$ дня.

Среди больных КЭ иркутян на протяжении всего исследуемого периода преобладали мужчины ($68,1 \pm 1,20$ %), что не может объясняться лишь большей их активностью, поскольку гендерное соотношение среди пострадавших от присасывания клещей различается несущественно [Козлова, 2008; Хаснатинов и др., 2012]. Более реалистичным объяснением нам представляются особенности иммунной системы мужчин и женщин [Леонова, 2009].

Клещевым энцефалитом болеют люди всех возрастов. В проанализированной выборке младшему пациенту был 1 год, старшему – 83, в среднем – $33,6 \pm 0,50$. Минимальный средний возраст больных КЭ за исследуемый период был в 2011 г. ($26,8 \pm 2,47$), максимальный – в 2014 г. ($38,5 \pm 4,02$). Среди заболевших КЭ преобладают люди старше 50 лет: их доля в выборке составляет $24,0 \pm 1,10$ %. Почти с одинаковой частотой болеют лица от 20 до 49 лет (их совокупная доля среди пострадавших – 47,3 %), чуть в меньшем объеме представлена группа «7-14 лет» ($14,0 \pm 0,69$ %). Дети до 6 лет и подростки 15-19 лет составляют сходную долю в общем количестве больных КЭ: $7,1 \pm 0,66$ и $7,7 \pm 0,69$ %. Соотношение возрастных групп среди лиц, обратившихся за помощью по поводу присасывания клеща в Иркутске с 1995 по 2004 год [Козлова, 2008], примерно соответствовало соотношению таких групп среди больных КЭ за аналогичный

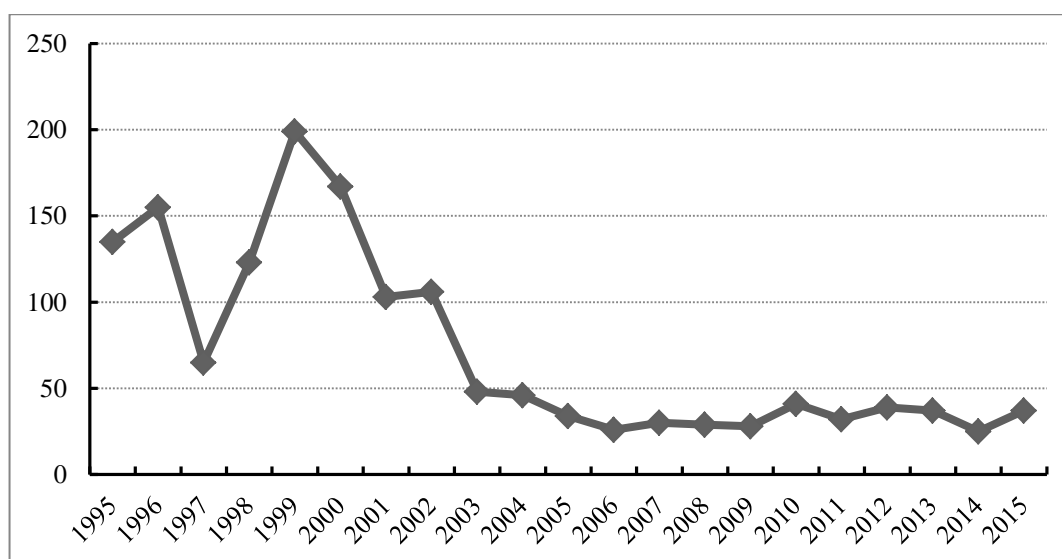


Рис. 6. Заболеваемость клещевым энцефалитом в г. Иркутске. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – число заболевших в данный год.

период. При сравнении возрастных групп больных КЭ в г. Иркутске с соответствующими группами по всей популяции оказалось, что чаще прочих заболевают люди обоих полов в возрасте 40-49 лет, девочки до 14 лет и пожилые женщины от 60 до 69. Наоборот, возрастными наименьшего риска в целом являются 20-29 лет и старше 70.

Чтобы отследить изменение возрастной структуры больных КЭ по г. Иркутску во времени, мы сравнили информацию, имеющуюся в нашей базе данных за 1995-2015 гг., с данными В.А. Борисова и соавт. [1994] периода 1988-1992 гг. В течение 25 лет произошла смена соотношений возрастных групп среди взрослых пациентов с тенденцией снижения доли больных во всех группах, кроме самой старшей. Особенно значительно ($P < 0,01$) уменьшилось относительное количество больных КЭ среди подростков 15-19 лет. В то же время с 1995 по 2015 г. существенно выросла доля заболевших среди детей до 6 лет ($P < 0,001$). В совокупности дети до 14 лет за последние девять лет образуют 22,5 % от всех больных КЭ, хотя данная возрастная группа составляет всего 15,6 % населения Иркутска.

В девяностые годы прошлого столетия – время беспрецедентного роста заболеваемости КЭ по всему его ареалу – наряду с общебиологическими закономерностями регуляции эпидемического процесса на первое место стали выступать социальные факторы [Леонова, 1997; Болотин, 2000; Randolph, 2001, 2008; Мерзлова и др., 2011; Stefanoff et al., 2012]. С середины 90-х

годов к настоящему времени произошёл существенный рост доли профессионального заражения среди больных КЭ (с $0,2 \pm 0,17$ до $3,7 \pm 1,09$ %), и все эти люди оказались не привитыми против данной инфекции. Более 30 % пациентов с КЭ составили пенсионеры и безработные, причем доля этой группы была максимальной (до 50 %) в период наиболее высокого уровня заболеваемости (1995-2000 гг.). Из обстоятельств, приведших к заражению, сбор дикоросов назвали в среднем 16 % пациентов, но эта цифра была значительно выше в годы тяжелого экономического положения в стране, совпавшего с беспрецедентным ростом заболеваемости КЭ (20,4 % в 1995-2000 гг. по сравнению с 9,9 % в 2001-2006 гг.; $P < 0,001$). За исследуемый период доля очаговых среди манифестных форм КЭ в г. Иркутске значительно выросла (с 4,8 до 11,4 %; $P < 0,01$), что может свидетельствовать о патоморфозе инфекции в сторону утяжеления.

Пространственное распределение случаев заражения людей клещевым энцефалитом в природных очагах Прибайкалья. Анализ созданной базы данных показал, что за исключением девяти случаев (0,6 %), иркутяне заражались КЭ в Прибайкалье, на территории, географически ограниченной с севера на юг $56^{\circ}51'$ и $51^{\circ}18'$ с.ш., а с запада на восток – $97^{\circ}40'$ и $110^{\circ}18'$ в.д. Для сравнительного анализа было выделено несколько условных районов и направлений, где, со слов пострадавших, происходило нападение и присасывание инфицированных клещей. Это Александровский, Байкальский, Голоустненский, Качугский, Култукский, Московский и Мельничный тракты, г. Иркутск, Иркутский район (некоторые населенные пункты, лежащие вне вышеуказанных направлений: Большие Коты, Бургаз, Бухун, Плишкино, Никольск), Слюдянский район, УОБО и Ольхонский район, северные районы Иркутской области (Бодайбинский, Заларинский, Зиминский, Жигаловский, Куйтунский, Нижнеудинский, Тайшетский, Тулунский, Усть-Кутский, Усть-Удинский) и Республика Бурятия (рис. 7). Семьдесят девять человек (5,2 %) не смогли вспомнить место встречи с инфицированным клещом или отрицали такую возможность. В подавляющем большинстве случаев жители Иркутска заражались в ближайших пригородах областного центра.

При сравнительном анализе географии встреч людей с переносчиками ВКЭ оказалось, что как и в прошлые годы [Горин и др., 1992; Борисов и др., 2004, Козлова, 2008], большая часть заражений КЭ связана с пребыванием в рекреационных зонах, расположенных вдоль Байкальского тракта: $31,0 \pm 1,21$ % от всех проанализированных случаев. Значительную опасность представляет также Голоустненское направление ($14,0 \pm 0,91$ % случаев КЭ). На остальных участках инфицировались от двух до девяти процентов пострадавших; около семи процентов заболевших заразились непосредственно в городской черте. Интересно, что по некоторым направлениям имелись значительные расхождения между относительным количеством спонтанно покусанных клещами людей (по данным И.В. Козловой [2008]) и инфицированных КЭ (по нашей Базе данных). В частности, по Байкальскому, Голоустненскому и Московскому трактам доля пострадавших от присасывания была меньше доли заразившихся на этих территориях, а по Мельничному и Култукскому тракту – наоборот ($P < 0,001$ во всех случаях). Это может быть связано как с генетическим составом популяций ВКЭ, циркулирующих на территориях, так и с иммунным статусом людей, подвергшихся нападению клещей (половозрастные различия и пр.).

Сезон случаев присасывания клещей и заболеваний КЭ начинался в г. Иркутске и на Мельничном тракте, а заканчивался в Слюдянском районе, где все фенологические явления, по сравнению с Иркутском, запаздывают на две-три недели.

