

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

Федеральное казенное учреждение здравоохранения  
«Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский  
противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

на правах рукописи

**Мельникова Ольга Витальевна**

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

03.02.08 – Экология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Научный консультант:  
доктор биологических наук  
Корзун В.М.

Иркутск – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. ПАРАЗИТАРНАЯ СИСТЕМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И НАДЗОР ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	17
1.1. Таксономия, классификация, генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита .....	17
1.2. Патогенные свойства вируса клещевого энцефалита и их связь с генетическими факторами.....	19
1.3. Вирус клещевого энцефалита в целостной паразитарной экосистеме (современные воззрения) .....	24
1.4. Факторы, детерминирующие заболеваемость человека клещевым энцефалитом.....	30
1.5. Использование инструментов ГИС в эпидемиологическом надзоре за природно-очаговыми инфекциями .....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Материалы .....	43
2.1.1. Полевой материал.....	43
2.1.2. Материал от больных людей.....	45
2.1.3. Музейные штаммы вируса клещевого энцефалита .....	45
2.1.4. Лабораторные животные.....	46
2.1.5. Материалы по заболеваемости клещевым энцефалитом.....	46
2.2. Методы исследований.....	46
2.2.1. Зоолого-паразитологические методы .....	46
2.2.2. Серологические методы .....	47
2.2.3. Вирусологические методы .....	48
2.2.4. Молекулярно-генетические методы .....	49
2.2.5. Методы электронного картографирования .....	49
2.2.6. Методы статистической обработки материала .....	50
Глава 3. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КЛЮЧЕВЫХ УЧАСТКОВ И ИХ ЛАНДШАФТНО-КЛИМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА .....	51
Глава 4. ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КЛЕЩ – ВОЗБУДИТЕЛЬ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ .....	59

4.1. Видовой состав иксодовых клещей на ключевых участках и особенности пространственного распределения <i>Ixodes persulcatus</i> P. Sch. ....	59
4.2. Разработка способа адекватной оценки обилия таёжного клеща в условиях Прибайкалья .....	62
4.3. Многолетняя и сезонная динамика численности таёжного клеща в различных ландшафтно-экологических условиях .....	67
4.4. Вирусофорность иксодовых клещей и её вариативность в пространстве и времени.....	75
Глава 5. ПРОКОРМИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ В ПРИБАЙКАЛЬЕ .....	89
5.1. Видовой состав и численность мелких млекопитающих – основных прокормителей предимагинальных стадий иксодовых клещей – в Прибайкалье, их изменения во времени.....	89
5.2. Поражённость мелких млекопитающих предимагинальными стадиями иксодовых клещей .....	98
5.3. Заражённость мелких млекопитающих вирусом клещевого энцефалита .....	110
Глава 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И СТРУКТУРА ВИРУСНОЙ ПОПУЛЯЦИИ .....	114
6.1. Общая характеристика штаммов, выделенных из разных источников .....	115
6.2. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов и изолятов РНК и генотипическая структура вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в природных очагах Прибайкалья.....	122
6.3. Гетерогенность патогенных свойств выделенных штаммов.....	133
Глава 7. ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ .....	144
7.1. Создание базы данных о случаях заражения клещевым энцефалитом с целью эколого-эпидемиологического мониторинга.....	144
7.2. Динамика и тенденции заболеваемости клещевым энцефалитом при заражении на различных территориях Прибайкалья с 1995 по 2015 г. ....	147
7.3. Пространственное распределение случаев заражения людей клещевым энцефалитом в природных очагах Прибайкалья .....	168
7.4. Влияние некоторых экологических и социально-демографических факторов на эпидемические проявления клещевого энцефалита .....	181
Глава 8. СВЯЗЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПОНЕНТОВ ПАРАЗИТАРНОЙ СИСТЕМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ С ЭПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ .....	191
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	209

ВЫВОДЫ .....	227
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	230
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ .....	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	238
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	284

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Клещевой энцефалит (КЭ) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных и опасных природноочаговых 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]. В годы подъема (1996-1999 гг.) заболело до 10 тысяч человек. Из всех инфекций, передающихся клещами, экономический ущерб от КЭ наиболее велик [Платонов и др., 2015]. Почти половина от всех регистрируемых случаев приходится на Сибирский федеральный округ, уровень заболеваемости КЭ в субъектах которого устойчиво превышает общероссийский [Носков и др., 2015]. Прибайкалье входит в группу территорий со средним уровнем заболеваемости, которая превосходит федеральный показатель в 2-3 раза [Андаев, 2009]. Высокому риску заражения на всем протяжении ареала КЭ подвергаются городские жители [Горин и др., 1992; Ястребов, 1993; Злобин, Горин, 1996; Борисов и др., 2002а; Козлова, 2008; Дмитриева и др., 2014; Злобин и др., 2014; Ефимова и др., 2014; Тевеленок и др., 2015], причем не только при выезде на природу, но и непосредственно в городской черте [Вершинина и др., 1991; Никитин, Антонова, 2005; Романенко, Кондратьева, 2011; Rizzoli et al., 2014; Петрова и др., 2015; Погодина, 2015].

Тяжесть заболевания значительно варьирует в разных частях ареала КЭ. Часть исследователей связывает это с циркуляцией вируса разных субтипов, которые, в свою очередь, ассоциируют с разной вирулентностью: европейский – слабая вирулентность, в основном – лёгкие формы, дальневосточный – очень высокая вирулентность, тяжелое заболевание с высокой летальностью, сибирский субтип занимает промежуточное положение [Злобин и др., 1996, 2002; Вотяков и др., 2002; Ruzek et al., 2007; Леонова, 2009; Bogovic, Strle, 2015]. Однако показано, что как высокой, так и низкой вирулентностью могут обладать штаммы всех субтипов ВКЭ [Леонова, 2009; Gäumann et al., 2011; Leonova et al., 2013, 2014; Погодина, 2015], и прямой зависимости между тяжестью заболевания и субтипом (генотипом) вируса не существует [Козлова и др., 2011].

Частота регистрации разных клинических форм КЭ по регионам Российской Федерации отличается значительной вариабельностью [Борисов и др., 2002б; Леонова, 2009; Коренберг и др., 2013], а изменения в пространстве и времени свойственны как эпидемиологическим характеристикам заболевания, так и его клиническим проявлениям. Это касается не только пределов всего ареала КЭ, но и конкретных очагов [Леонова, Сомов, 1989; Шаповал, 1989; Липин и др., 1990; Злобин, Горин, 1996; Борисов и др., 2002б]. 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. Последнее явление наблюдается в начале XXI века в некоторых регионах Центральной России, Урала и Сибири [Локтев и др., 2007; Герасимов, 2012; Погодина, 2013, 2015].

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, что и было реализовано в нашей работе.

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 леспромхозах. 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 заболеваемостью 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 [Андаев и др., 2008; Злобин и др., 2003; Джиев и др., 2004; Демина, 2013; Верхозина, 2014; Demina et al., 2010]. 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 вируса клещевого энцефалита с компонентами паразитарной системы (резервуарные хозяева, переносчики) и человеком на территории Прибайкалья.

Для достижения этой цели поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить многолетнюю и сезонную динамику численности *Ixodes persulcatus* – основного переносчика ВКЭ – на ключевых участках, различающихся по ландшафтно-климатическим условиям, характеру антропогенной трансформации и уровню заражения людей;
2. Определить заражённость переносчика на обследуемой территории и её 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 предимагинальных стадий *I. persulcatus* и заражённость 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 «Заболеваемость 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 расширилось представление о пространственно-временной и генотипической структуре популяций ВКЭ в Прибайкалье, динамике сообществ хозяев и переносчиков.

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 свежевыделенных (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 вируса клещевого энцефалита 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 «Заболеваемость 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. Майбороды. – 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 «Заболеваемость 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>

### Основные 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. Популяции ВКЭ в Прибайкалье претерпевает изменения, заключающиеся в вытеснении вируса дальневосточного субтипа 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

1. 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 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 (пробоподготовка, ИФА, выделение нуклеиновых кислот, ОТ-ПЦР), 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, 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.Г. Чумаченко за помощь, оказанную при выполнении данной работы.

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

Со времени открытия вируса клещевого энцефалита экспедицией под руководством профессора Л.А. Зильбера и связанным с ним обоснованием академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней прошло почти восемьдесят лет. По этой тематике проведено огромное количество исследований, написаны тысячи работ. Тем не менее, не получены ответы на множество вопросов, остаются неясными многие биоценотические закономерности существования возбудителя, а также причины, определяющие динамику эпизоотического процесса и эпидемического проявления природных очагов. В настоящем обзоре рассмотрено современное состояние проблемы.

## 1.1. Таксономия, классификация, генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Согласно современной классификации, ВКЭ входит в группу флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами, и включает три субтипа (subtype): дальневосточный (1, прототипный штамм Софьин), европейский (2, прототипный штамм Найдорф) и сибирский (3, прототипные штамм Васильченко, Айна/1448) [Ecker et al., 1999; Hayasaka et al., 1999; Virus Taxonomy, 2005; Инфекции, передаваемые..., 2011].

ВКЭ относится к числу небольших оболочечных вирусов, вирионы которых содержат нуклеокапсид, окруженный липопротеиновой оболочкой. Частицы обладают кубическим типом симметрии и имеют диаметр  $53 \pm 1,6$  нм, плавучая плотность вирионов составляет  $1,16-1,19$  г/см<sup>2</sup> в сахарозе и  $1,22-1,23$  г/см<sup>2</sup> в хлористом цезии, коэффициент седиментации равен 215 S [Злобин и др., 2003]. На поверхности вирионов располагаются выступы длиной 5-10 нм, которые, по-видимому, представлены эктодоменами белка E [Rey et al., 1995]. На рис. 1.1. схематично изображена структура вириона ВКЭ (<http://simptomer.ru/images/articles15/virus-kleshchevogo-entsefalita.jpg>).

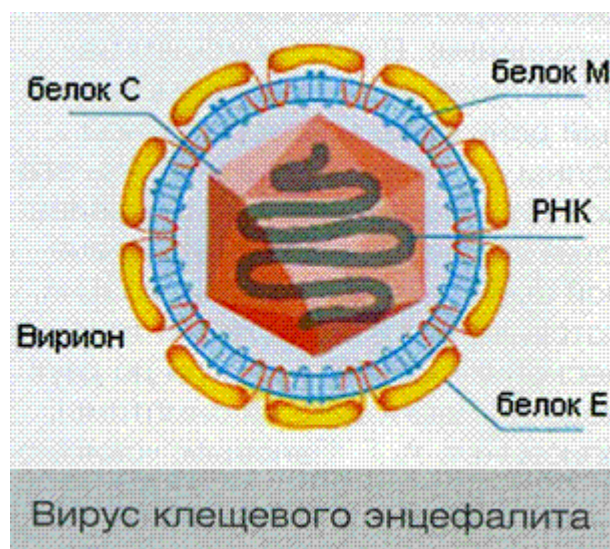


Рис. 1.1. Схема строения вириона вируса клещевого энцефалита.

Геном ВКЭ состоит из позитивной одноцепочечной РНК, приблизительно 11000 пар оснований (п.о.), содержащей одну открытую рамку считывания, кодирующую один полипротеин, в результате процессинга которого образуются три структурных и семь неструктурных белков [Chambers et al., 1990]. Два белка локализованы на поверхности вируса: мембранный белок (М) и главный структурный белок – гликопротеин вирусной оболочки (Е). Гликопротеин Е играет важную роль в связывании с клеточной мембраной, и, кроме того, он основной антиген (АГ), на который направлен иммунный ответ при вирусной инфекции [Инфекции, передаваемые..., 2011]. Капсидный белок С совместно с геномной РНК образует изометрический нуклеокапсид [Heinz et al., 1990]. Из неструктурных белков представляет интерес гликопротеин NS1, роль которого окончательно не ясна, но показано, что мутации в нем могут влиять на вирулентность флавивирусов [Mackenzie et al., 1996].

Показано [Плетнев, 1990], что процент нуклеотидных замен РНК западного штамма Найдорф относительно дальневосточных штаммов Софьин и 205 составляет 17,2 и 17,6 % – уровень геномных различий, свойственный некоторым флавивирусам, входящим в одну серологическую группу. Полученные впоследствии Злобиным и соавт. [2003] данные по первичным структурам фрагментов геномов ряда штаммов ВКЭ выявили еще более выраженные различия – до 20 % – выше, чем между некоторыми вирусами ККЭ.

Штаммы ВКЭ однозначно подразделяются на три субтипа по аминокислоте в позиции 206 [Ecker et al., 1999]. Все штаммы ВКЭ субтипа 1 содержат в этой позиции

серин (Ser, S), субтипа 2 – валин (Val, V), субтипа 3 – лейцин (Leu, L), а вирусы ККЭ содержат в этой позиции аланин (Ala, A). Другой гипервариабельной областью является аминокислота в позиции 234. В то время как варианты ВКЭ субтипов 1 и 2 имеют в этой позиции аспарагин (As, N), ВКЭ субтипа 3 разделяются на несколько групп, что говорит о его большой генетической неоднородности. Группа штаммов, куда входят прототипные Айна и Васильченко, имеют в этой позиции глутамин (Gln, Q). Очевидно, что эта аминокислота важна для сохранения биологических свойств вируса, так как произошла консервативная замена аспарагина на близкий по свойствам глутамин [Злобин и др., 2003]. Другую подгруппу образуют штаммы, имеющие в этой позиции гистидин (His, H). Эта замена не является консервативной, поэтому она может сказываться на биологических свойствах белка. После расшифровки генома штамма Заусаев [Gritsun et al., 2003], который вошел в группу штаммов субтипа 3 с маркером H234, в составе сибирского субтипа стали выделять две подгруппы: Васильченко (3а) и Заусаев (3б) [Инфекции, передаваемые..., 2011]. В зависимости от маркерных аминокислот в позициях 175 и 234 белка Е было выделено два топоварианта – азиатский и европейский [Погодина и др., 2004; Карань и др., 2013]. Выделяют и еще одну подгруппу штаммов сибирского субтипа, для которой пока не найден типовой штамм [Инфекции, передаваемые..., 2011]. С.Е. Ткачёвым [2015] на сегодняшний день установлено, что сибирский генотип ВКЭ, циркулирующий на территории Евразии, обладает высокой генетической вариабельностью и может быть разделен на шесть субгенотипов, из которых субгенотип Заусаев широко представлен на всех исследуемых территориях Евразии; субгенотип Васильченко найден только на территории Восточной и Западной Сибири; новый субгенотип III найден только на территории Западной Сибири, Урала и Европейской части России. Подробности, касающиеся циркуляции ВКЭ различных субтипов в природных очагах Прибайкалья, описаны в Главе 6.

## 1.2. Патогенные свойства вируса клещевого энцефалита и их связь с генетическими факторами

Наиболее важными в биологической характеристике вирусов являются их патогенные свойства. В работах Е.Н. Левкович с соавт. [1967], В.В. Погодиной и соавт.

[1964, 1965, 1966], определен спектр патогенности ВКЭ для животных при экспериментальном заражении белых мышей (БМ), хомяков, свиней, обезьян. Показано, что патогенностическая характеристика штаммов в большой степени коррелирует с нейровирулентностью штамма, особенно при периферическом введении. Г.Н. Леонова и соавт. [1990] полагают, что главным критерием оценки вирулентности штаммов для БМ должна быть периферическая активность, т.е. их способность преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с последующим поражением ЦНС. Проведенные исследования показали, что дальневосточные штаммы обладали выраженной неоднородностью по степени вирулентности для БМ. Изоляты от теплокровных обладали высоко- или средневирулентными свойствами, а штаммы, выделенные из иксодовых клещей были менее вирулентны и более гетерогенны. В этой группе высоковирулентные штаммы в среднем составили 60 %, умеренно вирулентные – около 30 %, а слабовирулентные – около 10 %. При использовании другой модели – сирийских хомячков – процентное соотношение штаммов по вирулентности было иным: высоковирулентных оказалось около 10 %, умеренно вирулентных – 70 %. Показано, что летальность зараженных хомячков была близка к таковой у больных людей Приморского края (32,2 %). Кроме того, 21,3 % штаммов вызывали хроническое течение инфекции, что тоже было близко к показателям данной патологии у людей. Причем острые формы инфекции с летальными исходами чаще вызывались высоковирулентными штаммами ВКЭ, изолированными из мозга умерших больных, реже – штаммами, изолированными из таёжного клеща, еще реже – штаммами из других источников выделения. Таким образом, с помощью заражения хомячков, по мнению Г.Н. Леоновой и соавт. [1990], можно судить о характере клинического проявления инфекционного процесса у человека.

Наряду с острой инфекцией ВКЭ может вызывать хроническое и прогрессивное течение. В.В. Погодиной и соавт. [1986] экспериментально показана и подтверждена морфологическими и вирусологическими методами максимально выраженная способность штаммов Васильченко, Айна/1448 и Заусаев индуцировать хронически текущий энцефалит у сирийских хомячков и обезьян.

Человек как вид оказался высокочувствительным к ВКЭ и хорошим индикатором проявления вирулентности вирусной популяции [Злобин и др., 2003]. ВКЭ у людей может протекать практически бессимптомно или же вызывать клинические формы с

разной степенью тяжести течения (легкая, среднетяжелая и тяжелая). Следует отметить, что до настоящего времени нет общепризнанной классификации КЭ. Это объясняется тем, что ВКЭ может поражать любые отделы нервной системы, протекать как в острой, так и в хронической форме с вариабельностью анатомической локализации процесса и полиморфизмом клинических симптомов. За первые 20 лет изучения заболевания 37 авторов предложили свои классификации, и было введено 70 терминов для обозначения того или иного симптомокомплекса [Борисов и др., 2002в]. В острой стадии инфекции принято выделять инаппарантную, стертую, лихорадочную, менингеальную и очаговую (паралитическую) формы болезни [Шаповал, 1976; 1980]. Лихорадочная форма КЭ наиболее благоприятна по течению и прогнозу. Её ведущий признак – лихорадка без менингита и органной патологии. Иногда отмечается двухволновая лихорадка. Возможны явления менингизма. Течение в большинстве случаев (78,7 %) среднетяжелое. Легкое течение отмечается у 20,6 % больных, тяжелое – у 0,6 %. Клиническая картина при менингеальной форме характеризуется выраженным общеинфекционным и менингеальным симптомами, различными степенями помрачения сознания, воспалительного характера изменениями в спинномозговой жидкости (СМЖ) и преходящими симптомами поражения нервной системы. Нередко двухволновое течение. В большинстве случаев (81,9 %) заболевание имеет среднетяжелое течение, тяжелое течение наблюдается у 18,1 % больных [Шаповал, 1976; Борисов и др., 2002в]. Очаговая форма представляет собой энцефаломиелит, в рамках которого различают менингоэнцефалитическую, полиомиелитическую и полирадикулоневритическую формы. Отличается различными симптомами очагового поражения нервной системы, обуславливающими тяжелое течение болезни, которая нередко заканчивается летально или пожизненными параличами. При развитии парезов летальность превышает 55 % [Вотьяков и др., 2002]. Из особенностей клинической картины КЭ необходимо отметить двухволновое течение. От других форм оно отличается отсутствием атрофических параличей и летальных исходов. Клиническая картина первой волны болезни сходна с лихорадочной формой, второй – с менингеальной [Борисов и др., 2002в]. Выделяют также инаппарантную (субклиническую) и стёртую формы КЭ, которые и составляют значительное большинство случаев, но остаются незамеченными клиницистами. Они характеризуются невыраженностью клинических черт, но в крови обнаруживается АГ или РНК вируса и его можно изолировать [Леонова, 2009; Коренберг и др., 2013]. По

данным разных исследователей инаппарантная форма относится к клинически выраженным от 57:1 до 2375:1 [Шаповал, 1976; Львов, Покровский, 1983; Погодина и др., 1986; Леонова и др., 1996; Gritsun et al., 2003]. Учет ее имеет большое практическое значение, т.к. позволяет правильно оценить эпидемиологическую обстановку и происхождение иммунологических сдвигов у лиц, длительно проживающих в природном очаге [Шаповал, 1976].

Необходимо отметить, что частота регистрации отдельных форм клещевого энцефалита по регионам Российской Федерации отличается значительной вариабельностью [Борисов и др., 2002в; Леонова, 2009; Коренберг и др., 2013]. До настоящего времени не решен важнейший вопрос, почему на востоке ареала (Дальний Восток России) у больных доминируют тяжело протекающие энцефалиты, а на западе (Европа) – легкие лихорадочные формы этой инфекции [Леонова, 2009]. На сегодняшний день это принято объяснять географически разделенной циркуляцией субтипов ВКЭ, характеризующихся разной степенью вирулентности: европейский субтип вызывает заболевание с более мягким течением и благоприятным исходом, чем сибирский и дальневосточный субтипы [Злобин и др., 1996, 2002; Ruzek et al., 2007; Bogovic, Strle, 2015]. Экспериментальные исследования на овцах показали, что западный КЭ при естественном заражении (через клещей) и при подкожном инфицировании не проходит через ГЭБ [Вотьяков и др., 2002]. Штаммы сибирского субтипа, использованные в экспериментах В.В. Погодиной и соавт. [1986], оказались значительно менее вирулентными, чем дальневосточные. Очевидно, с этим связана более лёгкая клиническая картина КЭ, регистрируемая у больных людей в сибирских регионах, по сравнению с Дальним Востоком [Вотьяков и др., 2002]. Кроме того, процентное соотношение нейроинвазивных и ненейроинвазивных штаммов на разных очаговых территориях, скорее всего, различается [Леонова, 2009]. Между тем, на отдельно взятых территориях клиника КЭ имеет свои особенности, не всегда совпадающие со сложившимся представлением о доминирующем в данной местности субтипе вируса. Например, на северо-западе Российской Федерации преобладает менингеальная форма (60 %), часто встречаются и очаговые формы (19 %) [Леонова, 2009]. В Ярославской области до половины всех случаев приходится на тяжелые формы, а летальность в отдельные годы доходит до 6-10 % [Дружинина и др., 2002]. В Польше среди пациентов, госпитализированных с 1993 по 2008 г., менингит имел место в 41 %

случаев, менингоэнцефалит – 51,3 %, менингоэнцефаломиелит – 7,6 % [Czupryna et al., 2010]. Неясными остаются и причины, обуславливающие различную патогенность штаммов одного субтипа, вызывающие разные формы заболевания с различной степенью тяжести.

Современные методы молекулярной биологии позволяют по-новому оценить уровень различий природных популяций вируса по всему ареалу, а также отследить связь между участками генома ВКЭ с его вирулентностью. Такие исследования требуют определения полногеномных нуклеотидных последовательностей большого количества изолятов разных субтипов вируса из природных очагов и от больных людей по всему ареалу. Начало работам по локализации мутаций, ответственных за вирулентные свойства ВКЭ, положено исследованиями Г.Н. Леоновой, С.И. Беликова, И.Г. Кондратова и др. [Беликов и др., 2007; Леонова, 2009; Кондратов и др., 2013; Belikov et al., 2014; Leonova et al., 2013, 2014]. Определена полная нуклеотидная последовательность группы из нескольких десятков дальневосточных штаммов, выделенных от больных с различной тяжестью заболевания. На филогенетическом древе штаммы, изолированные от лиц с инаппарантной формой КЭ образовали отдельный кластер, в то время как патогенные штаммы разделились на 2 кластера, что свидетельствует о сложной структуре вирусной популяции [Беликов и др., 2010; Кондратов и др., 2013]. Анализ последовательностей аминокислот полипротеина позволил найти 17 аминокислотных замен, характерных для инаппарантных штаммов и однозначно различающих группы штаммов с различной патогенностью. Ранее предполагалось, что решающее значение для нейрпатогенности ВКЭ имеет белок Е, поэтому анализировали множество мутаций в гене белка Е и их влияние на вирулентность. Однако в проанализированной коллекции белок Е оказался консервативным, а обнаруженные мутации – случайными и не оказывающими существенного влияния на конформацию и свойства поверхностного белка вируса. Показано, что на вирулентность ВКЭ могут влиять четыре участка генома. Они локализованы в районах, кодирующих капсидный белок С, неструктурные белки NS1и NS3и 3'-нетранслируемый участок вирусной РНК [Беликов и др., 2007]. Авторами разработана методика, позволяющая предсказать тяжесть заболевания в каждом конкретном случае, и сделан шаг к персонализированной медицине [Кондратов и др.,

2013]. Штаммы от больных с инаппарантной формой рекомендованы в качестве кандидатов для аттенуированной вакцины.

### 1.3. Вирус клещевого энцефалита в целостной паразитарной экосистеме (современные воззрения)

КЭ – трансмиссивная природно-очаговая инфекция, возбудитель которой передается главным образом иксодовыми клещами. Определяющий признак природно-очаговой инфекции – независимая от человека циркуляция возбудителя в природе, для которой человек является биологическим тупиком. Это – основное положение теории природной очаговости, созданной академиком Е.Н. Павловским в 1939 г. Природный очаг болезни – это естественная экосистема, обязательным и специфическим компонентом которой является популяция возбудителя [Коренберг, 2010; Коренберг и др., 2013]. Существование природного очага трансмиссивной болезни зависит от продолжительного взаимодействия квинтета предпосылок, ассоциированных со специфическим географическим ландшафтом: 1) животные-доноры; 2) переносчики; 3) животные-реципиенты; 4) патогенный агент в инфекционном состоянии; 5) влияние факторов внешней среды, способствующих беспрепятственной передаче инфекции от одного организма к другому (циркуляция патогена) [Lambin et al., 2010].

В.В. Кучерук определяет конкретный природный очаг как «явление индивидуальное, существующее в природе в одном экземпляре», причем «его границы могут быть установлены на местности и показаны на карте» [Кучерук, Росицкий, 1984]. На практике при разграничении конкретных природных очагов возникают реальные трудности, поскольку популяции микроорганизмов, их специфических переносчиков и резервуарных хозяев представляют собой экологическую систему, которая функционирует во времени и пространстве как целостная трехчленная паразитарная система. Популяции микроорганизма и его специфического переносчика можно рассматривать как экологическую «подсистему» [Коренберг и др., 2013]. В этой связи В.И. Вотяков с соавт. [2002] различают три субпопуляции ВКЭ: преимущественно клещевую, преимущественно позвоночную и группу, формирующуюся при пассировании на животных, например, при алиментарном пути передачи патогена. Л.А.

Верета и М.С. Воробьева [1990] под природной популяцией вируса применительно к возбудителю КЭ понимают всю популяцию вируса на различных стадиях вирусного цикла, циркулирующую в определенном ландшафтно-географическом районе и состоящую из совокупности разнообразных штаммов (субпопуляций или микропопуляций) с неодинаковым геномом.

Спонтанная зараженность ВКЭ установлена более чем у полутора десятков видов иксодовых клещей [Чунихин, 1991; Коренберг и др., 2013] – представителей трех родов. К ним относятся *I. persulcatus*, *I. ricinus*, *I. pavlovskyi*, *I. trianguliceps*, *I. lividus*, *I. hexagonus*, *I. gibbosus*, *I. ovatus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *H. inermis*, *Dermacentor marginatus*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*, *D. nuttalli*. Однако главным образом жизненная схема ВКЭ связана с жизненными схемами всего двух видов иксодовых клещей – таежного (*I. persulcatus*) в азиатской части ареала и лесного (*I. ricinus*) в европейской – его основных переносчиков и хранителей [Коренберг и др., 2013]. На некоторых территориях при определенном сочетании условий важную роль в поддержании природных очагов могут играть клещи рода *Dermacentor* [Щучинова и др., 2013; Дворцова и др., 2014; Biernat et al., 2014], *H. concinna* [Хазова, Ястребов, 2001] и *I. pavlovskyi* [Романенко, Кондратьева, 2011]. Остальные виды относятся к второстепенным, дополнительным или случайным переносчикам ВКЭ в природных очагах.

Возбудитель может существовать только в образованной им паразитарной системе, причем функциональные связи со всеми ее главными сочленами для нее жизненно необходимы [Коренберг, 1983; Коренберг и др., 2013]. Развитие таежного и лесного клещей включает четыре фазы (жизненный цикл: имаго–яйцо–личинка–нимфа–имаго) и происходит со сменой хозяина на каждой стадии, т.е. по треххозяинному типу. Каждая особь в течение жизни питается всего три раза, и суммарное время питания всех трех фаз составляет не более 12-15 суток [Коренберг и др., 2013]. Каждая активная фаза имеет свой набор прокормителей. При этом для иксодовых клещей характерна связь с определенным типом ландшафта, а не с определенным видом хозяев. [Балашов, 1989, 2009]. Именно поэтому они поликсенны (у *I. ricinus* в Европе зарегистрировано более 300 видов хозяев [Anderson, 1991]) и способны переходить к паразитированию на новых прокормителях, заселяющих эти ландшафты.

ВКЭ практически пожизненно сохраняется во всех фазах как сытых, так и голодных *I. persulcatus* и *I. ricinus* и может перезимовывать в них, что делает этих клещей не только переносчиками, но и резервуаром вируса в природе [Коренберг и др., 2013].

Передача вируса может осуществляться вертикально (в процессе развития переносчика от одной фазы к другой: *трансовариально*, *трансфазово*) и/или горизонтально (через резервуарных хозяев или контактным путем). К числу горизонтальных относятся следующие пути. 1. *Трансмиссивный*, считавшийся ранее основным, при котором прокормители клещей могут быть как реципиентами, так и донорами вируса. 2. *Половой* (со спермой зараженного самца незараженной самке). 3. *Безвременический* (при одновременном питании на зверьке зараженных и незараженных клещей даже при отсутствии у него вирусемии). Как ее вариант – *дистантный*, если клещи находятся на некотором расстоянии друг от друга и вирус проходит по кожным дендритным клеткам Ларгенганса. 4. *Трансптиальный* (если незараженный клещ начинает питание в том же месте, где ранее прикрепилась зараженная особь, и получает вирус, всасывая ее слюну вместе с тканевыми жидкостями прокормителя) [Alekseev, 2002; Коренберг и др., 2013]. А.Н. Алексеев [2002] не исключает также *каннибалистический* путь обмена патогеном, когда самцы иксодид питаются на сытых или голодных самках. Европейские исследователи придают важнейшее значение безвременической передаче [Labuda et al., 1997; Labuda, Randolph 1999; Harrison, Bennett, 2012], причем главным образом – от инфицированных нимф незараженным личинкам [Burri et al., 2011]. На самом деле вероятность реализации и удельный вес любого из путей может сильно различаться как во времени, так и в пространстве в связи с меняющимися биотическими (колебания численности всех фаз развития клещей и их прокормителей) и абиотическими (погодные условия конкретного сезона) факторами [Коренберг и др., 2013].

Значение хозяев для экологии «клещевых» инфекций разнообразно и зависит от нескольких факторов: 1) численность хозяев в пик активности клещей; 2) доступность хозяев для голодных клещей; 3) возможность хозяина одновременно питать на себе разные стадии (например, личинок и нимф); 4) способность хозяина поддерживать инфекцию и передавать ее клещам; 5) способность хозяина как к внутривидовой, так и к межвидовой передаче патогена между клещами [Mihalca, Sándor, 2013].

Предимагинальные фазы таёжного клеща могут прокармливаться на мелких млекопитающих нескольких десятков видов (в основном – грызунов и насекомоядных), но не все эти виды имеют одинаковое значение для сохранения и передачи вируса в природе. Хотя практически все виды-доминанты в очагах могут участвовать в циркуляции вируса, для ряда штаммов они могут играть роль элиминирующего фактора, препятствующего завершению цикла циркуляции из-за подпороговых значений титров вирусемии. Для различных видов зверьков набор таких штаммов разный, поэтому характер и сила отбора в значительной степени зависит от видового состава и доминирования видов зверьков в очаге [Наумов и др., 1984]. Так было экспериментально показано существование видов-амплифайеров (ускорителей) и видов-супрессоров (замедлителей) процесса циркуляции вируса в очагах. В группе видов-ускорителей оказались зеленоядные полевки (р. *Microtus*, *Clethrionomys* (*Myodes*) *rufocanus* Sundevall), а в группе замедлителей – некоторые семяядные виды лесных мышей (*Apodemus sylvaticus* Linnaeus, *A. peninsulae* Thomas), обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus* L.), бурундук (*Tamias sibiricus* Laxmann). Такой широко распространенный вид как рыжая полёвка (*Cl. glareolus* Schreber) в одних (европейских) очагах ведет себя как супрессор, а в других (азиатских) – как амплифайер процесса циркуляции ВКЭ [Наумов и др., 1984; Чунихин, 1991; Бахвалова, 1994]. Восточноазиатская мышь (*A. speciosus* Temminck), обитая в коренных очагах ВКЭ на Дальнем Востоке, способствует отбору высоковирулентных штаммов. Полевая мышь, в силу нахождения на окраинных участках природного очага, создает предпосылки для циркуляции в большей степени слабовирулентных и в меньшей – высоковирулентных штаммов ВКЭ [Рыбачук и др., 1990]. В организме красных полевок *My. rutilus* Pallas, отловленных в Новосибирской области, активно репродуцировались сибирский и дальневосточный субтипы ВКЭ; у полевых мышей *A. agrarius* Pallas репродукция вируса обоих субтипов была существенно подавлена [Чичерина и др., 2013; 2014]. Показана вертикальная передача ВКЭ между поколениями красной полевки как в природе, так и в эксперименте. В дикой природе, по мнению авторов [Bakhvalova et al., 2009], вертикальная передача может обеспечивать долговременную персистенцию у млекопитающих-хозяев безо всякого вовлечения членистоногих-переносчиков, селективируя таким образом опасные варианты, адаптированные к млекопитающим.

В некоторых очагах КЭ существенную роль в прокормлении личинок (L) могут играть и крупные млекопитающие. В Швейцарии, при детектировании ДНК хозяев в голодных нимф (N), основными хозяевами L (которые перелиняли в N, т.е. питались на этих хозяевах в стадии L) оказались парнокопытные (34-53 %) во всех исследованных районах. Часто обнаруживалась ДНК птиц (до 35 %), мелкие млекопитающие оказались основными хозяевами для L всего от 5,6 до 22 % по разным участкам [Burri et al., 2011].

Продолжительность питания и доля выживших среди снятых клещей зависит от разных факторов, среди которых одним из важнейших является вид хозяина. Резистентность к *I. ricinus* после укуса личинки описана у *Cl. (M.) glareolus*. Результатом этого является снижение веса и пониженная выживаемость напитавшейся нимфы. В том же исследовании показано, что такого иммунитета нет у *A. flavicollis* Melchior [Dizij, Kurtenbach, 1995]. Для сохранения вируса имеет значение и успех линьки напитавшихся L и N. По данным С. Burri и соавт. [2011] в лаборатории чаще линяли L и N, собранные с мышей (69 и 63 % соответственно), чем с полевок (65 и 49 % соответственно). ВКЭ был обнаружен в 8,6 % L, кормившихся на *A. flavicollis* и в 50 % L с *M. glareolus*.

Круг прокормителей нимф наиболее широк. Они выполняют «стабилизирующую» функцию, обеспечивая существование популяции клещей при «непредсказуемых» для нее колебаниях численности различных прокормителей. Особого внимания заслуживают ежи, белки и бурундуки [Коренберг и др., 2013]. В некоторых биотопах мелкие грызуны могут доминировать в прокормлении как личинок, так и нимф иксодид. В темнохвойных лесах Восточных Саян эти теплокровные выкармливают за сезон 85,9 и 68,9 % L и N таёжного клеща соответственно. Землеройки, несмотря на их многочисленность, выкармливают лишь 11,2 % и 3,25 % нимф. Всего на мелких млекопитающих питается 97,1 % L и 72,2 % N [Коротков, 2014]. В других местностях значительная роль принадлежит *Sorex araneus* [Беспятова и др., 2010]. В европейских очагах КЭ грызуны участвуют в прокормлении всех стадий лесного клеща [Duscher et al., 2015]. Для эпизоотологии КЭ чрезвычайно важно, что нимфы могут паразитировать на диких животных средних и крупных размеров одновременно со взрослыми клещами [Коренберг и др., 2013].