Средняя продолжительность инкубационного периода составила $10,8 \pm 0,24$ дней. Однако после заражения в УОБО и Ольхонском районе заболевание развивалось почти на трое суток раньше, а в Бурятии – почти на трое суток позже ($P < 0,01$ в обоих случаях).

Лица мужского пола преобладали среди больных КЭ практически на всех территориях, однако среди заразившихся в районе Мельничного тракта их доля минимальна и значительно ниже средней ($50,9 \pm 4,86$, $P < 0,001$), тогда как в Иркутском и северных районах – существенно выше ($83,3 \pm 6,80$ и $82,7 \pm 5,25$ %, $P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно).

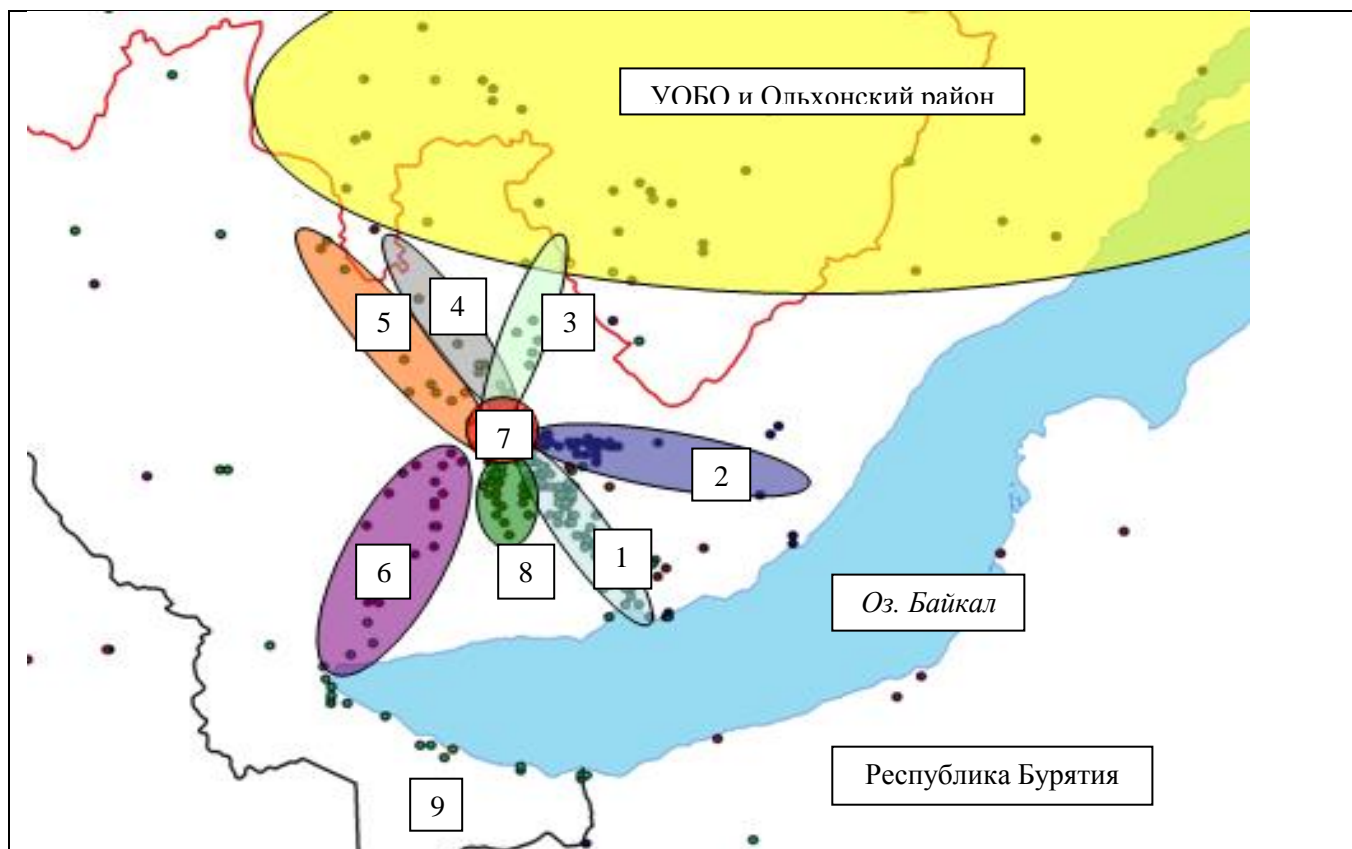


Рис. 7. Основные места заражения жителей г. Иркутска клещевым энцефалитом. Цифрами обозначены: 1 – Байкальский тракт, 2 – Голоустненский тракт, 3 – Качугский тракт, 4 – Александровский тракт, 5 – Московский тракт, 6 – Култукский тракт, 7 – г. Иркутск, 8 – Мельничный (Новогрудининский) тракт, 9 – Слюдянский район.

Средний возраст групп, заразившихся на разных территориях, различался и был значительно ниже среднего по выборке ($33,7 \pm 0,50$) среди пострадавших в УОБО и Ольхонском районе ($24,7 \pm 1,92$, $P < 0,001$), старше всех оказались люди, инфицированные в местностях, прилегающих к Голоустненскому тракту ($38,3 \pm 1,29$, $P < 0,01$). Дети до шести лет ($15,0 \pm 3,57$ %) и от 7 до 14 ($25,0 \pm 4,33$ %) лет значительно чаще заражались непосредственно на территории г. Иркутска по сравнению со средними цифрами для этих возрастных групп ($7,1 \pm 0,67$ и $14,0 \pm 0,89$ %; $P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно). На территории УОБО и Ольхонского района аналогичная картина наблюдалась для детей до шести лет ($19,7 \pm 4,72$ % против $7,1 \pm 0,67$ %; $P < 0,05$) и молодых людей 20-29 лет ($32,4 \pm 5,55$ против $16,6 \pm 0,96$ %; $P < 0,01$). Это свидетельствует об отсутствии настороженности в отношении укуса клеща на территории города и в лесостепных ландшафтах УОБО и Ольхонского района и, отсюда – о слабой санитарно-просветительской работе среди населения. Подтверждением этого является и высокая доля детей и подростков 7-14 лет среди пациентов, которые не смогли вспомнить, где пострадали от нападения клеща – $26,1 \pm 4,79$ %, $P < 0,05$.

Очаговые формы относительно чаще (но недостоверно) встречались у лиц, заразившихся в Республике Бурятия и в Иркутском районе Иркутской области. Примечательно, что именно в ближайших пригородах Иркутска нами с 2006 по 2014 г. были изолированы штаммы ВКЭ сибирского субтипа группы «Заусаев», которые исследователи в нескольких регионах связывают с усиливающейся патогенностью [Gritsunetal., 2003] и утяжелением клиники КЭ [Конькова-Рейдман и др., 2013; Конькова-Рейдман, Злобин, 2016].

Влияние некоторых экологических и социально-демографических факторов на эпидемические проявления клещевого энцефалита. В очагах КЭ с основным переносчиком

I. persulcatus наибольшее число людей, «покусанных» клещами и, соответственно, большее число заражений бывает весной и в первой половине лета, в период максимальной сезонной численности имаго [Коренберг и др., 2013]. В нашем случае это – конец мая – начало июня. Мы оценили долю разных форм КЭ в течение сезона. Лихорадочные формы встречались значительно реже, чем менингеальные у людей, укушенных зараженными клещами в самые ранние сроки (до 21 апреля) и на пике покусываний (вторая декада июня) ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). И наоборот, легких форм было значительно больше, чем менингеальных и очаговых с 21 июля по 10 августа ($P < 0,001$). Возможно, это объясняется тем, что во второй половине сезона активности клещей снижается уровень их зараженности.

Локализация присасывания. Есть данные о существовании весьма высокого уровня корреляции между локализацией присасывания и возникновением клинически и серологически подтвержденных случаев КЭ и даже тяжестью его проявления [Окулова, 1989; Алексеев, 1993; Леонова, 2009]. Наблюдали и половозрастные различия по этому признаку [Blasko-Markic, Socan, 2012]. В исследованной нами выборке больных КЭ ($n = 1271$) места присасывания инфицированных клещей распределялись так: голова и шея – $28,2 \pm 1,26$, туловище – $26,2 \pm 1,24$, руки и подмышки – $22,1 \pm 1,16$, ноги и пах – $16,5 \pm 1,04$ %. На множественные укусы пришлось $6,7 \pm 0,70$ %. Эти цифры отличаются от данных по спонтанному присасыванию клещей [Козлова, 2008]: к туловищу зараженные КЭ иксодиды прикрепляются почти в два раза реже, тогда как множественные укусы среди заболевших встречаются в 2,4 раза более обычно. У мужчин достоверно чаще отмечались множественные укусы ($7,8 \pm 0,90$ против $4,1 \pm 1,01$ % у женщин, $P < 0,05$) и присасывание к нижним конечностям ($19,5 \pm 1,33$ против $10,1 \pm 1,53$ %, $P < 0,001$), у женщин питавшиеся клещи чаще локализовались на голове ($34,7 \pm 2,42$ против $25,3 \pm 1,46$ %) и туловище ($30,6 \pm 2,34$ против $24,8 \pm 1,45$ %), $P < 0,001$ и $P < 0,05$ соответственно.

При сравнении локализации присасывания клещей по возрастным группам выяснилось, что у детей до 6 лет на область головы и шеи приходится $78,7 \pm 4,22$ % «укусов», у детей 7-14 лет – $53,5 \pm 3,83$ %, что достоверно превышает как среднюю цифру по всей выборке, так и по каждой прочей возрастной группе в отдельности.

Инкубационный период в случае присасывания клеща в области головы и шеи длился в среднем 9,9 дней и был на сутки и более короче, чем при другой локализации ($P < 0,05$). Достоверной зависимости формы заболевания и тяжести течения от места присасывания инфицированного клеща на теле пострадавшего мы не обнаружили, однако очаговые формы в случае присасывания клеща на туловище встречались существенно реже ($P < 0,05$), а у пациентов с множественным присасыванием клещей – чаще ($11,4 \pm 3,80$ против $6,3 \pm 0,85$ %).

Гендерные различия. В предыдущем разделе было показано, что доля больных мужчин в исследуемой выборке достаточно сильно варьирует по территориям, где произошло заражение, а также в некоторых возрастных и социальных группах. К.А. Аитов и соавт. [2014] по материалам 2005-2014 гг. приводят цифру проявления менингеальной формы у мужчин 68,9 %, а у женщин 31,1%. Мы проанализировали данные о больных КЭ по г. Иркутску с 1995 по 2015 г. и не обнаружили достоверных различий среди полов по частоте встречаемости разных форм заболевания. Средняя продолжительность инкубационного периода у мужчин и женщин достоверно не различалась ($10,8 \pm 0,27$ и $11,0 \pm 0,45$ суток соответственно). Из обстоятельств, предшествовавших заражению, мужчины чаще называли сбор дикоросов ($P < 0,05$), выполнение профессиональных обязанностей ($P < 0,01$), а также другие причины (охота, рыбалка, отдых в загородных спортивно-оздоровительных учреждениях) ($P < 0,001$).

Многие исследователи обращают внимание на факт зависимости тяжести заболевания от *возраста* пациента. Обычно речь идет о преобладающей среди больных КЭ доле лиц старшего возраста [Дружинина и др., 2002; Захарычева, 2009; Grgic-Vitek, Klavs, 2011; Казаковцев и др., 2013] и о более тяжелом течении заболевания у них [Окулова и др., 1989; Kaiser, 2008, 2012], хотя есть и противоположное мнение [Коренберг и др., 2013, стр. 155]. Из данных, отраженных в таблице 10, хорошо видно как в исследуемой нами выборке с возрастом убывает доля легких и возрастает – тяжелых клинических форм. Очаговые формы гораздо реже встречались у детей до 14 лет по сравнению со средним процентом по выборке ($P < 0,01$). Наоборот, существенно

большой процент тяжелых форм имел место у пациентов 50 лет и старше как по сравнению со средней цифрой ($P < 0,05$), так и в сравнении со всеми остальными возрастными группами, кроме 40-49 лет.

Таблица 10

Частота встречаемости (%) клинических форм клещевого энцефалита в разных возрастных группах больных (г. Иркутск, 1995-2015 гг.).

Возраст (лет)	Инаппарантная	Лихорадочная	Менингеальная	Очаговые
0-6	1,9±1,33	69,5±4,49	25,7±4,27	2,9±1,63
7-14	0±0,48	69,6±3,20	28,0±3,12	2,4±1,07
15-19	0±0,87	58,6±4,57	37,9±4,51	3,4±1,69
20-29	0,4±0,41	57,0±3,18	37,2±3,11	5,4±1,45
30-39	0,4±0,44	62,7±3,20	31,6±3,08	5,3±1,48
40-49	0,9±0,61	55,4±3,27	36,4±3,17	7,4±1,72
50 и старше	0,6±0,39	64,6±2,52	24,5±2,27	10,3±1,60

Инкубационный период был самым коротким у детей до 6 лет (8,9±0,79 дней), достоверно отличаясь от такового всех возрастных групп ($P < 0,05$ во всех случаях), кроме 20-29 лет (10,8±0,65 суток, $t = 1,84$; $P > 0,05$). Сравнение длительности инкубационного периода при разных формах заболевания показало, что он значительно короче при лихорадочной форме (9,8 дня) по сравнению менингеальной и очаговыми (12,4 и 12,5 дня, $P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно).

Во втором разделе данной главы было показано, что *социальная группа «незанятое население»* составляет более 30 % от всей совокупности больных КЭ и, в какой-то мере, может служить индикатором динамики заболеваемости, увеличиваясь в периоды роста последней. В этой же группе в совокупности значительно больше менингеальных и очаговых форм, чем у занятого населения (41,7±2,29 и 34,5±1,47 % соответственно, $P < 0,01$). Относительное количество пенсионеров среди больных КЭ в Иркутске соответствует их доле по данным переписи населения [<http://irkutskstat.gks.ru>], то есть риск заражения в этой группе не выше прочих. В то же время очаговые формы у лиц пенсионного возраста развивались гораздо чаще, чем у всех остальных пациентов (12,4 против 6,1 %, $P < 0,05$), и восемь из 13 летальных исходов пришлось именно на эту группу больных КЭ.

Как уже говорилось выше, очаговые формы КЭ достоверно чаще развивались в случае присасывания нескольких клещей. При этом заболеванию в группе безработных множественные «укусы» предшествовали в 11,6±2,03 % случаев, значимо превышая их среднюю долю (6,8±0,70 %, $P < 0,05$). Почти треть безработных в качестве обстоятельств, приведших к заражению, назвали сбор дикоросов, что существенно больше как среднего процента по выборке ($P < 0,001$), так и доли пенсионеров ($P < 0,01$).

Неясный путь заражения. Факт присасывания клеща отрицали 5,8±0,60 % больных КЭ иркутян. Эта категория больных имеет свои особенности. Во-первых, в возрастном составе доля группы «дети от 7 до 14 лет» значительно превышает долю данной возрастной группы в выборке: 24,7±4,68 против 14,0±0,89 %, $P < 0,05$, – очевидное свидетельство родительского недосмотра. Во-вторых, частота встречаемости тяжелых форм (менингеальных и очаговых в совокупности) среди пациентов, отрицающих присасывание клеща, существенно превосходит таковую в среднем ($P < 0,001$): 58,5±5,44 против 37,2±1,25 %. По менингеальной форме цифры, соответственно, 45,1 против 31,1, по очаговым – 13,4 против 6,1 %. В-третьих, пик заболеваемости в этой группе приходится на конец июня – начало июля, с задержкой почти на неделю по сравнению с пиком по всей выборке. По нашим наблюдениям именно в это время происходит резкий спад активности клещей в окрестностях Иркутска и снижение относительного количества самок в сборах, а вероятность подвергнуться нападению самца повышается.

В анализируемом массиве данных *вакцинация от КЭ* зарегистрирована у 13 человек ($0,9 \pm 0,24$ %). Сведений о полноте курса вакцинации и ревакцинации, равно как и об иммунном статусе, не имеется. Возраст пострадавших – от 15 до 60 лет, девять мужчин и четыре женщины. Трое перенесли менингеальную форму болезни, остальные – лихорадочную. Инкубационный период длился от одного до 41 дня и не отличался от среднего по выборке. Доля вакцинированных среди заболевших к концу исследуемого периода заметно выросла (от $0,5 \pm 0,24$ в 1995-2000 гг. до $2,3 \pm 0,88$ % в 2007-2015 гг. $P < 0,05$).

Считается, что переболевание КЭ обеспечивает пожизненный иммунитет [Левкович и др., 1967; Remolietal., 2015]. Однако имеются достоверные описания повторных заболеваний как после трансмиссивного, так и после алиментарного заражений [Лопатин и др., 1962; Попов, 1965; Шаповал, 1980; Иерусалимский, 2001]. Это заставляет подвергнуть переоценке представления о длительности и стойкости иммунитета у переболевших [Коренберг и др., 2013]. В нашей базе данных есть *сведения о пяти случаях повторного заражения КЭ*: четверо мужчин (от 35 до 60 лет, трое не работают) и одна девочка (первое заражение в возрасте 7 лет, второе – в 12). Время между первым и повторным заболеванием – от года до пяти лет. Во всех случаях перенесена лихорадочная форма заболевания.