В пределах ареала ВКЭ основными прокормителями имаго клещей служат крупные и средние млекопитающие. Из диких это, прежде всего, копытные, а также зайцы и в некоторых районах ежи [Наумов и др., 1983; Коротков, 2014; Duscher et al.,

2015]. Роль крупных хищников (медведь, барсук и др.) менее ясна из-за недостаточного количества наблюдений. В Скандинавии пробы крови бурых медведей *Ursus arctos* исследовали в течение 18 лет (1995-2012) и обнаружили высокий уровень IgG АТ к *B. burgdorferi sensu lato*, но не к ВКЭ [Paillard et al., 2015]. В Европе отмечается ведущая роль косуль *Capreolus capreolus* в качестве распространителей клещей, поскольку их индивидуальные участки значительно больше, чем у мелких млекопитающих [Labuda, Randolph, 1999; Medlock et al., 2013; Estrada-Pena, de la Fuente, 2014]. Интересно, что на косулях питаются все три стадии развития клещей [Kiffner et al., 2011]. В то же время, дикие копытные, вероятно, напрямую не вовлечены в цикл передачи ВКЭ, поскольку уровень вирусемии у них не достигает порогового значения для инфицирования переносчика (2,5-2,7 lg LD<sub>50</sub>/0,03 мл) [Наумов и др., 1983; Labuda et al., 2002]. В работах европейских ученых при обсуждении роли разных видов животных в эпизоотологии КЭ часто встречаются термины «host competence» и «dilution effect» [Schmidt, Ostfeld, 2001; Rosá, Pugliese, 2006; Bolzoni et al., 2012; Cagnassi et al., 2012]. Считается, что клещи прокармливаются на видах хозяев, отличающихся по хозяйской компетентности (host competence). Слишком низкая численность компетентных хозяев (т.е. тех, на которых может происходить передача вируса) не поддерживает инфекционный цикл, в то время как очень высокая численность некомпетентных хозяев может разбавить компетентных хозяев так сильно, что сделает поддержание существования инфекции невозможным. Эффект разбавления (dilution effect) для компетентных хозяев может также иметь место как следствие сокращения соотношения клещей и хозяев. Это возможно только если регуляция популяций клещей такова, что численность клещей не растет линейно с численностью хозяев [Rosá, Pugliese, 2006]. Например, в Италии и Словакии инфекция ВКЭ в клещах и грызунах положительно коррелировала с числом клещей, одновременно питающихся на грызунах и отрицательно – с плотностью оленей. Авторы предполагают, что отрицательная корреляция между плотностью оленей и встречаемостью ВКЭ на локальном уровне (определяемом минимумом перекрывающихся ареалов видов-хозяев) может объясняться тем, что олени (некомпетентные хозяева) отвлекают клещей от грызунов (компетентных хозяев) [Cagnassi et al., 2012].

Немаловажную, но недостаточно изученную роль в прокармлении клещей в антропургических очагах играют домашние животные [Сморозинцев, Дубов, 1986; Салдан и др., 2002]. Из пастбищных это – крупный рогатый скот (КРС) и козы [Васенин,

1966; Наумов и др., 1983; Смородинцев, Дубов, 1986; Верета и др., 1991; Вотяков и др., 2002; Нафеев, 2002; Коренберг и др., 2013]. По мнению Р.Л. Наумова и соавт. [1983] роль овец невелика из-за их биотопической разобщенности с переносчиком, а свиней – из-за характера содержания последних. Между тем, больше всего РНК ВКЭ обнаружено в молоке овец (22,2 %), затем следовало козье (20,7 %) и коровье (11,1 %). При детектировании АТ к ВКЭ в ИФА снова лидировало овечье молоко (14,8 %), в коровьем их выявлено 3,2 %, в козьем вовсе не обнаружено [Cisak et al., 2010]. Поиск АТ в крови показывает, что КРС и коз в определенных районах можно использовать в качестве сентинельных животных [Лисак и др., 2012; Дампилова, Туранов, 2014; Klaus et al., 2010; Roelandt et al., 2014; Imhoff et al., 2015].

Для пригородных лесов последних десятилетий характерно, что роль универсальных прокормителей клещей стали выполнять не только брошенные одичавшие собаки [Леонова, 2009; Степанова и др., 2015], но и домашние [Мельникова, 1994; Борисова, Горковенко, 2000; Нафеев, 2002], в том числе из специализированных питомников и псарен для охотничьих и ездовых собак [Leschnik et al., 2002; Lindhe et al., 2009; Bajer et al., 2014]. В урбанизированных местах обитания роль в поддержании численности популяций клещей наряду с собаками могут играть и кошки [Rizzoli et al., 2014]. При этом у собак время от времени имеют место клинические случаи КЭ [Leschnik et al., 2002; Bajer et al., 2013], у кошек они не зафиксированы [Leschnik et al., 2002].

#### 1.4. Факторы, детерминирующие заболеваемость человека клещевым энцефалитом

У трансмиссивных заболеваний обычно очень сложная экология, и на их распространение влияет множество разных факторов. Экологию инфекции нельзя отождествлять с экологией одного из компонентов ее паразитарной системы, т.е. с экологией носителя, переносчика или даже возбудителя. [Коренберг, 1985]. Тем не менее, существует немало работ, в которых, с помощью статистических методов, определяется связь заболеваемости людей КЭ с одним или несколькими компонентами паразитарной системы. Поскольку численность клещей и степень их зараженности вирусом являются наиболее важными показателями потенциальной опасности

природных очагов КЭ [Коротков и др., 2006; Коренберг, 2008; Коренберг и др., 2013], а одним из неперенных условий эффективной профилактики КЭ и других «клещевых» инфекций является определение динамики переносчика во времени и в пространстве [Daniel et al., 2006], во многих работах уделено внимание степени ассоциированности этих параметров с заболеваемостью людей. Результаты противоречивы даже для одних и тех же очаговых территорий. В процессе многолетних исследований в пределах различных ландшафтно-климатических зон равнин западной части Западной Сибири четко просматривается прямая зависимость между среднесезонными показателями зараженности таежных клещей и заболеваемостью населения [Катин, Якина, 1990]. В Приобье такой связи не обнаружено [Бахвалова, 1994]. Статистически не подтверждена связь между уровнем заболеваемости населения и обилием имаго в окрестностях Иркутска [Ботвинкин и др., 1998]. На западе Красноярского края установлена прямая средней степени корреляция между показателями заболеваемости КЭ и среднесезонной численностью клещей *I. persulcatus* [Козарь, Хазова, 2006], аналогичные результаты получены в Иркутской области [Данчинова, 2006]. В Карелии динамика заболеваемости населения КЭ в большей степени согласуется с динамикой численности имаго таежного клеща, чем с их вирусофорностью [Бугмырин и др., 2008]. М.П. Мошкин с соавт. [Moshkin et al., 2009] полагают, что численность клещей и уровень их зараженности отражают только текущую ситуацию в очаге и представляют собой очень ограниченную прогностическую ценность, тогда как принципиальное значение имеет численность инфицированных ВКЭ мелких млекопитающих и прокармливающих на них личинок и нимф. Показано, что в Приобье заболеваемость положительно коррелирует с динамикой серопозитивности мелких млекопитающих, особенно неполовозрелых, при сдвиге ряда серопозитивности на один год вперед [Бахвалова, 1994].

Европейские исследователи часто связывают заболеваемость людей КЭ с численностью популяций крупных млекопитающих. Например, P.D. Naemig с соавт. [2008], анализируя статистику охотничьих хозяйств и инцидентности КЭ в Скандинавии, обнаружили положительную корреляцию с численностью лисицы. Налиествовали также временные лаги: высокая численность лисиц в один год транслировалась в большое число случаев заболеваний у людей на следующий год. Результаты по более мелким хищникам были противоречивы. Зайцы и куропатки продемонстрировали отрицательную корреляцию со случаями заболевания людей, что

авторы объясняют функцией данных животных как «разбавителей». По другим данным в Швеции только численность зайцев и лисиц объясняла 64 % варьирования случаев КЭ [Palo, 2014]. N. Кнар и Т. Avšič-Županc [2013, 2015] в Словении обследовали две группы диких животных – хозяев иксодовых клещей: оленей и мелких млекопитающих. Показано, что в районах с высокой заболеваемостью людей КЭ, численность косуль выше, чем в районах с низкой заболеваемостью. Мелкие млекопитающие, по мнению авторов, могут играть роль сентинельных животных, но их роль в эпизоотическом цикле вируса еще не ясна. В Чехии основными прокормителями взрослых самок *I. ricinus* являются косуля и кабан *Sus scrofa* L. С 2003 по 2011 г. число косуль в стране не увеличилось, а кабанов почти удвоилось. Выявлена статистически достоверная положительная связь между ростом заболеваемости КЭ и относительной численностью кабанов. [Kriz et al., 2014]. Решающими факторами, влияющими на циркуляцию западного ВКЭ и, как следствие – риска заражения людей в западной Европе А. Rizolli с соавт. [2009] считают существенные изменения в структуре растительности, улучшившие условия существования для основных прокормителей преобладающих стадий (мелких млекопитающих), а также рост численности косули, благодаря изменениям в землепользовании.

В конце XX – начале XXI в. появилось множество работ, связывающее рост заболеваемости природно-очаговыми инфекциями с изменением (глобальным потеплением) климата, в основном – гипотетически [Githeko et al., 2000; Walder et al., 2008; Petri et al., 2010; Mills et al., 2010; Kříž et al., 2012; Parkinson et al., 2014]. Главным аргументом является то, что повышение температуры воздуха может стать благоприятным фактором и позволить инфицированным видам хозяев и переносчиков переживать зиму в больших количествах, увеличить размер популяции и расширить район обитания. В. Kříž с соавт. [2015] с помощью многофакторного анализа показали, что наибольшее влияние на инцидентность КЭ оказывает именно температура воздуха. Ю.С. Коротков [2009] утверждает, что макроциклические колебания численности таежного клеща и напряженности эпидемического процесса и их связь с макроциклическими колебаниями климата подчиняются закону толерантности Шелфорда. Лимитирующее влияние на функционирование природных очагов КЭ оказывают как недостаток тепла и влаги, так и их избыток. Глобальное потепление климата, интенсивность которого усилилась в последние десятилетия, привело сначала к

увеличению численности переносчиков ВКЭ и интенсификации эпизоотического процесса в природных очагах КЭ, а затем и к их снижению.

Другие исследователи полагают, что влияние климатических изменений на распространение и уровень заболеваемости трансмиссивными инфекциями в настоящее время очень спорно [Коренберг, 2008; Коренберг и др., 2013; Zhang et al., 2008; Gilbert, 2010; Dobler et al., 2014]. Гораздо более важную роль могут играть микроклиматические факторы, особенно соотношение температуры и влажности [Коренберг, 2008; Васильева и др., 2013; Платонов и др., 2014б; Andreassen et al., 2012], а гигротермические условия весенне-осеннего времени года являются основными лимитирующими факторами, ограничивающими успешное развитие и размножение таежного клеща в различных частях его ареала. N.K. Tokarevich с соавт. [2011], не исключая действия других факторов, считают, что климатические изменения вносят большой вклад в увеличение количества случаев КЭ в Архангельской области. Климатические модели предсказывают возможное распространение восьми видов клещей на север при сценарии потепления климата. Однако сложная экология и эпидемиология таких заболеваний как Лайм-боррелиоз и КЭ не позволяют считать климатические изменения основной причиной их роста [Gray et al., 2009; Zeman et al., 2010]. К примеру, климатические изменения во всем Балтийском регионе одинаковы и не объясняют пространственно-временную разнонаправленность эпидемиологии КЭ в этих странах [Sumilo et al., 2007; Süss, 2008; Randolph, 2008; Rizolli et al., 2009; Godfrey, Randolph, 2011]. Глобальное потепление может действовать на клещей и вирус и как неблагоприятный фактор. Например, разделить сезоны активности личинок и нимф, этим прервать циркуляцию вируса [Васильева и др., 2013] и привести к сокращению нозоареала КЭ [Доброворский и др., 1999; Коротков, 2009, 2013].

Описана связь заболеваемости КЭ с солнечной активностью в Омской области [Григорьев, 2008], Новосибирске и Иркутске при одновременном отсутствии связи заболеваемости с вакцинацией [Бериков и др., 2011].

Продемонстрирована даже положительная корреляция между уровнем заболеваемости населения и частотой присасывания имаго, которая, по мнению авторов, отражает именно обилие клещей [Никитин и др., 2002; Никитин, Антонова, 2005].

Важное значение придается антропогенному преобразованию ландшафтов, загрязнению окружающей среды [Данчинова и др., 2003; Никитин, 2006; Утенкова,

Любезнова, 2011; Казаковцев, Катков, 2015; Paillard et al., 2015] и поведению человека в разных его аспектах [Черкасский, 1985; Леонова, 1997; Мерзлова и др., 2011; Randolph et al., 2010; Кнар, Avšič-Županc, 2015], а также социально-экономическим [Болотин, 2000; Süss, 2008; Randolph, 2008; Zeman et al., 2010; Kunze, 2011] и даже социально-политическим [Randolph, 2008; Godfrey, Randolph, 2011] изменениям. В Чехии в начале XXI в. отмечен интересный феномен увеличения количества случаев заболеваний клещевыми инфекциями в сельской местности и изменение социально-экономической и возрастной структуры заболевших. Анализ показал, что миграционные потоки семей с детьми и старшее поколение перемещались из урбанизированных районов с высокой плотностью населения в сельские районы с меньшей населенностью, где шанс заразиться в ближайших окрестностях дома выше, чем в урбанизированных районах. Наоборот, поток молодых людей в возрасте до создания семьи, шел в обратном направлении, что соответствует почти полному отсутствию заболеваемости в этой возрастной категории. Более того, резиденты контактируют с клещами на протяжении всего года (а не только летом), что увеличивает количество случаев и растягивает сезонность. Наконец, тот факт, что большинство жителей, перебравшихся в сельскую местность, являются зажиточными, объясняет отмеченное ранее отсутствие больных клещевыми инфекциями с низким социальным статусом в Чехии [Zeman et al., 2010; Zeman, Venes, 2014].

В то же время указывается, что 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].

Э.И. Коренберг и Е.В. Юркова [1983, цит. по Коренберг и др., 2013] представили универсальную блок-модель взаимодействия факторов, определяющих степень эпидемического проявления природных очагов, которая показывает, что прямой линейной связи между каким-то одним из этих факторов и уровнем заболеваемости, как правило, быть не может (рис. 1.2.). Любой эпидемиологически грамотный анализ таких факторов должен основываться не только на многолетних данных, характеризующих изменение состояния абиотических и биотических показателей, но и на строго

обоснованных количественных показателях динамики интенсивности контактов населения с природными очагами.

Е. Lambin и соавт. [2010], опираясь на учение Е.Н. Павловского, выдвинули 10 положений, касающихся взаимоотношений между переносчиками заболеваний, животными-хозяевами, ландшафтом, в котором они обитают, и человеком.

1. Атрибуты ландшафта могут влиять на уровень трансмиссии инфекции. Распределение, плотность, поведение и популяционная динамика членистоногих переносчиков и их хозяев животных – всё частично регулируется особенностями ландшафта. Это подчеркивает необходимость масштабного ландшафтного анализа инфекций, имеющих много хозяев и переносчиков.



Рис. 1.2. Блок-модель эпидемического проявления природных очагов болезней человека (по Коренбергу и Юрковой, 1983).

2. Пространственные вариации риска заболевания зависят не только от наличия критического местообитания и его площади, но и от их пространственной конфигурации. Во-первых, наиболее сложные и фрагментированные ландшафты ассоциированы с экотонами (переходными участками между смежными экосистемами), которые увеличивают вероятность контакта между видами из различных

местообитаний. Известно, например, что в экотонах на границе леса и открытых ландшафтов наиболее высока плотность клещей [Васенин, 1986; Трухина, 1989; Zeimes et al, 2014]. Во-вторых, фрагментированные ландшафты дают преимущество фоновым видам и снижают биологическое разнообразие, в результате чего повышается риск заболеваемости людей [Ostfeld, Keesing, 2000; Allan et al., 2003; Ostfeld, 2009].

3. Риск заболевания зависит от наличия связей между местообитаниями переносчиков и хозяев. Близость мест обитаний переносчика и хозяина может и не представлять большого риска, если эти места не связаны между собой особенностями ландшафта, благоприятными для циркуляции тех и/или других.

4. В ландшафте реализуются специфические связи резервуарных хозяев и переносчиков, ассоциированных с мультихозяинными заболеваниями.

5. Для понимания экологических факторов, влияющих на пространственные вариации риска заболевания, необходимо принимать во внимание пути передачи патогена. Например, для передачи ВКЭ важным является совместное питание клещей на несистемно инфицированных хозяевах [Randolph et al., 1996; Labuda, Randolph, 1999]. В результате необходимости тесных взаимодействий между компетентными хозяевами и клещами, экологические условия пространственных вариаций риска КЭ достаточно ограничены и цикл передачи ВКЭ довольно хрупок (по сравнению, например, с боррелиозами, распространенность которых, при единстве вектора, гораздо шире) [Randolph, Šumilo, 2007].

6. Проявление и распространение инфекции в пространстве и времени контролируется различными факторами, действующими на многих уровнях. Возникновение болезни в конкретном регионе может быть связано с множеством макроуровневых изменений, таких как смена политического и экономического режима, что влияет на стратегию выживания людей и, следовательно, на их контакт с экосистемами [Randolf, 2008; Утенкова, Любезнова, 2011], быстрое преобразование естественной среды обитания и урбанизация. В некоторых случаях климатические изменения могут действовать синергистически с социально-экономическими изменениями, даже если магнитуа влияния климатических изменений достаточно спорна [Lafferty, 2009]. Макроэкономические и климатические условия создают благоприятный или неблагоприятный фон для развития патогена, хозяев и переносчиков.

7. Ландшафтные и метеорологические факторы контролируют не только возникновение, но также концентрацию и распространение риска инфицирования в пространстве, влияя, например, на частоту выхода людей в очаги.

8. Пространственные вариации риска заболевания зависят не только от атрибутов земной поверхности (*land cover*), но и от землепользования (*land use*) через возможность контакта человека с одной стороны и инфекции, переносимой животным-хозяином – с другой. *Land cover* определяется атрибутами земной поверхности и непосредственно тем, что находится на ней, включая биоту, почву, топографию, поверхностные и подземные воды и человеческие постройки. *Land use* определяется целями, которыми руководствуется человек при эксплуатации земной поверхности. Фокусировка на *land cover* полезна для понимания роли хозяев и переносчиков, концентрация внимания на *land use* выявляет места, используемые людьми для специфической активности в определенное время дня и года и частоту такого использования. Привлекательность разных мест для определенного вида деятельности зависит от их доступности и ценности для данного вида активности. Люди с низким уровнем доходов и образования чаще посещают лес с целью сбора дикоросов, в то время как люди с более высоким уровнем доходов и образования отправляются на природу отдыхать [Šumilo et al., 2008]. Инцидентность КЭ в сельских районах Латвии положительно коррелировала со сбором дикоросов и отрицательно – с путешествиями [Vanwambeke et al., 2010]. Социально-экономические группы представлены по странам и регионам в разных пропорциях, что важно принимать во внимание.