Материалы, представленные в главе, показывают, что на эпидемические проявления КЭ в человеческой популяции оказывает влияние множество факторов различной природы, в том числе экологические, демографические и социальные. С течением времени меняется половозрастная, профессиональная структура больных КЭ. В связи с повышенной частотой контакта с переносчиком (посещение природных очагов с целью сбора дикоросов) незанятое население представляет собой группу повышенного риска заражения КЭ, а низкий уровень жизни населения может являться фактором, способствующим росту заболеваемости этой природно-очаговой инфекцией. Снижению заболеваемости может способствовать как повышение санитарной грамотности среди населения и изменение поведения людей в клещеопасный период года, так и доступность лабораторных исследований для пострадавших от присасывания членистоногих.

8. СВЯЗЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПОНЕНТОВ ПАРАЗИТАРНОЙ СИСТЕМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ С ЭПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Уровень заражаемости людей природно-очаговыми инфекциями – это результат взаимодействия двух величин: лоймопотенциала очага и интенсивности их контакта с природными очагами. Лоймопотенциал, как правило, нестабилен. Он определяется экологическими процессами, происходящими в экосистеме и влияющими на динамику эпизоотического процесса [Коренберг и др., 2013]. В целом многолетние колебания уровня заболеваемости КЭ носят естественный характер, тогда как наиболее серьезные социальные факторы (различные виды профилактики, миграция населения и т.д.) имеют корректирующее влияние, не нарушающее естественную тенденцию многолетнего хода заболеваемости [Болотин, 2001]. Для исследователей всегда представляет интерес связь между процессами, происходящими в природных очагах инфекции, и заболеваемостью населения.

Наиболее важными показателями для оценки эпизоотического состояния и потенциальной опасности природных очагов КЭ считаются численность клещей и степень их зараженности вирусом [Коренберг и др., 2013]. Однако многочисленные публикации о связи интенсивности эпидемического процесса в очагах КЭ с численностью переносчиков ВКЭ весьма противоречивы [Болотин, 2002а, б; Якименко, 2004; Moshkinetal., 2009; Зверева, Гордейко, 2012; Леонова и др., 2013].

Рассмотрим взаимосвязь интересующих нас параметров на примере Байкальского тракта, поскольку по нему имеются наиболее полные многолетние данные.

На рис. 8 видно, что состояния популяций вируса и переносчика являют противоположные тенденции, и ни одна из них не совпадает с трендом заболеваемости, хотя периодические колебания случаев заболеваний и численности клещей хорошо совпадают (кроме 2012 г.). В то

же время заражение людей вирусом коррелирует с сезонной активностью основного переносчика: $r_s = 0,72, df = 16, P < 0,01$.

По мнению Э.И. Коренберга и соавт. [2013] процент зараженности клещей (или других животных) возбудителем плохо отражает эпизоотическое состояние очага, поскольку этот показатель не позволяет судить о количестве возбудителя в инфицированных особях. Ключевой

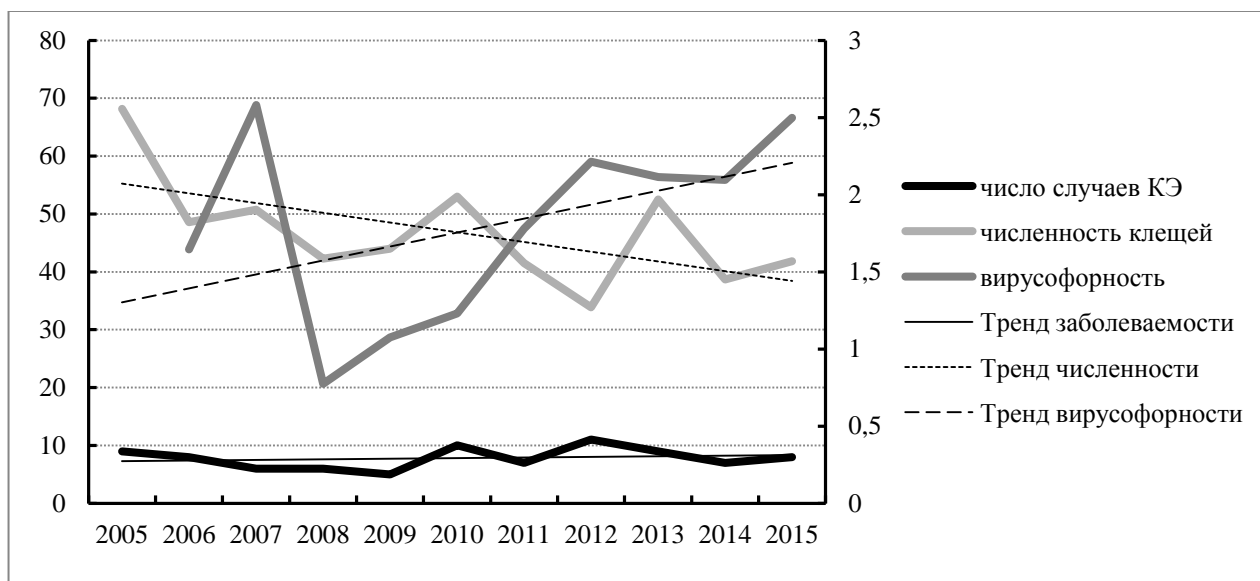


Рис. 8. Динамика численности и вирусофорности таёжного клеща и случаев заболевания людей КЭ по Байкальскому тракту (2005-2015 гг.). По оси ординат слева – численность клещей (экз. на флаго-час) и число случаев заболеваний людей, справа – доля зараженных клещей (%), по оси абсцисс – годы.

параметр, от которого зависит лоймопотенциал природного очага – это абсолютная численность высоко инфицированных клещей. Проанализируем сезонную взаимосвязь инфицируемости людей и доли клещей с разным содержанием вируса. На рис. 9 показано, что большая часть случаев заражения человека имеет место в период, когда спонтанная зараженность *I. persulcatus*, выявляемая в ИФА, находится на самом низком уровне. То же самое можно сказать и о доле клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ. Частота встречаемости таких клещей в третьей декаде мая (то есть на пике численности клещей) достоверно ниже по сравнению с третьей декадой июня ($P < 0,05$). Между долей переносчика с высоким содержанием АГ и общим числом активировавшихся особей в течение сезона наблюдается отрицательная связь ($r_s = - 0,85, df = 12$) (рис. 10).

С другой стороны, отнюдь не все клещи, в которых обнаружены АГ и/или РНК ВКЭ даже в большом количестве, способны вызвать заболевание [Леонова, 2009]. В 2007 и в 2013 гг. на Байкальском тракте было выявлено по 24 клеща, содержавших АГ ВКЭ, вирусофорность составила 2,6 и 2,1 % соответственно. При этом в 2007 г. из этих суспензий на биологической модели (БМ) удалось изолировать только два штамма, а в 2013 – 17. Результативность изоляции в 2007 г. оказалась достоверно ниже, чем в 2013 ($8,3 \pm 5,64$ и $70,8 \pm 9,28$ % соответственно, $P < 0,001$). В 2015 г. из 25 суспензий клещей с Байкальского тракта, в которых был определен АГ ВКЭ, не удалось выделить ни одного штамма. На рис. 11 показаны изменения по годам результативности выделения штаммов на мышах, доли клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ и числа людей, заразившихся в соответствующем году в районе Байкальского тракта. Корреляция между результативностью изоляции штаммов на лабораторных животных и числом заболеваний людей незначительна ($r_s = 0,43, df = 18$), хотя и близка к табличному значению (0,44 для $P < 0,05$). В то же время между уровнем заболеваемости и долей высоковирулентных штаммов обнаружена отрицательная связь ($r_s = - 0,60, df = 18, P < 0,01$). Несмотря на то, что большая часть изолятов

была высоковирулентна для БМ (см. Главу 6), в 2012 г., когда число случаев заражения КЭ в районе Байкальского тракта было самым большим за исследуемый период ($n = 11$), результативность изоляции составила всего 11,8 %, и штаммы оказались низковирулентными. Известно, что патогенность ВКЭ сильно различается для различных видов теплокровных животных [Погодина и др., 1964, 1965], поэтому вирулентность штаммов для лабораторных животных не может служить критерием того, что они окажутся в той же степени патогенными для человека и наоборот. В 2014 г. из 18 материалов от людей, больных КЭ, нам лишь в одном случае удалось изолировать вирус на БМ.

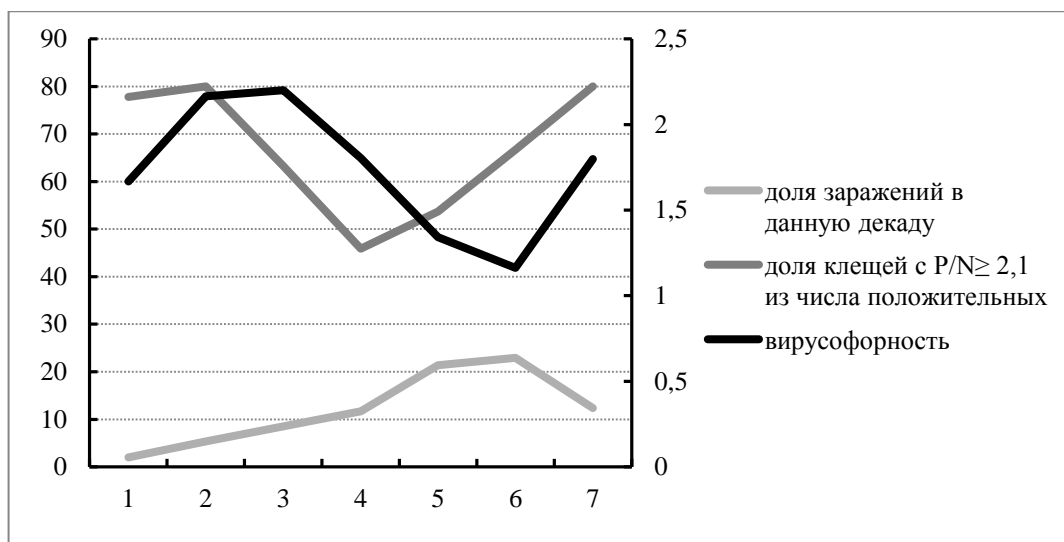


Рис. 9. Взаимосвязь заражения людей клещевым энцефалитом на Байкальском тракте в течение сезона активности клещей (в среднем за 2006-2015 гг.) с долей клещей, содержащих разное количество вируса. По оси ординат слева – доля клещей с высоким содержанием вируса и доля лиц, заразившихся в данную декаду (%), справа – вирусоформность (%); по оси абсцисс – кодировка декад, начиная с 3 декады апреля.

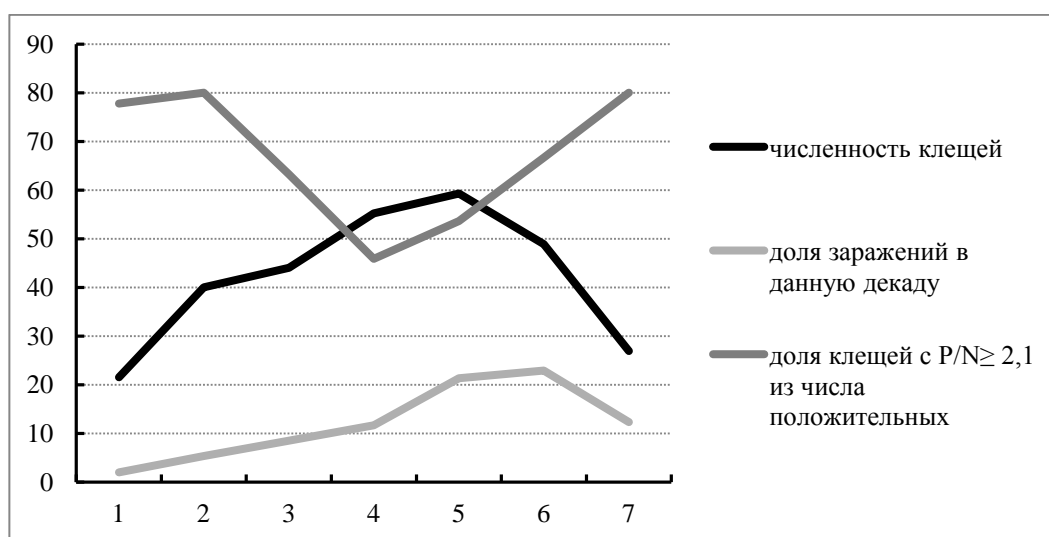


Рис. 10. Связь заражения людей клещевым энцефалитом с численностью клещей и долей переносчика с высоким содержанием вируса. По оси ординат численность (на ф/ч), доля клещей (%) с экстинкцией выше 2,1 и доля лиц, заразившихся в данную декаду от общего числа пациентов (Байкальский тракт, 2005-2015 гг.). По оси – абсцисс кодировка декад, начиная с 3 декады апреля.

Анализ представленных материалов свидетельствует о том, что число заболеваний людей положительно коррелирует с сезонной активностью основного переносчика. Отрицательная связь обнаружена между долей переносчика с высоким содержанием АГ и общим числом особей, активировавшихся в течение сезона, а также между уровнем заболеваемости людей и долей штаммов, высоковирулентных для лабораторных животных.

Вместе с тем нельзя недооценивать социальные и поведенческие факторы, подробно рассмотренные в Главе 7. При прочих равных условиях, заболеваемость людей зависит от интенсивности контакта населения с очагами, на которую могут оказывать мощное воздействие как изменение социально-экономических условий, так и непосредственно антропогенное влияние на мозаику ландшафтов.

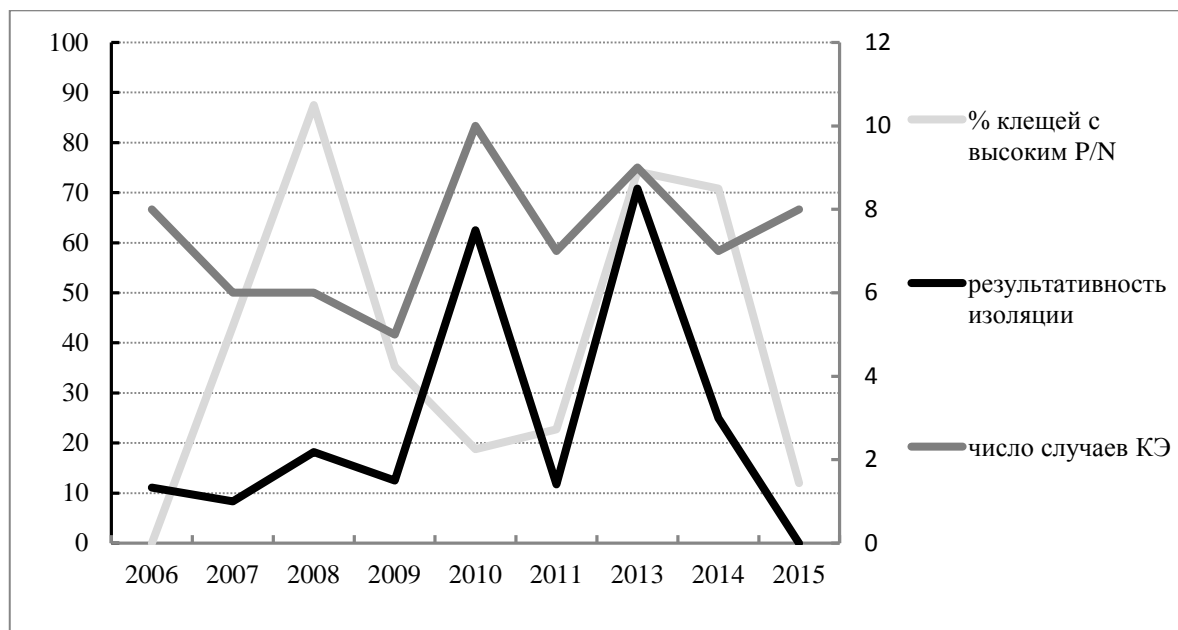


Рис. 11. Динамика заболеваемости, доли клещей с высокой экстинкцией в ИФА и патогенных для БМ на Байкальском тракте с 2006 по 2015 г. По оси ординат слева – доля клещей с высоким P/N (%), справа – число случаев КЭ у людей, по оси абсцисс – годы.

Примечание. 2012 г. исключен из анализа, поскольку ИФА проводили на другой тест-системе.

ВЫВОДЫ

1. Распределение основного переносчика КЭ – клеща *I. persulcatus* – на обследуемых участках крайне неоднородно. При наличии как многолетних, так и сезонных колебаний, минимальное обилие таёжного клеща наблюдалось в лесостепных малоувлажненных районах вдоль Качугского тракта и в УОБО, максимальное – в окрестностях Байкальского тракта и, в основном, не отличалось от показателей обилия клещей, зарегистрированных 20-30 лет назад на тех же участках. Выявлены различия сезонного изменения численности клещей на разных участках, прилегающих к Байкальскому тракту.

2. Доля клещей, спонтанно зараженных ВКЭ в Прибайкалье за последнее 10-летие, в среднем составила $1,4 \pm 0,09$ % и не изменилась по сравнению с концом 80-х – началом 90-х годов прошлого века. В то же время этот показатель значительно вырос в Иркутском районе и УОБО. Относительное количество инфицированных клещей на некоторых участках, прилегающих к 43 км Байкальского тракта, в отдельные сезоны достигала 29,6 %, и АГ ВКЭ в членистоногих выявлялся ежегодно. Вероятно, именно эти участки представляют собой ядра природного очага.