9. Форма землевладения (частная или государственная) влияет на связь между землепользованием и контактом человека с переносчиками. Землевладение может разрывать в пространстве и времени распространённость клещей и человеческую деятельность. В большинстве стран государственные леса более доступны для населения, чем частные. В то же время, менеджмент при частном землевладении может быть разным и оказывать разное влияние на численность клещей и их хозяев. Частное землевладение регулируется природоохранными законами, но игнорируется в ландшафтной эпидемиологии.

10. Ключевым фактором, контролирующим контакты с переносчиком и вероятность инфицирования, является поведение человека [Кнар, Avšič-Županc, 2015]. Люди могут принимать различные меры профилактики для снижения риска контакта с

переносчиком и патогенами. Показано, что случаи заболевания КЭ в странах Балтии ассоциировались с комплексом абиотических, биотических и человеческих факторов [Randolf, 2008]. Одна из важнейших задач ландшафтной эпидемиологии – принимать во внимание человеческое поведение.

Подытоживая, можно сказать, что пространственные вариации риска инфицирования контролируются тремя группами факторов: 1) цикл передачи возбудителя и биология хозяев и переносчиков; 2) биогеоценотические процессы на ландшафтном уровне, находящиеся под влиянием структуры и состава экосистемы, конфигурации и связности ландшафта, климата, взаимоотношений видов; 3) землепользование, поведение и мобильность человека, знания и понимание риска инфицирования, а также социально-экономические условия. Последней группе факторов в прежние годы уделялось меньше внимания, чем первым двум. Ландшафтная эпидемиология претендует на динамическую интеграцию всех этих факторов, делая акцент на их взаимодействии.

Все эти положения имеют большое значение для новых разработок в системе эпидемиологического надзора. Важна, например, географическая привязка сборов материала из природных очагов и мест заражения человека. Систематический отлов хозяев и переносчиков для серологических и других исследований должен быть целевым и проводиться в местах наибольшего риска заражения. В бюджете должна быть заложена возможность увеличения масштабов обследования природных очагов в периоды внезапных социально-экономических, экологических или климатических изменений, которые могут играть роль в росте заболеваемости. Данные по всем факторам, связанным с поведенческими рисками, должны систематически интегрироваться в системе санэпиднадзора. Большую помощь в этом может оказать использование геоинформационных систем (ГИС).

## 1.5. Использование инструментов ГИС в эпидемиологическом надзоре за природно-очаговыми инфекциями

При исследовании природно-очаговых инфекций особый интерес представляют два аспекта: пространственное распределение инфекций по территории и особенности

долговременной динамики их функционирования [Леонова, Борисовец, 1990]. Пространственный аспект находил отражение в создании карт распространения болезней и их переносчиков на отдельных территориях [Опыт создания..., 1974; Атлас: Иркутская область, 2004], но исследование процесса во времени было затруднительно. При широком распространении компьютеров стало возможно создание электронных карт, что приблизило к познанию динамики заболеваемости с одновременной пространственной привязкой [Леонова, Борисовец, 1990; 1991]. В последнее время во всем мире и, в частности, в России происходит внедрение информационных технологий и информационных услуг во все сферы человеческой деятельности. Информационные технологии содержат огромные массивы данных, которые можно обрабатывать оперативно. Эти технологии нашли широкое применение в анализе разнообразных данных о среде обитания и здоровье населения [Журкин, Шайтура, 2009], с их помощью можно реально повысить эффективность эпидемиологического надзора за природно-очаговыми болезнями. ГИС сочетают в себе методологию и традиции классической географии и картографии с возможностями аппарата прикладной математики, информатики и компьютерной техники. ГИС объединяет традиционные операции работы с базами данных, такими как запрос и статистический анализ (ретроспективный и проспективный), с преимуществами полноценной визуализации и географического (пространственного) анализа [Морозова, 2014].

Функционирующая ГИС состоит из пяти взаимосвязанных компонентов: аппаратные средства, программное обеспечение, данные, исполнители и методы. В России наибольшее распространение получил программный продукт ArcGIS компании ESRI [Данилов, 2005; Манин, 2012; Дубянский и др., 2014; Морозова, 2014]. Использование ГИС включает сбор информации, формирование электронных баз данных, послойное отображение баз данных на электронной карте административного субъекта (край, область, страна). Данные в системе могут быть изменены и дополнены. Основой могут быть любые тематические карты – общегеографические, экологические, природопользовательские. На эту основу можно наносить различную медицинскую информацию. ГИС помогает работать с данными, имеющими географическую привязку, показывать и оценивать факторы возникновения и распространения инфекционных и паразитарных болезней с последующим оперативным реагированием на изменения эпидемических проявлений социально-значимых инфекций [Морозова, 2014].

Использование ГИС в здравоохранении разных стран мира началось в 90-х годах XX в. С начала 2000-х были опубликованы работы по использованию инструментов ГИС и спутникового мониторинга заболеваемости лихорадкой Западного Нила [Leblond et al., 2007; Lian et al., 2007; Zou et al., 2007] и ГЛПС [Linard et al., 2007], распространенности хантавирусов [Wu et al., 2009], бешенства [Suzuki et al., 2007] и других природноочаговых инфекций [Peterson, 2008; Ahmed et al., 2009; Andreassen et al., 2012; Ratmanov et al., 2013; Данчинова и др., 2016]. Анализ с помощью ГИС природных очагов трансмиссивных клещевых инфекций в Европе показал, что размах колебаний численности иксодид больше зависит от климата и растительного покрова, чем от факторов, связанных с хозяевами, а риск заболевания клещевой инфекцией обычно связан не просто с плотностью переносчика, а с его сезонной популяционной динамикой [Randolph, 2000]. С помощью ГИС и методов пространственной статистики проанализировано более 13 тысяч случаев КЭ, имевших место в Чехии с 1971 по 2007. Анализ показал, что заболеваемость сильно варьировала как в пространстве, так и во времени. Несмотря на совокупный рост заболеваемости по всей стране, имелись расхождения локальных тенденций. Детальное исследование районов с самой высокой инцидентностью показало, что даже на уровне соседних территорий тренды заболеваемости неодинаковы. Показано, что географическая гетерогенность трендов заболеваемости не может удовлетворительно объясняться ни климатическими, ни социально-экономическими изменениями [Zeman et al., 2010]. В более поздней работе P. Zeman и S. Benes [2013] использовали геокодирование десятков тысяч случаев заболеваний КЭ и иксодовыми клещевыми боррелиозами, а также укусов животными для анализа риска заболевания инфекциями, переносимыми и не переносимыми клещами. Наибольший интерес для авторов представляла разница между заявленным местом жительства и заявленным местом инфицирования. Оказалось, что большинство встреч с клещами происходит не в лесу и не в местности, граничащей с лесом, а в рекреационных зонах на расстоянии, не превышающем 5 км от дома.

Одним из наиболее эффективных способов картографического представления медико-географической информации является атласное картографирование, сочетающее общенаучные и отраслевые подходы с геоинформационными технологиями. Атласы, созданные на основе ГИС-технологий могут использоваться для мониторинга и оценки

эпидемиологической ситуации по ряду заболеваний [Малхазова и др., 2014 а, б; Остапович, Худолеев, 2014; Солнцев, 2014].

Резюмируя можно сказать, что ГИС стали неотъемлемой частью исследований, проводимых в сфере эпиднадзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями. В настоящее время имеется опыт реального применения ГИС в эпиднадзоре и понимание перспективных направлений исследований.

\*\*\*

Проведенный анализ имеющихся в научной литературе сведений, касающихся эколого-эпидемиологических аспектов проблемы КЭ, демонстрирует непреходящую актуальность темы, вовлеченность в нее большого числа ученых разных направлений и глубокое ее исследование. Вместе с этим остается большой спектр слабо разработанных и нерешенных вопросов, большое внимание которым уделено в Заключении проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», принятое по итогам Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (г. Москва, 8 октября 2013 г.) [[http://poliomielit.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=69&Itemid=84](http://poliomielit.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=69&Itemid=84)]. В частности, обращено внимание на несовершенство методов мониторинга и выявления вируса в биоматериалах, что не позволяет адекватно прогнозировать эпидемиологическую ситуацию и определить современные границы распространения ВКЭ. Существующая система мониторинга эпидемиологической ситуации пока не привела к созданию информационной карты РФ и мира, отражающей риск заболевания КЭ, а уровень долгосрочного и краткосрочного прогнозирования пока еще далек от совершенства. Несмотря на накопленный большой объем информации в области взаимодействия иксодовый клещ – возбудитель, остается до конца неясной роль других отдельных видов иксодовых клещей, не являющихся основными переносчиками для ВКЭ, в поддержании очагов этой инфекции. Проблемная комиссия считает, что пристальное внимание следует уделить особенностям формирования очагов переносимых клещами инфекций в городских и пригородных биотопах крупных российских мегаполисов, роли различных видов иксодовых клещей в этих очагах и мониторингу их состояния в режиме реального времени. Эта работа должна быть подкреплена исследованием генетического разнообразия возбудителя КЭ – всех

выявляемых геновариантов ВКЭ. Необходимо проведение фундаментальных исследований в области молекулярной биологии, имеющих общебиологическое значение и являющихся основой для создания лечебно-профилактических препаратов.

По мере своих сил и возможностей, мы постарались данной работой внести вклад в решение части этих проблем.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материалы

#### 2.1.1. Полевой материал

Для исследования использовали полевой материал, собранный на нескольких ключевых участках Прибайкалья, выбранных с учетом эколого-эпидемиологических, климатогеографических и хозяйственных особенностей (см. Главу 3, рис. 3.1).

Основная часть полевого материала (иксодовых клещей и мелких млекопитающих) была собрана при непосредственном участии автора 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. В отдельные сезоны в сборе материала принимали участие студенты Иркутского государственного университета, проходившие производственную практику на базе института.

За исследуемый период 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 (см. Главу 4, табл. 4.1 и 4.5).

Проведено 55 учетов мелких млекопитающих, накоплено 1979 ловушко-суток, отловлен 271 зверёк – представители отрядов грызунов и насекомоядных (табл. 2.1). Для обследования на наличие предимагинальных стадий иксодовых клещей в холодный период года без учетов (январь-апрель 2013 и 2015 гг.) был отловлен 141 зверёк (табл. 2.2). Систематика млекопитающих приведена по В.Е. Соколову [Соколов, 1973, 1977, 1988]. Бурозубки до вида не определялись.

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.

Видовой состав и места отлова мелких млекопитающих в теплый период  
(2004-2015 гг.)

Вид	Место отлова			
	Иркутская область		Республика Бурятия	
	Иркутский район, Байкальский тракт	Слюдянский район	Баргузинский район	Прибайкальский район
Отряд Насекомоядные Insectivora				
Бурозубка <i>Sorex</i> sp.	55	5	2	2
Отряд Грызуны Rodentia. Семейство беличьи Sciuridae				
Бурундук <i>Tamias sibiricus</i>	0	0	2	0
Семейство хомяковых Cricetidae подсемейство полёвок Microtinae				
Лемминг лесной <i>Myopus schisticolor</i> Lilljeborg	1	0	0	0
Полёвка красно-серая <i>Clethrionomys rufocanus</i>	69	6	30	8
Полёвка красная <i>Cl. rutilus</i> Pallas	7	8	18	5
Полёвка-экономка <i>Microtus oeconomus</i> Pallas	30	0	0	0
Семейство мышинных Muridae подсемейство мышей Murinae				
Мышь восточноазиатская <i>Apodemus speciosus</i>	14	7	1	0
Мышь домовая <i>Mus musculus</i> Linnaeus	1	0	0	0
<b>Итого</b>	<b>177</b>	<b>26</b>	<b>53</b>	<b>15</b>

Кроме того, для сравнительного анализа в работе использованы результаты исследования материала, собранного при непосредственном участии автора в 1988-1992 гг. в природных очагах КЭ на территории Прибайкалья, а именно 22475 экз. квестирующих иксодовых клещей и 775 мелких млекопитающих. В эти годы автор работал в Институте эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН.

Видовой состав и места отлова мелких млекопитающих в холодный период (Иркутская область, 2013 и 2015 гг.)

Вид	Место сбора	
	Иркутский район	Заларинский район
Отряд насекомоядные Insectivora		
Бурозубка <i>Sorex</i> sp.	49	0
Семейство хомяковых Cricetidae подсемейство полёвок Microtinae		
Полёвка восточноевропейская <i>Microtus subarvalis</i> Meyer	13	4
Полёвка обыкновенная <i>M. arvalis</i> Pallas	8	0
Полёвка тёмная <i>M. agrestis</i> Linnaeus	6	0
Полёвка узкочерепная <i>M. gregalis</i> Pallas	2	1
Полёвка-экономка <i>M. oeconomus</i>	33	0
Полёвка красно-серая <i>Clethrionomys rufocanus</i>	1	0
Полёвка красная <i>Cl. rutilus</i>	12	4
Лемминг лесной <i>Myopus schisticolor</i> Lilljeborg	1	0
Семейство мышинных Muridae подсемейство мышей Murinae		
Мышь восточноазиатская <i>Apodemus speciosus</i>	0	1
Мышь-малютка <i>Micromys minutus</i> Pallas	6	0
<b>Итого</b>	<b>131</b>	<b>10</b>

### 2.1.2. 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.

### 2.1.3. 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.

## 2.1.4. 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.

## 2.1.5. Материалы по заболеваемости клещевым энцефалитом

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

## 2.2. Методы исследований

### 2.2.1. Зоолого-паразитологические методы

Все виды полевого материала были собраны в теплый период года – с конца апреля по начало сентября (кроме 141 экз. мелких млекопитающих для контроля заклещевлённости, отловленных с января по апрель).

Клещей собирали на движущегося учетчика и стандартный флаг из фланелевой ткани 60x100 см [Таёжный клещ..., 1985], переносили во влажный бинт шириной 10 см, который закручивали по ходу прохождения маршрута. В конце маршрута в бинт укладывали этикетку с обозначением даты, номера учета, времени его прохождения и фамилии сборщика. В экспедиционных условиях клещей сохраняли в холщовых мешочках в термоконтейнерах с хладагентом. В лаборатории до исследования – в морозильной камере при – 20 °С. Учет численности производили в экземплярах на флаго-час.

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.

Мелких млекопитающих отлавливали давилками Геро, расставленными в линейки от 25 до 100 штук с интервалом между ловушками 5 м. Отловленных зверьков очесывали с целью сбора эктопаразитов, руководствуясь МУ 3.1.3012-12 [Сбор, учет и подготовка..., 2012]. Собранных паразитов этикетировали и фиксировали в 70 % этаноле в пластиковых пробирках (отдельной для каждого зверька). Животных взвешивали, измеряли, определяли вид, пол, возраст, генеративное состояние. На каждого зверька заводили карточку с занесением всех полученных данных. В экспедиционных условиях материал (головной мозг) отбирали в соответствии с МУ 3.1.1029-01 [Отлов, учет и прогноз..., 2001] и до доставки в лабораторию хранили его в пластиковой пробирке в жидком азоте. В лаборатории до исследования – в низкотемпературном холодильнике при – 60 °С.

### 2.2.2. Серологические методы

Материал от членистоногих и млекопитающих исследовали индивидуально, без объединения в пулы, приготавливая 10 % суспензии на физиологическом растворе с добавлением антибиотиков (гентамицин или канамицин 100-200 мкг/мл). Суспензии центрифугировали при 1,5 тыс. об/мин (клещевые) или 3 тыс. об/мин (мозговые) в течение 10 мин, надосадочную жидкость использовали для исследования.

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.

Учет результатов проводили визуально и с помощью иммуноферментного анализатора IMARK BioRAD при длине волны 450 нм. Пробу считали положительной, если отношение величины ее экстинкции к величине экстинкции нормального контроля было больше или равно 2,1. Результаты меньше 2,1, но отличающиеся визуально от нормального контроля, принимали за сомнительные [Воллер и др., 1977] и вместе с положительными брали в дальнейшее исследование.

### 2.2.3. Вирусологические методы

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]. Зараженные клетки инкубировали при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. Результаты учитывали на 3-4 сутки по наличию ЦПЭ с помощью инвертированного микроскопа DIAVERT. Положительными контролями служили музейные штаммы ВКЭ, отрицательными – незараженные клетки. При наличии в зараженных лунках цитопатогенного эффекта (ЦПЭ), культуральную жидкость отсасывали и контролировали на наличие АГ ВКЭ в ИФА. Если ЦПЭ был небольшим (один-два креста), делали еще один пассаж на клетках. Дальнейшую работу с изолятами проводили на лабораторных мышах.

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<sup>-3</sup>-10<sup>-9</sup>, 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 ЛД<sub>50</sub>/мл).

#### 2.2.4. Молекулярно-генетические методы

Данный раздел работы 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.

Положительные по результатам ИФА суспензии клещей и мозга мелких млекопитающих в 2012-2015 гг. верифицировали в ОТ-ПЦР на термоциклере C1000™ Bio-Rad CFX96™ (США), используя Набор реагентов «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophillum*, *E. chaffeensis* / *E. muris-FL*» ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва. Выделение вирусной РНК из суспензий проводили с помощью набора «АмплиПрайм® РИБО-преп» ООО «НекстБио», Москва. Обратную транскрипцию проводили при помощи набора реагентов «РЕВЕРТА-L-100» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Генотипирование штаммов и изолятов ВКЭ. ПЦР-продукт гена E получали с помощью набора реагентов ПЦР-РВ («Синтол», Москва) и праймеров [Adelshin et al., 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 ABI Prism BigDye Terminator v.1.1 Cycle Sequencing Kit на приборе Genetic Analyzer 3500 xL (Applied Biosystems). Анализ и выравнивание нуклеотидной последовательности проводили в программе BioEdit v. 7.0.5.3 [Hall, 1999]. Филогенетическое NJ-дерево построено с помощью программы MEGA 5 [Tamura et al., 2011].