3. Соотношение *I. persulcatus* с разным содержанием АГ ВКЭ, а также среднее значение концентрации антигена у самцов и самок в исследуемый период, как и в 1990-1993 гг., существенно не различались. Однако доля голодных имаго обоего пола с низкой концентрацией АГ ВКЭ за два с половиной десятилетия значительно уменьшилась (с 71 до 38 %), а с высокой – существенно возросла (с 9,5 до 37,5 %).

4. Сообщество мелких млекопитающих в 2004-2015 гг. представлено, по мере убывания обилия, следующим образом: красно-серая полёвка, бурозубки, красная полёвка, восточноазиатская мышь, полёвка-экономка, лесной лемминг и домовая мышь. В юго-западной части Прибайкалья преобладали красно-серая полёвка и бурозубки, в юго-восточной – красная полёвка и восточноазиатская мышь. За последние 25 лет произошла трансформация структуры многовидовых сообществ мелких млекопитающих на исследуемой территории. При этом доля красно-серых полёвок в лесных массивах, прилегающих к Байкальскому тракту значительно выросла, а на Хамар-Дабане уменьшилась.

5. Основными прокормителями предимагинальных стадий таёжного клеща в Прибайкалье среди мелких млекопитающих являются красно-серая и красная полёвки и бурозубки (показатель прокормления 39,4, 27,8 и 21,1 % соответственно). АГ ВКЭ чаще всего выявлялся у красно-серых полёвок и бурозубок (13,1 и 8,3 % от всех исследованных зверьков соответственно).

6. По результатам генотипирования (ген E, 1195 п.н.) 75 изолятов ВКЭ, полученных в 2006-2015 гг., 94,7 % относятся к сибирскому субтипу и 5,3 % –к европейскому. Ни одного штамма дальневосточного субтипа в исследованной выборке не обнаружено. Продемонстрировано кардинальное изменение штаммового пейзажа в Прибайкалье в течение последних 50 лет: наблюдается постепенное увеличение частоты встречаемости сибирского субтипа и уменьшение дальневосточного. Сибирский субтип ВКЭ в Прибайкалье представлен группами (субгенотипами) «Васильченко» и «Заусаев», соотношение которых с течением времени меняется в пользу «Васильченко». Генотипическая структура ВКЭ на разных участках существенно различается.

7. Доказана циркуляция ВКЭ европейского субтипа в природных очагах Прибайкалья. Впервые в Сибири проведено полногеномное секвенирование штаммов европейского субтипа, показано 97,2 % их сходства с прототипным штаммом европейского субтипа Neudoerfl (U27495) и 99,8 % со штаммом 84.2 (HM120875), выделенным на территории Алтая. Все штаммы европейского субтипа оказались высоковирулентными для БМ как при церебральном, так и при периферическом введении.

8. Большая часть заражений жителей Иркутска КЭ связана с пребыванием в рекреационных зонах, расположенных вдоль Байкальского тракта: 31,0±1,21 % от всех зарегистрированных случаев. Значительную опасность представляет также Голоустненское направление (14,0±0,91 % случаев). На остальных участках инфицировались от 2 до 9 % пострадавших. Около семи процентов иркутян заразились непосредственно в городской черте.

9. Возрастная структура больных по сравнению с концом XX в. изменилась в сторону значительного увеличения доли детей дошкольного возраста (с 6,1 до 12,1 %). С середины 1990-х годов к настоящему времени произошёл существенный рост доли профессионального заражения среди больных КЭ, и все эти люди оказались не привитыми против данной инфекции. За исследованный период заметно выросло количество вакцинированных среди заболевших (с 0,5±0,24 % до 2,3±0,88 %). Отмечены случаи повторного заражения. С 1995 по 2015 г. среди манифестных форм КЭ в г. Иркутске значительно выросло относительное количество очаговых, что может свидетельствовать о патоморфозе инфекции в сторону утяжеления.

10. Незанятое население представляет собой группу повышенного риска заражения КЭ. Среди незанятого населения по сравнению с занятым отмечается значительно больше менингеальных и очаговых форм (41,7 и 34,5% соответственно). Заболеванию в группе безработных множественные «кукусы» предшествовали в 11,6 % случаев, значимо превышая их среднюю долю (6,8 %). Почти треть безработных в качестве обстоятельств, приведших к заражению,

называли сбор дикоросов, что существенно больше как среднего относительного количества по выборке, так и доли пенсионеров.

11. Структура и тяжесть заболевания людей КЭ в Прибайкалье определяется комплексным влиянием экологических, географических, демографических, поведенческих и социальных факторов. Число заболеваний положительно коррелирует с сезонной активностью основного переносчика. Между долей переносчика с высоким содержанием АГ и общим числом особей, активировавшихся в течение сезона, а также между уровнем заболеваемости людей и долей штаммов, высоковирулентных для лабораторных животных, обнаружена отрицательная связь.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК

1. Злобин В.И., Шаманин В.А., Плетнев А.Г., Джиоев Ю.П., Воронко И.В., **Мельникова О.В.**, Гусарова Н.А. Специфическая реактивность кДНК и дезоксиолигонуклеотидных зондов, комплементарных геному вируса клещевого энцефалита, с РНК штаммов различного географического происхождения // *Вопр. вирусологии.* – 1992. – № 5-6. – С. 248–252.

2. Злобин В.И., Шаманин В.А., Дрокин Д.А., Джиоев Ю.П., Воронко И.В., **Мельникова О.В.**, Гусарова Н.А., Вихорева Т.В., Козлова И.В. Географическое распространение генетических вариантов вируса клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии.* – 1992. – № 5-6. – С. 252–256.

3. Ботвинкин А.Д., **Мельникова О.В.**, Данчинова Г.А., Бадужева Л.Б., Макарич Н.А. Распределение инфицированных вирусом клещевого энцефалита клещей вдоль линейного учетного маршрута // *Мед. паразитология и паразитарные болезни.* – 1996. – № 3. – С. 24–28.

4. **Мельникова О.В.**, Ботвинкин А.Д., Данчинова Г.А. Сравнительные данные о зараженности вирусом клещевого энцефалита голодных и питавшихся таежных клещей (по результатам иммуноферментного анализа) // *Мед. паразитология и паразитарные болезни.* – 1997. – № 1. – С. 44–49.

5. Андаев Е.И., Борисова Т.И., Ботвинкин А.Д., Вершинин Е.А., **Мельникова О.В.**, Немченко Л.С., Бахум С.В., Шобоева Р.С., Болошинов А.Б., Титенко А.М. Серологическое обследование на арбовирусы людей и сельскохозяйственных животных в Республике Бурятия // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2006. – № 2 (48). – С. 161–164.

6. Коротков Ю.С., Никитин А.Я., Антонова А.М., Вержуцкий Д.Б., Вершинин Е.А., Корзун В.М., **Мельникова О.В.**, Козлова Ю.А. Временная структура численности таежного клеща в пригородной зоне Иркутска // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2007, № 3 (55). – С. 126–130.

7. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Андаев Е.И., Сидорова Е.А. Современное состояние очага клещевого энцефалита в окрестностях Иркутска // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2011. – Вып. 4 (110). – С. 30-34.

8. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. Особенности территориального распределения заболеваемости клещевым энцефалитом среди жителей г. Иркутска // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2012. – № 2 (84), Ч. 1. – С. 104–109.

9. **Мельникова О.В.**, Корзун В.М., Вержуцкая Ю.А., Вершинин Е.А. Соотношение показателей численности имаго *Ixodes persulcatus* в Прибайкалье при различных способах учета // *Мед. паразитология и паразитарные болезни.* – 2012. – № 3. – С. 39-42.

10. Балахонов С.В., Косилко С.А., Бренева Н.В., Мазепа А.В., Окунев Л.П., Климов В.Т., Никитин А.Я., Сидорова Е.А., Севостьянова А.В., Трушина Ю.Н., **Мельникова О.В.**, Ярыгина М.Б., Худченко С.Э., Чеснокова М.В., Андаев Е.И. Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекционным болезням бактериальной и вирусной этиологии в 2012 г. в Сибири и на Дальнем Востоке и прогноз ее развития на 2013 г. // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2013. – Вып. 1. – С. 38–43.

11. **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И. Связь манифестных случаев клещевого вирусного энцефалита с некоторыми демографическими, социальными и экологическими факторами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – 4 (77). – С. 37–45.

12. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Лесных С.И., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. Применение ГИС-технологий в сравнительном анализе заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями (на примере города Иркутска) // География и природные ресурсы. – 2014. – № 3. – С. 164–172.

13. Вершинин Е.А., **Мельникова О.В.**, Морозов И.М. Клещи рода *Haemaphysalis* в южной части Прибайкалья // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2014. – Т. 8. – С. 92–95.

14. **Мельникова О.В.**, Лесных С.И., Андаев Е.И. Применение ГИС-технологий для анализа заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями (на примере г. Иркутска) // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 12. – С. 43–45.

15. Андаев Е.И., Трушина Ю.Н., Сидорова Е.А., **Мельникова О.В.**, Носков А.К., Адельшин Р.В., Яковчиц Н.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту на приграничных территориях Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 12. – С. 30–33.

16. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Никитин А.Я., Вержуцкая Ю.А. Роль мелких млекопитающих разных видов в прокормлении преимагинальных стадий таежного клеща в Прибайкалье // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2015. – Т. 11. – С. 93–104.

17. Морозов И.М., Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Никитин А.Я., **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И. Полиморфизм фенотипической структуры популяции таежного клеща и его эпидемиологическое значение // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. – № 3. – С. 42–45.

18. **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. – Т. 61(5). – С. 229–235.

19. **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И., Никитин А.Я. Некоторые экологические и клинико-эпидемиологические характеристики клещевого энцефалита в г. Иркутске (1995 – 2015 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – 2 (93). – С. 56–62.

20. **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И. Эколого-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – 6 (97). – С. 20–26.

Прочие публикации

1. Переверзев В.Д., Злобин В.И., Шмелева Н.А., **Мельникова О.В.**, Шабалина И.Г. Репродуктивная и гемагглютинирующая активность некоторых штаммов вируса клещевого энцефалита в клеточных культурах // Диагностика вирусных инфекций. – Свердловск, 1983. – С. 102–107.

2. **Мельникова О.В.**, Злобин В.И., Кузовлева Л.И. Генетические признаки штаммов вируса клещевого энцефалита и гемагглютинирующая активность их антигенов // Природноочаговые инфекции и инвазии. – Омск, 1984. – С. 43–48.

3. Злобин В.И., Леденцова Р.Ю., Переверзев В.Д., Журов С.А., Близнюк В.В., **Мельникова О.В.** Сравнительная характеристика эффективности некоторых методов определения вируса клещевого энцефалита в суспензиях клещей // Актуальные проблемы мед. вирусологии. – М., 1985. – С. 47–48.

4. Воронко И.В., Гусарова Н.А., **Мельникова О.В.**, Верховина М.М., Дрокин Д.А., Калмин О.Б., Злобин В.И. Антигенные варианты вируса клещевого энцефалита в очагах азиатской части СССР // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. всесоюз. симп. – Иркутск, 1990. – С. 3.

5. Липин С.И., Злобин В.И., Данчинова Г.А., **Мельникова О.В.**, Верхозина М.М., Бадужева Л.Б., Лисак О.В. Проблемы экологии клещевого энцефалита и пути их решения в Восточной Сибири // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. всесоюз. симпозиума. – Иркутск, 1990. – С. 47.

6. Zlobin V.I., Shamanin V.A., Dzhioev Yu.P., Voronko I.V., **Melnikova O.V.** Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in the USSR // 2-nd International Symposium on Tick-Borne Encephalitis, 6-7 June 1991, Baden near Vienna, Austria.

7. Злобин В.И., Шаманин В.А., Плетнев А.Г., Дрокин Д.А., Джиоев Ю.П., Воронко И.В., **Мельникова О.В.**, Вихорева Т.В., Гусарова Н.А., Козлова И.В. Генетические варианты вируса клещевого энцефалита и их распространение на территории азиатской и восточно-европейской частей ареала // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 60–69.

8. **Мельникова О.В.**, Лисак О.В. Результаты индивидуального исследования иксодовых клещей на зараженность вирусом клещевого энцефалита в Прибайкалье // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 77–84.

9. Zlobin V.I., Shamanin V.A., Pletnev A.G., Dzhioev Yu.P., Drokin D.A., Voronko I.V., **Melnikova O.V.**, Vikhoreva T.V., Gusarova N.A., Kozlova I.V. Genetic variation among strains of Tick-borne encephalitis virus // International Symposium “100 years of virology”/ Abstracts. – St. Petersburg, September 21-25, 1992. Moscow, 1992. – P. 59.

10. Zlobin V.I., Shamanin V.A., Pletnev A.G., Drokin D.A., Dzhioev Yu.P., Voronko I.V., Gusarova N.A., **Melnikova O.V.**, Vikhoreva T.V., Kozlova I.V. Genetic differentiation of tick-borne encephalitis virus strains isolated in Asia and Eastern Europe // Medical research in 1992 (abstracts). Russian Academy of Medical sciences. Siberian Branch. – Novosibirsk, 1993. – P. 149.

11. Злобин В.И., Шаманин В.А., Плетнев А.Г., Дрокин Д.А., Джиоев Ю.П., Воронко И.В., **Мельникова О.В.**, Вихорева Т.В., Козлова И.В. Генетические варианты вируса клещевого энцефалита // Организация эпидемиологического надзора за природноочаговыми и особо опасными инфекциями: материалы научно-практической конференции. – Омск, 20-21 октября 1993 г.

12. **Мельникова О.В.**, Мельникова И.В., Ботвинкин А.Д. Опыт профилактики клещевого энцефалита в г. Иркутске на основе результатов индивидуального исследования клещей // Иммунопрофилактика, иммунодиагностика и иммунокоррекция. – Омск, 1994. – С. 51–53.

13. Данчинова Г.А., **Мельникова О.В.**, Макарович Н.А., Ботвинкин А.Д. Влияние рекреационной деятельности человека на природные очаги клещевого энцефалита // Оценка состояния водных и наземных экологических систем. Экологические проблемы Прибайкалья. – Новосибирск: Наука, 1994. – С. 41–47.

14. **Мельникова О.В.**, Ботвинкин А.Д., Данчинова Г.А. Зараженность голодных и питавшихся таежных клещей вирусом клещевого энцефалита (по данным иммуноферментного анализа) // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). – 1996. – Т.3, № 1. – С. 14–18.

15. Данчинова Г.А., **Мельникова О.В.**, Ботвинкин А.Д., Бадужева Л.Б., Лисак О.В., Козлова И.В., Верхозина М.М., Крамарская Н.В. Медико-экологические исследования в Прибайкальском национальном парке // Сохранение экосистем и организация мониторинга особо охраняемых территорий: Науч.-практическая конф. (Иркутск, 4-6 июля 1996 г.): Изд-во Иркутского университета, 1996. – С. 61–63.

16. Данчинова Г.А., **Мельникова О.В.**, Верхозина М.М., Бадужева Л.Б., Лисак О.В., Козлова И.В., Крамарская Н.В. Особенности очагов клещевого энцефалита в пригородных зонах Прибайкалья // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами» 24-26 сентября 1996 г.: Листвянка-Иркутск, 1996. – С. 25–26.

17. **Мельникова О.В.**, Ботвинкин А.Д., Данчинова Г.А. Результаты сравнительного исследования зараженности голодных и питавшихся клещей вирусом клещевого энцефалита в природных очагах Прибайкалья // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактери-

альные инфекции, переносимые клещами» 24-26 сентября 1996 г., Листвянка-Иркутск: 1996. – С. 30–31.

18. Верховина М.М., Злобин В.И., Горин О.З., Мамаев Л.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В., Демина Т.В., **Мельникова О.В.**, Крамарская Н.В., Бутина Т.В. Характеристика генетического состава природной популяции вируса клещевого энцефалита юга Восточной Сибири // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами» 24-26 сентября 1996 г.: Листвянка-Иркутск, 1996. –С. 56–58.

19. Джигоев Ю.П., Злобин В.И., Демина Т.В., Козлова И.В., Мамаев Л.В., Верховина М.М., **Мельникова О.В.**, Бутина Т.В., Газо М., Самсонова С.В. Генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита в Азиатской части России // Междунар. науч. конф. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами» 24-26 сентября 1996 г.: Листвянка-Иркутск, 1996. –С. 59–61.

20. Ботвинкин А.Д., **Мельникова О.В.**, Куликова Е.В., Данчинова Г.А., Шихарбиев Б.В., Бадиева Л.Б., Андаев Е.И., Бахум С.В., Борисова Т.И., Вершинин Е.А., Верховина М.М., Воронко И.В., Козлова И.В., Крамарская Н.В., Лисак О.В., Титенко А.М. Динамика вирусофорности и численности таежных клещей в рекреационной зоне Иркутска на фоне циклических изменений уровня заболеваемости клещевым энцефалитом // Природноочаговые инфекции в России. Современная эпидемиология, диагностика, защита населения: Тез. докл.: Омск, 1998. – С. 60–61.

21. Ботвинкин А.Д., Меринов С.П., **Мельникова О.В.**, Шкаруба Т.Т. Новые и возвращающиеся инфекции // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). – 2001. – № 2-3. – С. 5–17.

22. Рященко С.В., Горин О.З., Зазуля Г.Г., Данчинова Г.А., **Мельникова О.В.** Атлас. Иркутская область: экологические условия развития. – IV Раздел. Медико-географическая обстановка. Клещевой энцефалит: М.-Иркутск, 2004. – 90 с.