#### 2.2.5. Методы электронного картографирования

Координаты мест сбора материала с 2008 г. определяли с помощью GPS-приемника (спутникового навигатора) GPSMAP 76CSx в системе глобального позиционирования.

Все карты по местам сбора материала, изоляции штаммов и случаев заболеваний КЭ созданы с помощью программного продукта ArcGIS 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA).

### 2.2.6. Методы статистической обработки материала

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; Глотов и др., 1982]. Расчеты проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2007.

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

Циркуляция ВКЭ на территории Прибайкалья осуществляется в природных очагах, характеризующихся разнообразием ландшафтно-экологических и биоценологических условий (климат, ландшафт, видовой состав и численность прокормителей и переносчиков), а также степенью их антропогенной трансформации [Трухина, 1989].

Очаги КЭ в Иркутской области расположены в пределах четырех ландшафтов – лесостепных и степных межгорных впадин, межгорных котловин, тайги равнин и плато, горной тайги, в пределах высот, незначительно превышающих уровни днищ котловин и плато. Данные очаги отличаются прерывистым, мозаичным распределением. Своеобразие их пространственной и биоценологической структуры связано с чрезвычайной пестротой характера распределения ландшафтов. В связи с интенсивным освоением региона в последние годы многие естественные ландшафты претерпели значительные изменения вплоть до полной деструкции, возникло множество вариантов вторичных ландшафтов, в пределах которых стало возможным существование антропогенных очагов [Инфекции, передаваемые..., 2011].

Природные очаги КЭ распространены практически на всей территории Республики Бурятия, которая представляет собой преимущественно горную страну с небольшим количеством равнинных участков, расположенных на высоте 500-700 м н. у. м. Обширные межгорные котловины сочетаются с высокими труднодоступными горами и широкими плоскогорьями. Климат в различных ландшафтных зонах распределяется от холодного до умеренного с достаточным (в степных – с недостаточным) увлажнением. Фауна природных очагов КЭ на территории Республики Бурятия характеризуется определенным набором биоценологических группировок, свойственных таёжному, подтаежному, лесостепному и степному ландшафтам [Инфекции, передаваемые..., 2011].

При районировании ареала КЭ прибайкальские очаги отнесены к Среднесибирско-Забайкальской группе очаговых регионов [Коренберг, Ковалевский, 1981; Коренберг и др., 2013]. В соответствии с топологической характеристикой очагов И.И. Богданова и Ф.Ф. Бусыгина [1991] здесь преобладают персулькатусные лесные

очаги, преимущественно монодоминантные. Гораздо меньшее значение и ограниченное распространение имеют смешанные очаги с участием *H. concinna* и клещей рода *Dermacentor*. По Б.В. Вершинскому [1984] в палеогеографическом отношении это молодой участок нозоареала с антропогенным (плейстоцен-голоценовым) возрастом компонентов очага. В связи с тем, что становление очагов происходило под влиянием нарастающего иссушения и похолодания климата, современная распространенность *I. persulcatus* – основного переносчика ВКЭ – отражает его тяготение к ландшафтам, лучше обеспеченным влагой.

Климат Иркутской области и западной части Республики Бурятия всюду резко континентальный. Континентальность климата проявляется в резких колебаниях температур в течение суток и в сравнительно небольшом количестве осадков, выпадающих, главным образом, в июле и августе [Климатические параметры..., 1979]. Климатические условия различных частей региона неодинаковы. Это объясняется значительной протяженностью территории с севера на юг и ее разнообразным рельефом. В северных частях региона продолжительность зимнего периода, т.е. периода с температурой 0 °С и ниже, составляет от 188 до 199 дней. Это на две-три недели больше, чем на юге (юго-восточное побережье Байкала). Между северной, южной и центральной частями региона существует значительная разница в распределении осадков. Склоны Хамар-Дабана, обращенные в сторону северо-западных ветров, получают в год до 800-1400 мм осадков, а лесостепные районы Онотской возвышенности (Усть-Ордынский Бурятский округ) – до 270-320 мм [Справочник по климату..., 1968]. Лето в северных и лесостепных районах бывает жарким и часто засушливым. На побережье Байкала лето прохладное: среднемесячная температура июля на 7-8 градусов ниже, чем в Иркутске, северных и центральных лесостепных районах. На берегу Байкала реже бывают летние заморозки, которые в северных районах часто приводят к резкому уменьшению численности клещей. К этому же результату приводит засуха и слишком суровые малоснежные зимы.

Природные комплексы юга Восточной Сибири испытывают воздействие человека на протяжении длительного времени, берущего свой отсчет с раннего палеолита. Однако начало интенсивному антропогенному вмешательству было положено с момента прихода русского населения во второй половине XVII в. В результате длительной истории изучаемый регион становится одним из центров аграрно-

индустриального освоения, что явилось причиной значительной антропогенной преобразованности геосистем. Ухудшаются микроклиматические условия и условия существования биотических компонентов среды; активизируются неблагоприятные геоморфологические процессы; изменяются физико-химические свойства почвенного покрова, поверхностных и подземных вод; возрастает риск возникновения пожаров; уничтожается растительный покров, а вслед за ним места обитания животных; происходит смена темнохвойных лесов светлохвойными, светлохвойных – мелколиственными. Наибольшему антропогенному прессу подвержены геосистемы пойменно-террасных территорий, пологих склонов и плоских участков водоразделов, где сконцентрированы города, поселки, туристические базы, садовые участки. Эти объекты связывают железные и автомобильные дороги [Атутова, 2013].

Для постоянного наблюдения нами было выбрано несколько участков, различающихся по ландшафтно-климатическим условиям, частоте заражения людей КЭ и характеру антропогенной трансформации. 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. Къцигировка, Турская и п. Большие Коты Иркутского района, с. Моты и ст. Подкаменная Шелеховского района Иркутской области, п-ов Святой Нос Баргузинского района и окр. с. Горячинск Прибайкальского района Республики Бурятия (рис. 3.1, табл. 3.1).

**Пригородная зона Иркутска** характеризуется наиболее высокой в Иркутской области заболеваемостью (подробно – см. Главу 7), преобладанием рекреационного, а в недавнем прошлом – лесохозяйственного типа освоения. Практически каждый природный комплекс был когда-то нарушен. Это привело к ландшафтному разнообразию, проявляющемуся в сочетании природных комплексов, находящихся на различных стадиях лесовосстановления – от устойчиво длительно-производных до коренных. По схеме природного районирования [Предбайкалье и Забайкалье..., 1965] исследуемые участки расположены, в основном на территории Иркутско-Черемховской лесостепной котловины. Преобладающими ландшафтами в пригородах Иркутска вдоль Байкальского, Голоустненского и Мельничного трактов являются мнимокоренные

долинные травяных и травяно-моховых болот с елью, кедром и лиственницей, а также равнинные и днищ котловин бруснично-разнотравные с кустарниковым подлеском [Атлас..., 2004; Ландшафты..., 1977]. Антропогенно измененные геосистемы представлены сосново-березовыми разнотравными, сосново-осиновыми с участием березы разнотравными и пойменно-долинными березовыми с участием ели травяно-осоковыми группами биогеоценозов. Значительные площади заняты послепожарными и послевырубочными сосновыми с примесью березы травяно-злаковыми и лиственничными разнотравными группами биогеоценозов [Атутова, 2013].

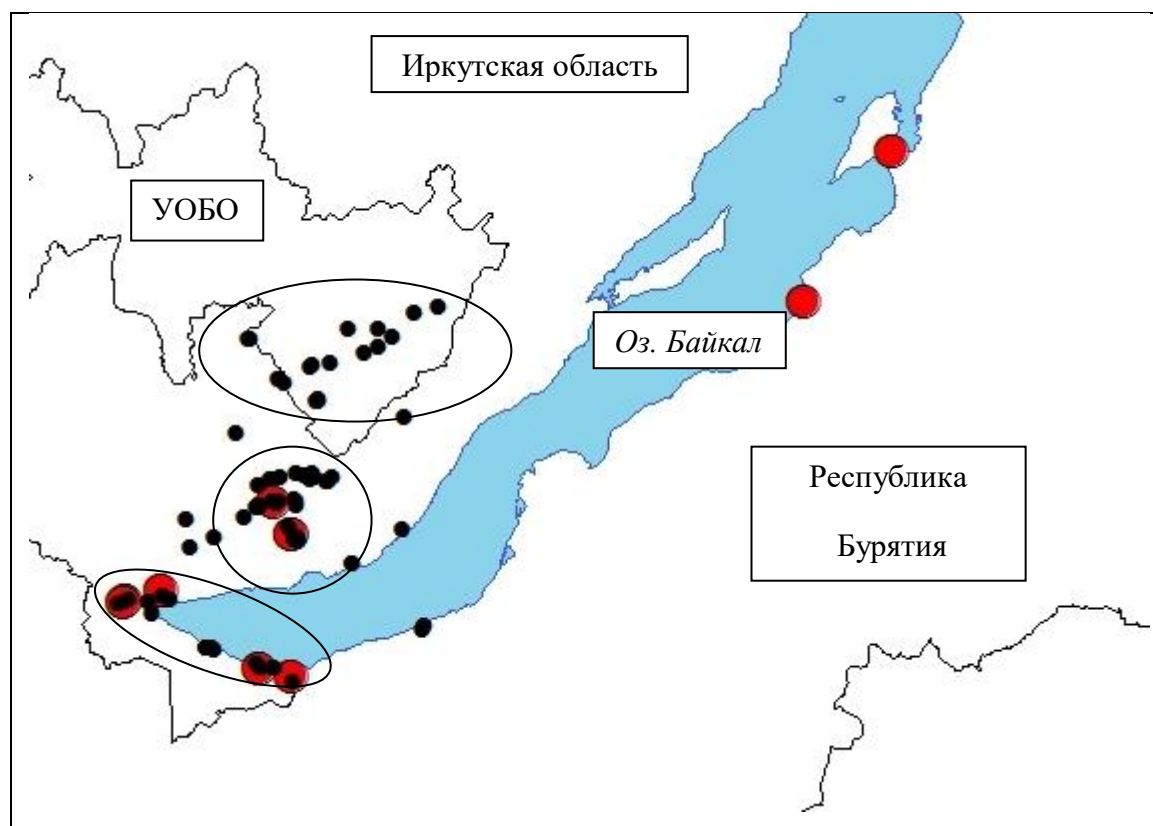


Рис. 3.1. Места сбора материала. Красными кружками обозначены места отлова мелких млекопитающих, черными – места сбора клещей.

Таблица 3.1

Основные географические координаты мест сбора полевого материала

№ п/п	Местность	Координаты
Иркутская область, Иркутский район, Александровский тракт		
1	Окр. с. Урик	52°27'28"с.ш., 104°14'14"в.д.
Иркутский район, Байкальский тракт		
2	10 км, экоцентр «Байкал»	52°14'12"с.ш., 104°23'56"в.д.

3	23 км, рядом с детским санаторием «Елочка»	52°09'59"с.ш., 104°29'56"в.д.
4	25 км, просека ЛЭП	52°09'32"с.ш., 104°31'53"в.д.
5	30 км, просека ЛЭП	52°03'37"с.ш., 104°36'44"в.д.
6	43 км, рядом с санаторием «Электра»	52°00'17"с.ш., 104°38'58"в.д.
Продолжение таблицы 3.1		
7	47 км, лесная дорога	52°00'18"с.ш., 104°40'29"в.д.
Иркутский район		
8	Окр. п. Большие Коты	51°54'09"с.ш., 105°03'59"в.д.
Иркутский район, Голоустненский тракт		
9	Окр. с. Пивовариха	52°16'20" с.ш.;104°27'10" в.д.
10	28 км, свалка	52°15'59"с.ш., 104°45'57"в.д.
11	38 км, р. Солонянка	52°15'22"с.ш., 104°52'22"в.д.
12	Окр. с. Большое Голоустное	52°02'57"с.ш., 105°24'16"в.д.
Иркутский район, Качугский тракт		
13	Окр. д. Турская	52°32'10"с.ш., 105°25'39"в.д.
14	Окр. д. Кыцигировка	52°43'51"с.ш., 104°32'46"в.д.
Шелеховский район, Култукский тракт		
15	Окр. с. Моты	52°05'22"с.ш., 103°53'57"в.д.
16	Лес в районе о. п. «Орлёнок»	52°00'33"с.ш., 104°05'26"в.д.
17	Окр. ст. Подкаменная	51°57'51"с.ш., 103°55'22"в.д.
Иркутский район, Мельничный (Новогрудининский) тракт		
18	Окр. д. Новогрудино	52°09'18"с.ш., 104°24'12"в.д.
19	Окр. садоводства «Мечта»	52°08'46"с.ш., 104°24'08"в.д.
20	Окр. садоводства «Жарки-2»	52°06'с.ш., 104°18'в.д.
Слюдянский район		
21	Окр. п. Ангасолка	51°45'18"с.ш., 103°44'06"в.д.
22	Окр. п. Култук	51°43'14"с.ш., 103°41'44"в.д.
23	Окр. г. Слюдянка, р. Талая	51°40'56"с.ш., 103°40'10"в.д.
24	Окр. д. Быстрая	51°43'83"с.ш., 103°28'99"в.д.
25	Р. Утулик	51°32'12"с.ш., 104°02'33"в.д.
26	Р. Бабха	51°31'56"с.ш., 104°05'40"в.д.
27	Р. Хара-Мурин	51°27'59"с.ш., 104°23'24"в.д.
28	Тёплые озёра	51°23'45"с.ш., 104°38'43"в.д.
Усть-Ордынский Бурятский округ, Баяндаевский район		
29	Окр. д. Бохолдой	52°58'41"с.ш., 105°30'08"в.д.
30	Окр. д. Загатуй	52°52'42"с.ш., 105°21'08"в.д.
31	Окр. д. Тургеневка	53°00'28"с.ш. 105°41'05"в.д.
32	Окр. д. Хатар-Хадай	52°50'20"с.ш., 105°14'56"в.д.
33	Окр. д. Хиней	52°52'00"с.ш., 104°19'15"в.д.
Усть-Ордынский Бурятский округ, Эхирит-Булагатский район		
34	Окр. д. Бозой	52°54'48"с.ш., 104°51'05"в.д.
35	Окр. д. Еловка	52°35'97"с.ш., 104°49'17"в.д.
36	Окр. с. Олой	52°54'21"с.ш., 105°02'32"в.д.
37	Окр. п. Усть-Орда	52°46'07"с.ш., 104°54'03"в.д.
38	Окр. д. Шохтой	52°48'29"с.ш., 105°08'27"в.д.
Республика Бурятия		

39	Кабанский район, р. Мишиха	51°37'с.ш., 105°33'в.д.
40	Баргузинский район, Баргузинский залив	53°36'56"с.ш.;108°59'14"в.д.
41	Прибайкальский район, окр. с. Горячинска	52°59'26"с.ш.;108°18'10"в.д.

Байкальский и Голоустненский тракты соединяют г. Иркутск с оз. Байкал и 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 (см. Главу 7). В иксодофауне преобладает *I. persulcatus*, клещи рода *Haemaphysalis* встречаются единично, луговые и остепненные станции заселяют клещи рода *Dermacentor*. Численность таёжного клеща здесь постоянно высокая, в периоды максимальной активности – более 100 экз. на флаго-час (см. Главу 4).

Многолетние наблюдения проводили на трёх стационарных участках, расположенных вдоль 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 очагов 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. Эхирит-Булагатский и Баяндаевский районы УОБО расположены на Лено-Ангарском южнотаёжном плато [Предбайкалье и Забайкалье..., 1965]. Естественные состояния представлены североазиатскими гольцовыми и таежными, а также североазиатскими и центральноазиатскими степными геосистемами с огромным разнообразием биогеоценозов. Среди таежных имеются ландшафты: долинные ерников;

склоновые с участием сосны разнотравные; днищ котловин (с лиственницей сибирской и примесью сосны) разнотравные; долинные травяных и травяно-моховых болот с елью, кедром и лиственницей; склоновые травяные с подлеском из рододендрона даурского остепненные и др. [Атлас..., 2004; Ландшафты..., 1977]. Многие участки значительно нарушены хозяйственной деятельностью человека. Преобладающий тип освоения – агрохозяйственный (до 95 % степных участков относятся к антропогенно-измененным и антропогенно-нарушенным). Прилегающие таежные участки также сильно трансформированы в результате лесохозяйственной деятельности и пожаров. На стыках ландшафтов здесь можно встретить одновременно иксодовых клещей трех родов – *Ixodes*, *Haemaphysalis* и *Dermacentor*. Такое разнообразие населения иксодовых клещей приводит к существованию сочетанных очагов инфекций с разными переносчиками, а именно – КЭ и клещевого риккетсиоза. Численность таёжного клеща невелика – до 10-15 экз. на ф/ч на пике активности. Районы характеризуются ежегодной, но не очень высокой заболеваемостью КЭ.

**Слюдянский район** занимает южное побережье Байкала и часть акватории. В связи с особенностями рельефа (хребет Хамар-Дабан, предгорья Восточного Саяна) территория в целом слабо преобразована человеком. Наиболее освоенная береговая зона протянулась на 150 км. Заболеваемость КЭ регистрируется ежегодно, но не слишком высока в связи с небольшой плотностью населения. Район располагается в зоне южно- и среднетаёжных гольцовых гор Прибайкалья [Предбайкалье и Забайкалье..., 1965]. Горный характер рельефа, варьирование климатических условий, разнообразие биоты обусловили сложную, с высокой степенью контрастности, ландшафтную структуру района. На границе с Кабанским районом Республики Бурятия по р. Снежной представлены долинные елово-пихтовые крупнотравные и предгорных возвышенностей кедрово-пихтовые чернично-травяно-моховые с высокотравьем группы фаций. Вдоль побережья Байкала от устья р. Хара-Мурин до р. Безымянной преобладают склоновые кедрово-пихтовые чернично-травяно-зеленомошные, а также равнинные и днищ котловин елово-кедровые с лиственницей, реже пихтой кустарничково-зеленомошные биогеоценозы. В окрестностях Слюдянки и Култука – склоновые сосново-лиственничные бруснично-разнотравные, склоновые пихтово-кедровые чернично-травяно-зеленомошные, местами с баданом, а также равнинные и днищ котловин бруснично-разнотравные с кустарниковым подлеском. Вдоль участка Кругобайкальской

железной дороги от Култука до порта Байкал чаще всего встречаются склоновые травяные с кустарниковым подлеском ландшафты [Атлас..., 2004; Ландшафты..., 1977]. Участок Тункинской долины, относящийся к Слюдянскому району, по схеме природного районирования [Предбайкалье и Забайкалье..., 1965] относится к Восточно-Саянским таёжным и гольцовым горам. Естественные состояния Тункинской котловины представлены подгорными таежными и подгорными и межгорных понижений подтаёжными классами фаций. В межгорных понижениях развиты степные геосистемы, представленные в большинстве своем кобрезиево-злаковыми степями. Большая часть подгорных и межгорных понижений в результате преобразования занята антропогенно-нарушенными склоновыми группами фаций с лиственнично-березовыми и березовыми лесами [Атутова, 2013]. 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 800 и более мм осадков в год) и большей теплообеспеченностью. В иксодофауне абсолютно доминирует таёжный клещ, его численность на отдельных участках достигает 140 экз на ф/ч.

Таким образом, исследования проводились на территории, ограниченной  $51^{\circ}24'$  –  $53^{\circ}36'$  с. ш. по широте и  $103^{\circ}28'$  –  $108^{\circ}59'$  в. д. по долготе, отличающейся многообразием естественных, нарушенных и преобразованных человеком биогеоценозов. Выбранные ключевые участки достаточно разнообразны по климату, рельефу, структуре биоценозов и уровню хозяйственного освоения, что дает основания считать корректными результаты их сравнительного изучения.

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

Наиболее важными показателями для оценки эпизоотического состояния и потенциальной опасности природных очагов КЭ считаются численность клещей и их вирусофорность (процент зараженных особей) [Коренберг, 1981; Коротков и др., 2006; Коренберг и др., 2013]. Изучение этих показателей многими исследователями на протяжении нескольких десятков лет не даёт однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи между ними. Одни считают, что колебания зараженности клещей вирусом КЭ слабо связаны с изменением их численности [Ковалевский и др., 1988], другие находят отрицательную зависимость между обилием клещей и их вирусофорностью [Бахвалова и др., 2011]. Третьи полагают, что численность клещей и уровень их зараженности отражают только текущую ситуацию в очаге и представляют собой очень ограниченную прогностическую ценность [Moshkin et al., 2009]. Рассмотрим изменения численности переносчиков ВКЭ и их зараженности вирусом в Прибайкалье.

### 4.1. Видовой состав иксодовых клещей на ключевых участках и особенности пространственного распределения

#### *Ixodes persulcatus* P. Sch.

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, 2006; 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 нами на флаг с растительности за 11 лет, отражены в таблице 4.1.

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. При сходном среднем уровне численности клещей популяции имеют и сходный характер ее распределения (в пространстве или времени), который может быть выражен гистограммой, отражающей относительную частоту (в процентах) показателей обилия этих членистоногих [Коренберг, 1979]. В пессимальных для клещей условиях число таких типов невелико. Наибольшее разнообразие типов пространственной структуры популяций (не менее 7) должно быть характерно для регионов, где численность клещей доходит до максимально возможного уровня [Коренберг и др., 2013]. На рис. 4.1 представлены вариационные ряды показателей обилия (на ф/ч) имаго *I. persulcatus*, отражающие характер распределения их населения на ключевых участках.

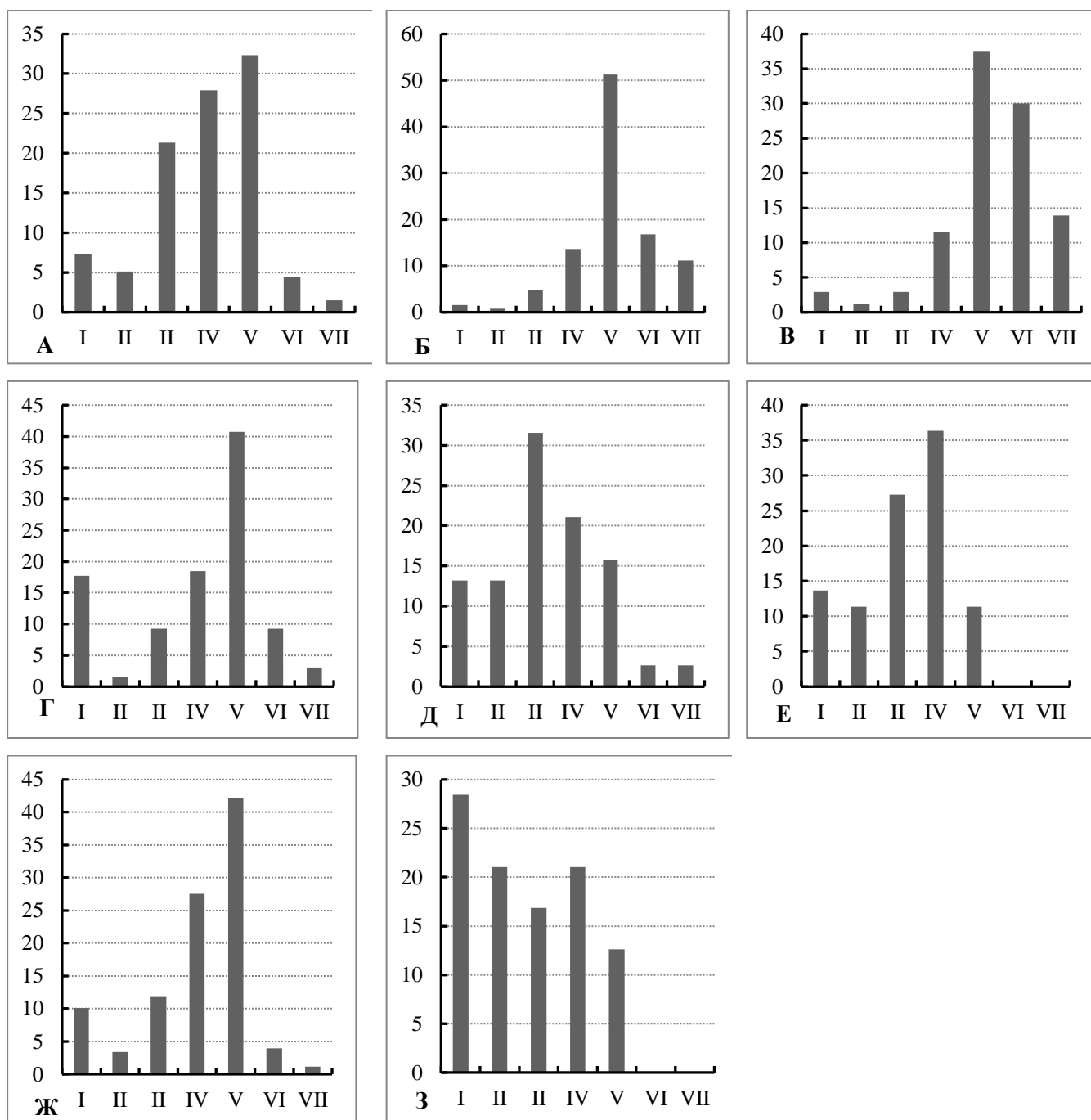


Рис. 4.1. Вариационные ряды показателей обилия (на ф/ч) имаго *I. persulcatus* на ключевых участках: А, Б и В – 23, 43 и 47 км Байкальского тракта, Г – Голоустненский тракт, Д – Большие Коты, Е – Мельничный тракт, Ж – Слюдянский район, З – Качугский тракт и УОБО. По оси абсцисс – классы численности клещей: I – клещи отсутствуют, II – 1-2, III – 3-7, IV – 8-19, V – 20-59, VI – 60-99, VII – 100 и более. По оси ординат – доля учетов (в %) с данной численностью.

Очевидно, что ключевые участки различаются между собой по характеру пространственного распределения клещей с наименьшим его разнообразием на обследованных локациях Качугского тракта и УОБО, где около трети всех учетов –

«нулевые», более 20 таёжных клещей на ф/ч встречается немного чаще, чем на 10 % учетов. На Мельничном тракте участков с высокой численностью тоже немного, но членистоногие встречаются на 86 % учётов. Очень редки «пустые» учеты на 43 и 47 км Байкальского тракта, там же самая большая доля учётов с максимальной численностью. Сравнение распределений частот показателей обилия на всех ключевых участках по критерию хи-квадрат выявило высокую степень их неоднородности. Значение  $\chi^2$  составило 374,1 ( $df = 42$ ,  $P < 0,001$ ).

#### 4.2. Разработка способа адекватной оценки обилия таёжного клеща в условиях Прибайкалья

На сегодняшний день существует два основных способа 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]. Разные исследователи отдают предпочтение тому или иному способу в зависимости от целей своей работы, и это различие 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 он, в зависимости от особенностей проведения учетных работ, составил 0,5 (при движении учетчика не в строго определенном направлении и измерении пройденного расстояния по количеству шагов) и 1,3 (при заранее фиксированном расстоянии, преодолеваемом учетчиком по трансекту, или размеченному маршруту). Поскольку условия подтаежных лесов юга Восточной Сибири отличаются от европейских, соотношения показателей численности таежного клеща здесь могут быть другими, в связи с чем мы сравнили данные, полученные разными способами при учетных работах в Прибайкалье и вычислили переводные коэффициенты.

В 2005 г. на ключевых участках Байкальского тракта было заложено 8 линейных маршрутов по 250 м каждый: 4 маршрута на 47 км (маршруты №№ 1, 2, 3 и 4) и по 2 – на 43 (маршруты №№ 5 и 6) и 23 км (маршруты №№ 7 и 8). Для представления о характере распределения уровней обилия клещей при обоих способах учета была

проведена группировка данных по всему полученному массиву с классовым интервалом 25 (рис. 4.2). Оказалось, что распределение численности членистоногих обладает положительной асимметрией и явно не соответствует нормальному.

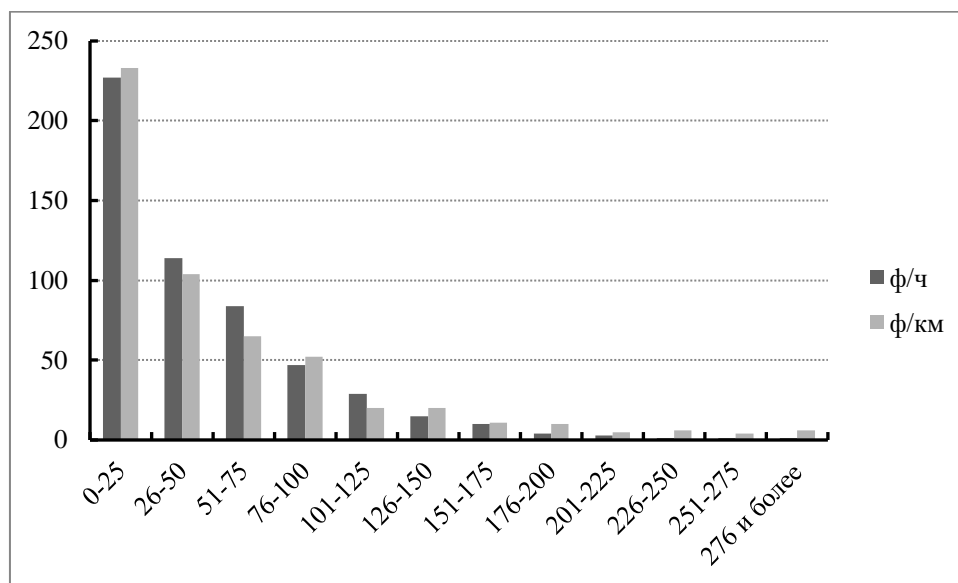


Рис. 4.2. Распределение уровней обилия таёжного клеща при разных способах учета на исследованных маршрутах. По оси абсцисс – количество учетов, по оси ординат – число клещей на единицу учета.

Вероятно, на результат учета могут влиять индивидуальные особенности учетчиков: скорость прохождения ими маршрута, сбора клещей с флага при высокой их численности и т. д. Н.Н. Лебедева и Э.И. Коренберг [1974] отметили, что при обилии членистоногих, характерном для района их работы (от нуля до 20 особей на ф/ч), зависимости между уровнем численности клещей и средним расстоянием, которое проходят учетчики в течение 1 ч, не наблюдается.

В нашей работе для корректного сравнения результатов учета обилия клещей, прежде всего, было рассмотрено влияние на скорость прохождения маршрутов фактора «учетчик», вызванное тем, что в сборе материала принимали участие разные исследователи. Большинство учетов (77,7 %) были проведены одними и теми же учетчиками. Мы сравнили скорости прохождения ими 250-метровых маршрутных отрезков. Среднее время прохождения 250-м отрезков тремя учетчиками оказалось равным  $15,2 \pm 0,42$  ( $n=130$ ),  $16,1 \pm 0,90$  ( $n=53$ ), и  $15,7 \pm 0,33$  ( $n=206$ ) минут. При попарном сравнении этих величин, различия между ними статистически незначимы. Значение  $t$  между первым и вторым учетчиками составило 0,37, между первым и третьим – 0,38, между вторым и третьим – 0,33 (во всех случаях  $P > 0,05$ ). Такие результаты позволяют

нам объединить данные, полученные разными учетчиками, в одну выборку. Вместе с тем, время прохождения 250-метрового отрезка на разных маршрутах было неодинаковым, что зависело от особенностей данного маршрута. Среднее время прохождения маршрутов (мин) составило: № 1 –  $14,9 \pm 0,59$ ; № 2 –  $15,7 \pm 0,76$ ; № 3 –  $16,2 \pm 0,47$ ; № 4 –  $16,5 \pm 0,57$ ; № 5 –  $19,5 \pm 0,56$ ; № 6 –  $19,7 \pm 0,48$ ; № 7 –  $11,3 \pm 0,43$ ; № 8 –  $11,5 \pm 0,57$ . Больше всего времени уходило на маршруты 5 и 6, проложенные по просеке ЛЭП, густо заросшей осиновым и сосновым подростом с примесью кустарника. Меньше всего времени затрачивалось на прохождение маршрутов 7 и 8 (две стороны используемой слабозаросшей лесной дороги), где регистрировались самые низкие уровни обилия клещей (табл. 4.2).

В условиях, при которых проводили свою работу Н.Н. Лебедева и Э.И. Коренберг [1974] численность клещей, в основном, не превышала 20 особей на ф/ч. В наших учетах численность колебалась от нуля до 394 особей на ф/ч, но в подавляющем большинстве случаев не превышала 125. Мы разделили показатели обилия на три группы: низкие (0-25 экз. на ф/ч или ф/км), средние (26-125) и высокие (126 и более).

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

Таблица 4.2

Частота встречаемости значений численности клещей на флаго-час и флаго-километр на разных учетных маршрутах

Классы	Маршруты							
	1-2		3-4		5-6		7-8	
	ф/ч	ф/км	ф/ч	ф/км	ф/ч	ф/км	ф/ч	ф/км
0-25	42	45	41	40	28	25	117	120
26-50	29	29	45	44	32	20	9	9
51-75	29	19	28	26	22	21	4	1
76-100	16	21	15	12	15	22	0	0
101-125	14	8	5	5	10	7	0	0
126-150	7	5	5	7	3	8	0	0
151-175	5	5	3	2	2	4	0	0
176-200	1	3	1	4	2	3	0	0
201-225	0	1	2	3	1	1	0	0
226-250	0	3	1	3	0	0	0	0
251-275	0	2	0	0	1	2	0	0
276 и >	1	3	0	0	0	3	0	0
Всего учетов на маршруте	144	144	146	146	116	116	130	130

прохождения каждого маршрута с количеством собранных на нем клещей тремя основными учетчиками. Среднее время (мин) прохождения 250-метрового отрезка при низкой численности клещей составило  $13,0 \pm 0,35$ , при средней –  $17,1 \pm 0,29$  и при высокой –  $20,0 \pm 1,16$ . 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. Прделав эту несложную операцию для всей выборки, мы увидели, 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. При обоих способах расчета показателей обилия иксодид, преобладали низкая и средняя численность, что было характерно для всех мест сбора (табл. 4.2) и сезонов (месяц, декада) (табл. 4.3). Следует отметить, что в разных местах и в разные сезоны сбора частота встречаемости отдельных классов обилия неодинакова, но эти закономерности являются предметом отдельного исследования. Обращает на себя внимание факт, что в трех градациях уровней численности встречаемость учетов, выраженных в разных единицах (ф/ч или ф/км), имеет свои особенности, и это наглядно видно на рис. 4.2. Частота встречаемости учетов с низкой численностью составила  $42,5 \pm 2,14$  % на ф/ч и  $42,9 \pm 2,14$  % на ф/км, со средней –  $50,9 \pm 2,16$  % и  $45,5 \pm 2,16$  % и с высокой –  $6,5 \pm 1,07$  % и  $11,6 \pm 1,38$  % соответственно.

Таким образом, при низкой численности клещей эти частоты одинаковы, при средней численности относительное количество учетов в единицах на ф/ч несколько выше, чем на ф/км ( $P > 0,05$ ), тогда как при высоком обилии тенденция противоположна и разница существенна ( $P < 0,01$ ). Исходя из вышеизложенного, мы сочли целесообразным рассчитать величину переводных коэффициентов для каждой градации обилия.

Исключив «нулевые» учеты, мы получили значения отношения численности клещей на 1 ф/км к таковой на 1 ф/ч и обратно для каждого отдельного прохождения 250-м отрезка. В целом по выборке значения колебались с наибольшим разбросом в

группе низкой численности. Лимиты для градации численности «низкая» равны 0,60-3,75 (ф/ч к ф/км) и 0,27-1,67 (ф/км к ф/ч); «средняя» – 0,35-2,14 (ф/ч к ф/км) и 0,47-1,73 (ф/км к ф/ч); «высокая» – 0,43-1,36 (ф/ч к ф/км) и 0,73-2,33 (ф/км к ф/ч). 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  $1,20 \pm 0,03$  (ф/ч к ф/км) и  $0,88 \pm 0,02$  (ф/км к ф/ч); при средней  $-0,96 \pm 0,02$  (ф/ч к ф/км) и  $1,06 \pm 0,02$  (ф/км к ф/ч); при высокой –  $0,78 \pm 0,04$  (ф/ч к ф/км) и  $1,38 \pm 0,07$  (ф/км к ф/ч).