23. Мясникова С.И., Андаев Е.И., Сидорова Е.А., **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А. Геоинформационные технологии в мониторинге заболеваемости клещевым энцефалитом в верхнем Приангарье // Материалы XIII науч. совещ. географов Сибири и Дальнего Востока, Т.1. – Иркутск, 2007. – С. 168–169.

24. **Мельникова О.В.**, Мясникова С.И., Андаев Е.И., Сидорова Е.А., Вершинин Е.А. Опыт применения ГИС-технологий в оценке заболеваемости клещевым энцефалитом в г. Иркутске // Современные технологии в реализации глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями на территории государств-участников Содружества Независимых Государств: Материалы IX Межгосударственной науч.-практической конф., Волгоград, 2008. – С. 256–257.

25. Андаев Е.И., Борисова Т.И., **Мельникова О.В.**, Трухина А.Г., Бардаханова А.П., Михеева Н.Б., Вершинин Е.А., Климов В.Т., Макеев С.М. Результаты обследования Эхирит-Булагатского и Баяндаевского районов Усть-Ордынского Бурятского автономного округа на природно-очаговые вирусные и бактериальные инфекции // Журнал инфекционной патологии. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 59–60.

26. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Андаев Е.И., Сидорова Е.А. Активный очаг клещевого энцефалита в рекреационной зоне Иркутска // Актуальные проблемы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств – участников СНГ / Материалы X межгосударственной научно-практической конференции: Ставрополь, 5-6 октября 2010. – С. 85–86.

27. Никитин А.Я., Вершинин Е.А., Козлова Ю.А., **Мельникова О.В.**, Вершинин П.Е. Виды мелких млекопитающих – прокормителей личинок и нимф таежного клеща в пригородах Иркутска // Материалы международного симпозиума «Паразиты Голарктики»: Петрозаводск, 2010. – Т. 2. – С. 13–16.

28. **Мельникова О.В.**, Мясникова С.И., Вершинин Е.А., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. Опыт применения ГИС-технологий для оценки заболеваемости клещевым энцефалитом в г. Иркутске // Журнал инфекционной патологии. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 35.

29. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Сидорова Е.А., Андаев Е.И., Антонова А.М., Кривошеин В.М., Чумаченко И.Г. Сравнительная характеристика заболеваемости жите-

лей г. Иркутска клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами в зависимости от географического места заражения // Санитарно-эпидемиологическое благополучие – основа здоровья населения: Материалы науч.-практической конф., посвященной 90-летию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации / Под ред. О.А. Макарова: Иркутск, 2012. – С. 100–103.

30. **Мельникова О. В.**, Лесных С.И., Вершинин Е.А., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. ГИС-технологии как дополнительный инструмент эпиднадзора за клещевым энцефалитом в г. Иркутске // Медицинская вирусология. – 2013, Т. XXVII (1). – С. 63.

31. **Мельникова О.В.**, Адельшин Р.В., Карань Л.С., Трушина Ю.Н. Гетерогенность популяций вируса клещевого энцефалита на участках очаговости в пригородах Иркутска // Материалы Первой Всероссийской конференции «Гетерогенность популяций бактерий и вирусов и ее отражение в эпидемиологии и клинике инфекционных болезней» (9-10 октября 2013 г.): Владивосток: ФГБУ «НИИЭМ» им. Г.П. Сомова» СО РАМН, 2013. – С. 74–76.

32. **Мельникова О.В.**, Вершинин Е.А., Корзун В.М., Сидорова Е.А., Андаев Е.И., Антонова А.М., Кривошеин В.М., Чумаченко И.Г. Сравнительный анализ заболеваемости жителей г. Иркутска инфекционными болезнями, передающимися иксодовыми клещами // Журнал инфекционной патологии. – 2014. – Т. 21, № 1-2. – С. 105–107.

33. Лесных С.И., **Мельникова О.В.** Медико-экологический мониторинг заболевания жителей Иркутской области трансмиссивными клещевыми инфекциями // Экология. Экономика. Информатика. Сборник статей в 2 т. Т. 1: Системный анализ и моделирование экономических и экологических систем: Изд-во Южного федерального университета. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 218–223.

34. Лесных С.И., **Мельникова О.В.** Создание баз данных текущей эпидемиологической информации для целей медико-экологического мониторинга региона // Экология. Экономика. Информатика. Сборник статей в 2 т. Т. 2: Геоинформационные технологии и космический мониторинг: Изд-во Южного федерального университета. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 115–118.

35. **Мельникова О.В.**, Лесных С.И., Андаев Е.И. Применение ГИС-технологий для анализа заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями (на примере г. Иркутска) // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 56–59.

36. **Мельникова О.В.**, Адельшин Р.В., Трушина Ю.Н., Андаев Е.И. Биологические свойства и генотипический состав Прибайкальских изолятов вируса клещевого энцефалита // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням с международным участием (30 марта – 1 апреля). – Москва, 2015. – С. 220–221.

37. Adelshin R.V., **Melnikova O.V.**, Karan L.S., Andaev E.I., Balakhonov S.V. Complete Genome Sequences of Four European Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus from Eastern Siberia, Russia // Genome Announcements. – 2015. – V. 3 (3). – e00609–15.

38. Балахонов С.В., Андаев Е.И., Jing Wang, Yu Yang, Baoliang Xu, Пинтусов В.И., Лапа С.Э., Осипов В.Н., Кардаш А.И., Голубева Т.Г., Чипанин Е.В., **Мельникова О.В.** Опыт сотрудничества России и Китая в мониторинге природно-очаговых инфекций на приграничных территориях // Общие угрозы – совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней. Материалы международной конф. (23-24 июня). – Москва, 2015. – С. 37–40.

39. Adelshin R.V., **Melnikova O.V.**, Trushina Yu.N., Andaev E.I. Tick-Borne Encephalitis Virus Isolates Features from Natural Foci of Pribaikalie (Eastern Siberia, Russia) // J. Infect. Dis. Epidemiol. – 2015. – V. 1 (1).

40. Косилко С.А., Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Бренева Н.В., Андаев Е.И., Мазепа А.В., Климов В.Т., Носков А.К., Вишняков В.А., Дугаржапова З.Ф., Трушина Ю.Н., Сидорова Е.А., **Мельникова О.В.**, Севостьянова А.В., Яковчиц Н.В. Эпидемиологическая ситуация по зоонозным, природно-очаговым инфекционным болезням, их лабораторная диагностика в Сибири и на Дальнем Востоке в 2014 г. и прогноз на 2015 г. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии/ – 2015. – № 27. – С. 10–16.

41. **Мельникова О.В.**, Адельшин Р.В., Андаев Е.И. Изменение генотипического пейзажа вируса клещевого энцефалита в Прибайкалье // Медицинская вирусология. – 2015. – Т. XXIX (2). – С. 97.
42. **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И., Кривошеин В.М., Чумаченко И.Г. Факторы риска заболеваемости клещевым энцефалитом в Иркутске за 20-летний период // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2016, С. 183.
43. Адельшин Р.В., **Мельникова О.В.**, Борисова Т.И., Сидорова Е.А., Яковчиц Н.В., Андаев Е.И. Сравнительный анализ штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в 60-е годы прошлого века и в современный период на территории Прибайкалья // Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе: Материалы науч.-практической конф. – Новосибирск: Изд-во «АРЕАЛ», 2016. – С. 82–84.
44. **Мельникова О.В.**, Корзун В.М., Андаев Е.И. Связь компонентов паразитарной системы вируса клещевого энцефалита с эпидемическими проявлениями природного очага в пригородах Иркутска // Национальные приоритеты России. – 2016. – № 4. – С. 49–52.
45. **Мельникова О.В.**, Адельшин Р.В., Трушина Ю.Н., Андаев Е.И. Спонтанная зараженность и микс-инфицирование трансмиссивными патогенами иксодовых клещей, собранных на разных участках Прибайкалья // Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл. авт., под ред. В.И. Покровского. – Т. 2. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 182-184.
46. Сидорова Е.А., Адельшин Р.В., **Мельникова О.В.**, Борисова Т.И., Андаев Е.И. Анализ полипротеина штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в 60-х годах XX века и в современный период на территории Забайкалья и Прибайкалья // Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл. авт., под ред. В.И. Покровского. – Т. 2. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 207-208.
47. Лесных С.И., **Мельникова О.В.** Геоинформационное картирование опасности заражения клещевыми инфекциями на территории Иркутской области // Фундаментальные проблемы экологии России / Тезисы докладов Всероссийской научной конференции. – Иркутск: Издательство Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, 2017. – С. 113.
48. **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И. Эпидемиологические проявления клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Иркутске (1995-2016 гг.) // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С. 218.
49. Адельшин Р.В., Сидорова Е.А., **Мельникова О.В.**, Андаев Е.И. Анализ полногеномных последовательностей вируса клещевого энцефалита, выделенного от больных из Иркутской области // Медицинская вирусология. – 2017. – Т. XXXI (1). – С. 8.