Таблица 4.3

Частота встречаемости значений численности клещей  
на флаго-час и флаго-километр по декадам

Классы	Месяц, декада								
	апрель	май			июнь			июль	
	3	1	2	3	1	2	3	1	2
	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км	ф/ч / ф/км
0-25	26 / 27	24 / 26	27 / 26	24 / 26	26 / 25	35 / 39	39 / 39	18 / 17	6 / 5
26-50	9 / 9	15 / 13	23 / 18	19 / 14	16 / 17	22 / 16	12 / 13	1 / 2	0 / 1
51-75	5 / 5	9 / 7	16 / 15	19 / 16	7 / 4	19 / 15	6 / 5	2 / 0	0 / 0
76-100	2 / 1	9 / 6	5 / 13	12 / 15	12 / 8	6 / 10	2 / 2	1 / 3	0 / 0
101-125	0 / 0	6 / 5	5 / 2	11 / 4	4 / 8	3 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0
126-150	0 / 0	0 / 6	3 / 2	7 / 3	2 / 4	3 / 4	0 / 0	0 / 0	0 / 0
151-175	0 / 0	0 / 0	1 / 2	6 / 4	2 / 2	0 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0
176-200	0 / 0	1 / 0	0 / 1	0 / 6	1 / 1	2 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0
201-225	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 2	1 / 1	2 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0
226-250	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 2	1 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
251-275	0 / 0	0 / 0	1 / 2	0 / 1	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0
276 и >	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0 / 5	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Всего учетов за декаду	42	64	81	98	73	92	59	22	6

Таким образом, в условиях подтаёжных лесов юга Восточной Сибири для получения значения численности таёжного клеща, выраженного во ф/км, из имеющегося показателя во ф/ч нужно, при уровне обилия от одного до 25, число клещей, отловленных за 1 ф/ч умножить на 0,88; при обилии от 26 до 125 – на 1,06; при обилии от 126 и выше – на 1,38. При переводе величин численности из ф/км во ф/ч,

следует количество особей, снятых с флага при прохождении 1 км, умножить, соответственно уровню обилия, на 1,20; 0,96 или 0,78.

Наше исследование показало, что учеты обилия клещей, проводимые в единицу времени (ф/ч) и на единицу длины проходимого участка (ф/км) отличаются между собой, особенно при крайних значениях численности. Исследователю, при анализе материала, необходимо обращать внимание на способ учета численности, примененный в конкретном случае, и использовать соответствующие переводные коэффициенты. Если учеты проводятся в единицу времени, кратную 15 мин, переводные коэффициенты не требуются.

Некоторые исследователи [Таёжный клещ..., 1985; Якименко и др., 2013] считают нецелесообразным принимать за единицу учета количество особей, собранных за усреднённый час из-за различий в скорости движения учетчиков в разных местообитаниях и разном уровне численности клещей, но эти проблемы решаются применением переводных коэффициентов. В нашем исследовании все учеты клещей для удобства работы проводились в единицу времени (экз. на ф/ч).

#### 4.3. Многолетняя и сезонная динамика численности таёжного клеща в различных ландшафтно-экологических условиях

В условиях Прибайкалья численность таёжного клеща отличается большой неоднородностью в пространстве. В зависимости от типа ландшафта и рельефа она колеблется (в пик активности) от 10 до 50 особей/км в Восточно-Саянском и Лено-Ангарском регионах, в Верхнеприангарском регионе численность клещей примерно в 1,5 раза выше [Данчинова и др., 1989]. Даже при благоприятных экологических условиях (температурный и влажностный оптимум) *I. persulcatus* на учетных площадках распределен крайне неравномерно. При наличии «пятен» повышенной численности преобладают «пустые» квадраты, доля которых может достигать 40 % [Коротков, 2009].

Основную роль в обеспечении жизненного цикла иксодовых клещей играет поведение взрослых особей. Многоступенчатая реакция поиска хозяина, свойственная всем иксодовым клещам, включает целенаправленное перемещение в район, где встреча с ним наиболее оптимальна. Доказана также высокая чувствительность клещей к запаху человека с расстояний, измеряемых метрами [Романенко, 2007]. По данным литературы

[Пухова и др., 1991; Данчинова, 2006] и нашим многолетним наблюдениям [Мельникова, 1994; Ботвинкин и др., 1996] голодные имаго таёжного клеща концентрируются на лесных тропах, дорогах и просеках, где их количество на 1-2 порядка выше, чем в окружающем лесу. Поскольку именно в таких местах контакт человека с клещом наиболее вероятен и риск встречи с зараженным переносчиком особенно высок, мы целенаправленно проводили учёты членистоногих в основном вдоль подобных линейных коммуникаций с контрольными замерами по лесным массивам.

Ежегодно каждую декаду с конца апреля по начало июля сбор и учёты численности клещей проводились на трёх стационарных участках Байкальского тракта: 23, 43 и 47 км. На других участках вдоль этой трассы (10, 25, 26 и 30 км) учёты проводили эпизодически в связи с невозможностью их выполнения на обычных местах (низовые пожары, сопровождающиеся выгоранием лесной подстилки) или для выборочных контрольных замеров. На прочих ключевых участках учёты и сборы проводились по мере возможности во время командировок или однодневных выездов в сезон активности членистоногих.

В классических руководствах [Таёжный клещ..., 1985] наилучшим показателем годовой оценки признана сумма ежедекадных показателей обилия клещей за весь сезон их активности: этот показатель отражает запас активных голодных имаго клещей в природе. При однократных рекогносцировочных обследованиях, когда расчет суммарного обилия невозможен, пользуются иным показателем – средним обилием клещей на 1 км маршрута в период высокого их обилия (вторая половина мая – первая половина июня). В реальных условиях ежедекадные наблюдения по разным причинам не всегда возможны, а период высокого обилия клещей зависит от погодных условий конкретного года. Поэтому для оценки многолетней динамики популяций таёжного клеща мы пользовались средним показателем по данному участку за определенный сезон по следующей формуле:

$$\text{Численность (ф/ч)} = n \times 60 / t,$$

где  $n$  – суммарное количество клещей,  $t$  – время (мин), затраченное на учёты.

Обилие *I. persulcatus* на ключевых участках было различным (табл. 4.4).

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 [Мельникова, 1994; 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.

Рассмотрим годовые и сезонные различия в численности клещей на примере Байкальского тракта как места наибольшего их обилия и самых регулярных наблюдений.

Таблица 4.4

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

Участок	Лет наблюдений	Показатели обилия		
		минимум (> 0)	максимум	среднеголетний
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

На рис. 4.3 показана динамика численности клещей на ключевых участках Байкальского тракта, рассчитанная разными способами, характер которой в основном совпадает.

По литературным данным в многолетней динамике обилия клеща наблюдаются малые (3-4 летние), средние (6-7-летние) и большие (10-12-летние) циклы колебаний [Коротков, 1998; 2009; Данчинова, 2006; Коренберг и др., 2013; Якименко и др., 2013]. Краткосрочные циклы в динамике численности переносчика и напряженности эпидемического процесса возникают в результате сопряженности этих процессов с динамикой численности основных прокормителей неполовозрелых фаз развития таёжного клеща. Наблюдаемые фазовые смещения при этом таковы, что позволяют

избегать резонанса взаимодействующих систем. Такие взаимоотношения экологически выгодны и ограничивают пределы колебания численности *I. persulcatus*. Долговременные циклы позволяют составить общее представление о направлении предстоящих изменений численности клещей на ближайшие годы [Коротков, 2009].

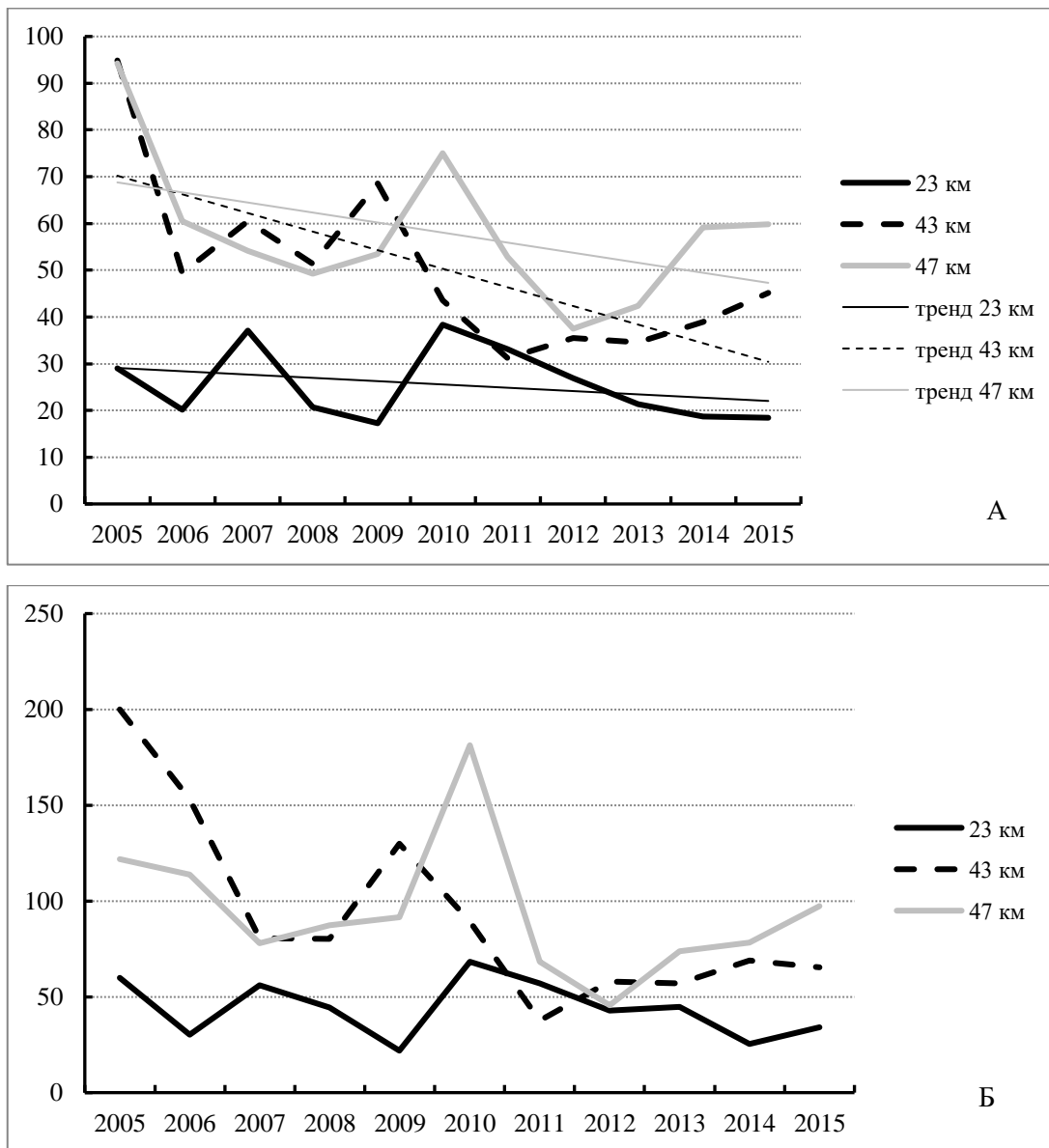


Рис. 4.3. Динамика численности таёжного клеща на ключевых участках в течение 11 лет. А – среднесезонная численность. Б – численность в период высокого обилия. По оси ординат – численность (экз. на ф/ч), по оси абсцисс – годы наблюдений.

Гемипопуляция имаго в данном регионе может состоять из клещей с абсолютным возрастом 3-5 и более лет, но основу её составляют 3- и 4-летние особи. С другой стороны, клещи одного абсолютного возраста могут находиться на разных фазах развития: 3- и 4-летние особи, например, могут здесь быть нимфами или имаго. [Коренберг и др., 2013]. Гипотетическая сезонная гемипопуляция голодных имаго в

темнохвойных лесах низкогорий Восточно-Саянского хребта состоит из  $34,5 \pm 4,5$ ,  $50,1 \pm 1,3$ ,  $13,2 \pm 4,0$  и  $2,2$  % особей, прошедших трех-, четырех-, пяти- и шестилетний цикл развития. Средняя продолжительность поколения –  $3,8 \pm 0,10$  года [Коротков, 2009, 2014]. Разновозрастность популяции имаго может быть одним из факторов многолетних изменений её численности.

На ближайшем к городу участке (23 км) с многолетним сильным антропогенным прессом, численность таежных клещей почти во все годы наблюдений достоверно ниже, чем на 43 и 47 км (среднемноголетние 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.

Популяция *I. persulcatus* на 43 км характеризуется разнообразием обилия клещей на отдельных маршрутах и самыми высокими показателями абсолютной численности на учетах (до  $272,0$  экз. на ф/ч). Клещей много даже на открытых обочинах дорог и просеках в часы низкой их активности при температуре воздуха выше  $25$  °С. В какой-то мере это может объясняться большим количеством прокормителей имаго – как диких (копытных и зайцев), так и домашних (собак и кошек) животных на данной территории. Выше всего численность клещей в местах свалок подроста, образованных в результате чисток просеки ЛЭП. Завалы эти не убираются годами и заселяются мелкими млекопитающими – прокормителями предимагинальных стадий (см. Главу 5).

Популяция таёжного клеща на 47 км Байкальского тракта имеет стабильно высокую численность, незначительно различающуюся от маршрута к маршруту. Минимальное обилие клещей на этом участке имело место в 2012 г. ( $37,5$  экз. на ф/ч), что превышало максимум на 23 км (2007 г.:  $37,1$  экз. на ф/ч).

Среднемноголетние значения численности таёжного клеща на участках 43 и 47 км Байкальского тракта не имеют статистически достоверных различий ( $P > 0,05$ ). Максимум среднемноголетней 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. 4.3), 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:  $b = -1,00 \pm 0,605$ ,  $df = 116$ ,  $t = 1,65$ ,  $P > 0,05$ .

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 среднемноголетний 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  $df = \infty$ ). В независимом исследовании [Вержущкий, Вержущкая, 2015] проведенное за три последовательных года (2012-2014 гг.) картирование плотности *I. persulcatus* в лесных массивах, прилегающих к Байкальскому тракту, показало наличие там, как минимум, трех группировок клещей популяционного ранга. Максимальная плотность регистрировалась на 22-24, 42-46, 54-58 и 62-63 км. Авторы предполагают значительные различия данных группировок по многим показателям.

Сезонные изменения численности подчиняются другим закономерностям. Продолжительность активности и динамика сезонной численности взрослых голодных клещей зависит от соотношения режимов их активации и скорости гибели. Пик численности взрослых *I. persulcatus* почти повсеместно наблюдается в последней декаде мая – первой декаде июня. Вместе с тем в одном и том же лесном массиве сроки начала и окончания периода активности в разные годы не одинаковы и зависят от погодных условий конкретного года [Коренберг и др., 2013].

По многолетним наблюдениям сотрудников Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск) первые пострадавшие от «укусов» клещей обращаются в период с 6 по 29 марта, последние – с 11 октября по 10 ноября [Хаснатинов и др., 2012]. Анализ заболеваемости КЭ в г. Иркутске (см. Главу 7) показывает, что с 1995 по 2015 г. самое раннее нападение клеща, приведшего к заболеванию человека КЭ, было 28.03.1997 г., самое позднее – 10.09.2010 г.

Массовая активация перезимовавших имаго и выплывших из перезимовавших нимф начинается в Прибайкалье в конце апреля – начале мая, когда среднесуточная температура устойчиво превышает 5 °С. Исходя из этого, сезонные ежелекандные наблюдения мы начинали в последней декаде апреля. Среднемноголетний

сезонный ход численности *I. persulcatus* на ключевых участках Байкальского тракта показан на рис. 4.4.

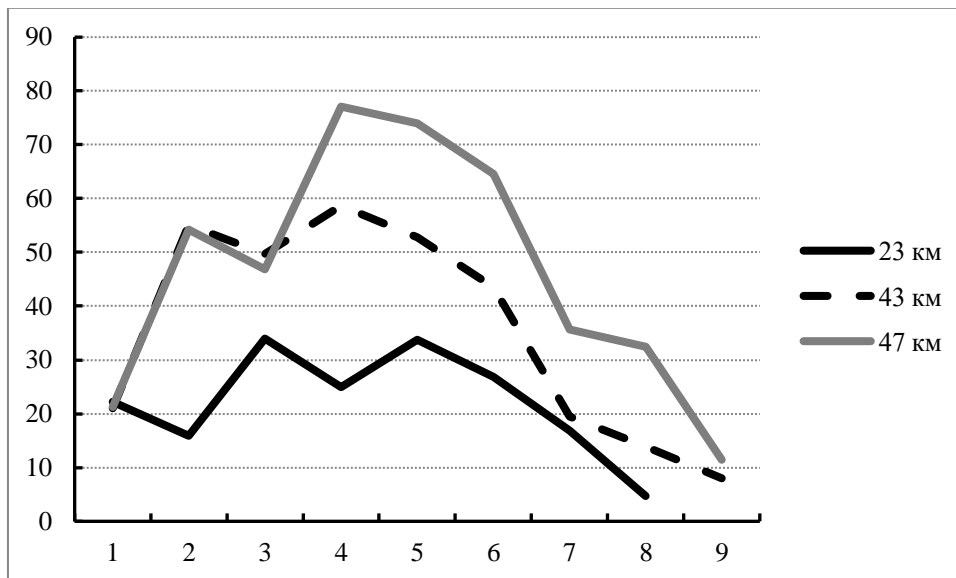


Рис. 4.4. Сезонная динамика численности *I. persulcatus* на Байкальском тракте. По оси абсцисс – кодировки декад, начиная с 3 декады апреля, по оси ординат – численность на ф/ч.

Обилие клещей в самом начале сезона на всех обследуемых участках примерно одинаково. К концу мая – началу июня на 43 и 47 км она увеличивается в несколько раз, достигая своего пикового значения, во второй декаде июня начинает резко снижаться, падая почти до нуля в начале июля. На 23 км сезонный рост численности не столь интенсивен, в конце июня клещи на этом участке уже практически не встречаются.

Сезонные пики численности варьировали как по годам, так и по участкам (табл. 4.4). 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 (за исключением 2014 г., когда пик численности имел место в первой декаде мая). 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 ( $54,8 \pm 2,82$  %;  $P < 0,01$ ) (рис. 4.5).

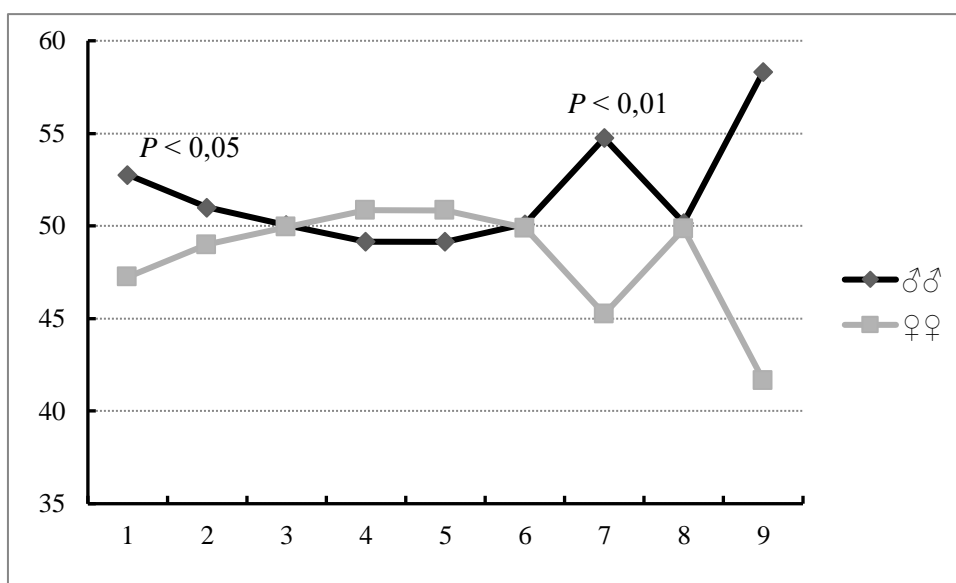


Рис. 4.5. Сезонная активность самцов и самок таёжного клеща. По оси абсцисс – кодировка декад, начиная с 3 декады апреля, по оси ординат – доля в сборах (%).

Как следствие, фазу сезонной активности клещей можно определить не только по общепринятым фенологическим явлениям (цветение черёмухи в начале периода массовой активности и зацветание иван-чая и шиповника при её окончании) [Таежный клещ, 1985; Вершинина и др., 1991], но и по соотношению самцов и самок непосредственно в процессе учетов на той или иной территории.

Таблица 4.4

Подекадная численность (ф/ч) таёжного клеща на ключевых участках Байкальского тракта в разные годы

Участок	Месяц	Декада	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
23 км	апрель	3	7,0	-	-	-	<b>21,9</b>	-	<b>54,1</b>	-	1,5	22,9	26,7	
		май	1	-	10,0	-	4,7	18,7	<b>52,0</b>	3,6	-	10,0	<b>25,5</b>	8,1
			2	39,5	-	31,7	-	11,4	43,1	42,3	31,3	<b>44,8</b>	10,2	25,9
	июнь	3	19,2	16,7	<b>56,0</b>	17,0	16,6	30,3	37,6	13,0	28,4	19,5	16,8	
		1	26,8	-	-	20,8	12,0	<b>68,3</b>	<b>57,2</b>	26,8	22,5	-	<b>34,1</b>	
		2	-	<b>30,2</b>	4,8	<b>44,5</b>	18,5	24,4	14,4	<b>42,8</b>	20,8	11,4	4,0	
	июль	3	<b>60,0</b>	-	-	-	4,4	4,5	-	10,4	9,0	5,2	4,3	
		1	5,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	43 км	апрель	3	-	-	-	-	-	26,3	28,7	-	11,1	-	-
май			1	66,0	-	-	56,0	78,9	52,4	-	-	36,9	55,1	60,0
			2	113,2	28,8	<b>80,7</b>	31,3	39,5	33,0	27,6	<b>58,1</b>	<b>57,0</b>	38,4	60,9
июнь		3	<b>147,0</b>	42,8	61,0	<b>80,4</b>	<b>130,0</b>	49,0	<b>37,6</b>	23,4	51,3	<b>68,8</b>	<b>65,4</b>	
		1	-	<b>153,2</b>	-	60,4	20,0	<b>89,2</b>	31,1	28,5	48,7	42,9	32,4	
		2	-	72,8	23,1	60,6	65,14	53,9	19,8	39,0	37,0	20,6	12,0	
июль		3	-	-	-	-	43,5	11,1	28,8	5,2	20,0	7,9	44,0	
		1	30,0	-	-	-	6,0	-	-	-	17,5	-	1,8	
		2	-	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
47 км		апрель	3	-	-	-	-	-	15,5	43,6	-	10,3	-	-
	май		1	-	-	-	16,5	55,7	53,3	-	-	56,6	<b>78,3</b>	65,4
			2	-	21,7	73,7	33,7	52,3	72,8	54,9	44,9	41,5	55,6	92,2
	июнь	3	<b>121,8</b>	97,6	<b>78,0</b>	51,5	<b>91,5</b>	71,2	56,5	<b>45,6</b>	<b>73,8</b>	67,0	<b>97,5</b>	
		1	91,4	-	-	<b>87,4</b>	42,1	<b>181,3</b>	43,7	21,5	61,6	-	-	
		2	-	<b>113,7</b>	19,1	48,8	73,1	139,1	<b>68,2</b>	44,2	44,7	61,3	33,1	
	июль	3	-	-	-	-	48,5	24,5	52,2	7,2	27,4	30,0	15,0	
		1	62,2	-	-	-	9,0	-	-	-	33,9	-	1,7	
		2	-	11,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Примечание. Пиковые показатели численности за сезон выделены полужирным шрифтом.

#### 4.4. Вирусофорность иксодовых клещей и её вариативность в пространстве и времени

Знания о зараженности клещей вирусом клещевого энцефалита в природных популяциях очень важны для понимания эпидемиологии этого заболевания и для стратегии иммунопрофилактики [Süss et al., 2002]. Для анализа закономерностей эпизоотического процесса принципиальное значение имеет вариабельность двух групп признаков: а) степени вирулентности возбудителя по отношению к основному носителю (носителям); б) способности возбудителя сохраняться в организме специфического переносчика, размножаться в нем, передаваться по ходу его метаморфоза, а также реципиенту [Коренберг и др., 2013, С. 28]. Эти группы признаков связаны между собой, поскольку уровень вирусофорности – в значительной степени функция возраста и активности клещей [Алексеев, 1993].

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; Мельникова, 1994; Подоплекина и др., 1999; Козлова, 2008].

Спонтанная зараженность клещей вирусом КЭ в Прибайкалье, как показали результаты наших исследований в начале 90-х годов прошлого века, колебалась по годам и участкам от 1,0 до 4,5 %, в среднем составив 1,8 % [Мельникова, 1994; Данчинова и др., 1996; Мельникова и др., 1997].

Результаты исследования на вирусофорность клещей из природных очагов КЭ Прибайкалья за последнее десятилетие показаны в таблице 4.5. Места положительных находок обозначены на рис. 4.6.

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 ( $97,2 \pm 0,12$  %). В 2013-2015 гг. для сравнения выявляемости маркеров ВКЭ разными методами рандомная выборка клещей со всех ключевых участков была исследована методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени (табл. 4.6). Сравнение с результатами ИФА (табл. 4.5) показало, что результаты ИФА и ОТ-ПЦР соизмеримы, и различия статистически недостоверны по всем исследованным участкам, кроме Слюдянского района ( $P < 0,01$ ).

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]. Сравним результаты наших исследований 1989-1993 гг. и настоящего времени (табл. 4.7). Они сопоставимы, поскольку проводились, за небольшим исключением, одним исследователем на одной и той же территории.

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].

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>Dermacentor silvarum</i>	35	0	0
Байкальский тракт	<i>Ixodes persulcatus</i>	12877	207*	1,6±0,11
	<i>Dermacentor spp.</i>	1	0	0
	<i>Haemaphysalis concinna</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>Dermacentor spp.</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>Dermacentor spp.</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>Dermacentor spp.</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.

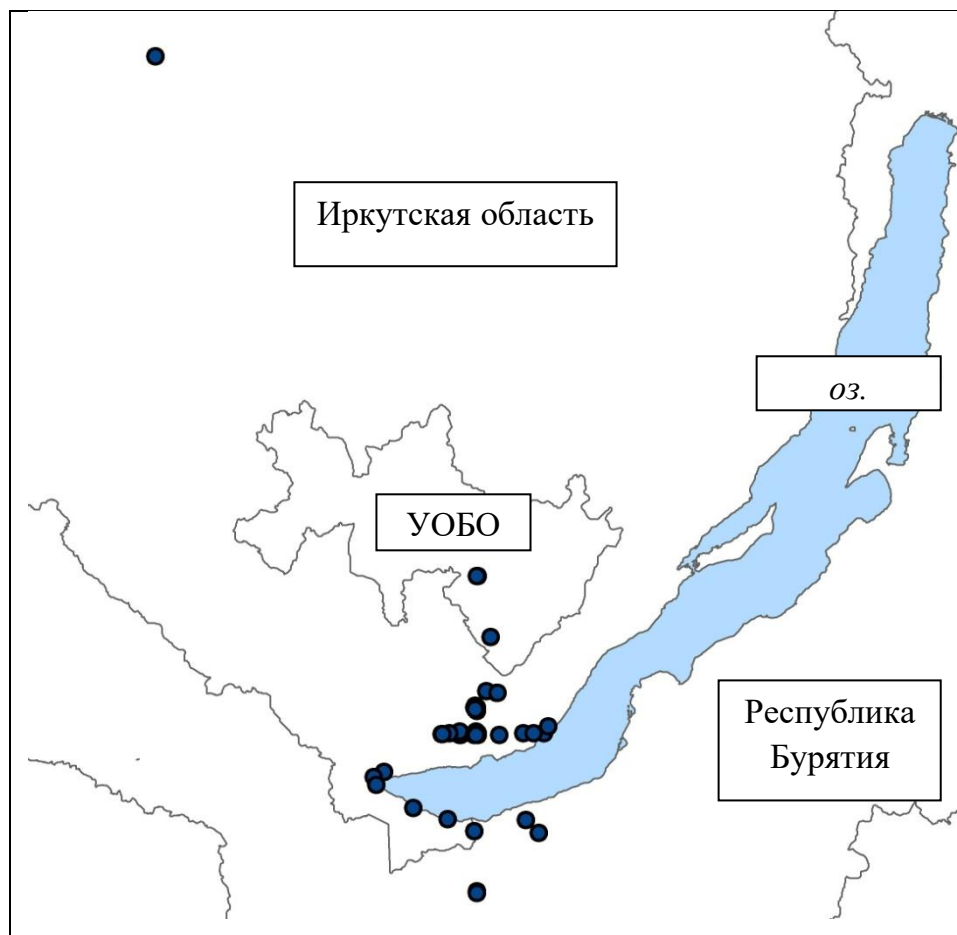


Рис. 4.6. Места находок клещей, содержащих АГ ВКЭ (2006-2015 гг.).

Таблица 4.6

Результаты выборочного исследования голодных имаго на наличие РНК ВКЭ

Место сбора	Вид клеща	Количество исследованных	Из них положительных	Вирусофорность (%±m)
Байкальский тракт	<i>I. persulcatus</i>	279	4	1,4±0,71
Голоустненский тракт	<i>I. persulcatus</i>	97	2	2,1±1,44
Мельничный тракт	<i>I. persulcatus</i>	64	1	1,6±1,55
УОБО	<i>I. persulcatus</i>	55	2	3,6±2,52
	<i>H. concinna</i>	47	2	4,3±2,94
Слюдянский район	<i>I. persulcatus</i>	97	6	6,2±2,45
Всего		639	17	2,7±0,63

Таблица 4.7

Вирусифорность 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	Вирусифорность (%±m)	Исследовано клещей / из них положительных	Вирусифорность (%±m)
Северные районы Иркутской 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

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 вирусифорность 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 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  $1,0 \pm 0,32$  %, на 43 и 47 км –  $0,86 \pm 0,17$  и  $0,97 \pm 0,26$  % 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).

Ежегодная интенсивная циркуляция вируса происходит в основном в «пятнах» со стабильно высокой численностью клещей, как правило, значительно превышающей их обилие в природном очаге в целом [Коренберг и др., 2013]. Ранее нами показано [Мельникова, 1994; Ботвинкин и др., 1996], что распределение зараженных ВКЭ клещей вдоль линейного учетного маршрута значительно отличается от нормального и близко к распределению Пуассона. Это согласуется с данными об отрицательном биномиальном распределении зараженных клещей на учетных площадках [Korenberg et al., 1992]. На 41 из 110 ( $37,2 \pm 4,61$  %) учётов по Байкальскому тракту, на которых были выявлены клещи

с АГ ВКЭ, встречалось от 2 до 8 зараженных членистоногих одновременно. Доля инфицированных клещей на отдельных участках, прилегающих к 43 км, достигала 29,6 %, и АГ ВКЭ в членистоногих выявлялся ежегодно. Вероятно, именно эти участки и представляют собой ядра природного очага.

В течение 2006-2015 гг. максимум находок зараженных ВКЭ клещей на Байкальском тракте пришелся на 2007 г. ( $2,6 \pm 0,52$  %), минимум – на 2008 г. ( $0,8 \pm 0,25$  %). Представленные данные показывают, что доля клещей, содержащих АГ ВКЭ, существенно варьировала по годам и по участкам. Периодичность этих изменений во времени имела свой паттерн на каждом из обследуемых участков и происходила независимо от численности клещей в данной локации и с большей частотой (рис. 4.7). В среднем за исследуемый период на ключевых участках Байкальского тракта вирусофорность таёжного клеща не претерпела существенных изменений (рис. 4.7).

На протяжении сезона доля зараженных клещей тоже варьирует. Г.А. Данчинова [2006] отмечает, что инфицированность клещей ВКЭ максимальна в начале эпидемического сезона, затем достоверно снижается. Э.И. Коренберг с соавт. [1988] считают, что степень инфицированности свежеективировавшихся взрослых *I. persulcatus* в разные периоды весенне-летнего сезона примерно одинакова. Меньшая зараженность клещей, отмечаемая во второй половине лета, по всей видимости, связана с потерей вируса давно активировавшимися и длительно живущими особями соответствующего физиологического возраста [Коренберг и др., 2013]. А.Н. Алексеев [2007] полагает, что число особей с высокими титрами ВКЭ возрастает к концу сезона (июль) из-за изменения их физиологического состояния под влиянием высокой температуры. По нашим данным, представленным на рис. 4.8, видно, что максимум клещей с АГ ВКЭ на каждом из участков приходится на разное время и не везде совпадает с пиковой активностью клещей. Это свидетельствует о том, что изменение доли зараженных имаго в течение сезона активности на разных участках не имеет общей закономерности.

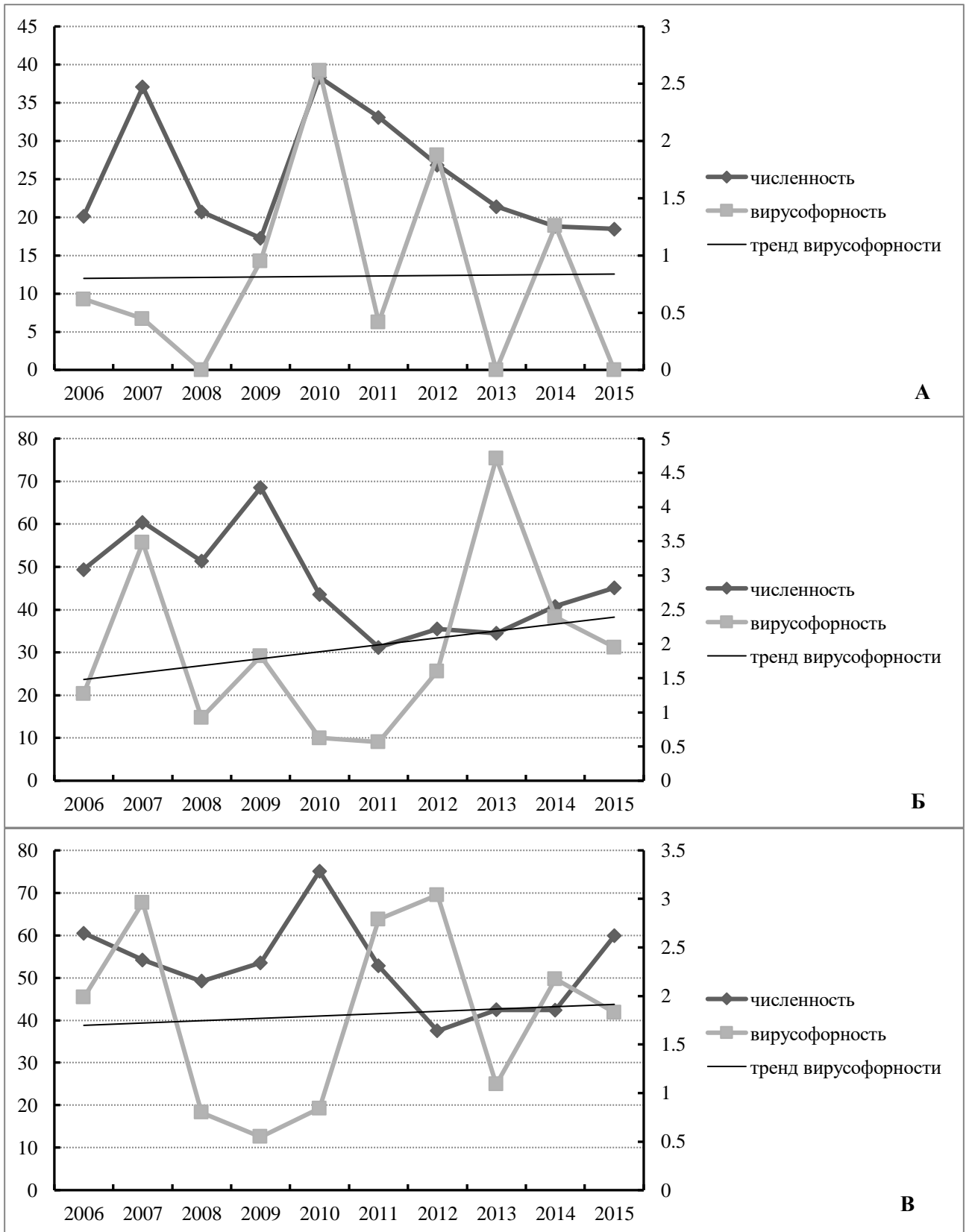


Рис. 4.7. Динамика вирусофорности и численности таёжного клеща на Байкальском тракте по годам. А – 23 км, Б – 43 км, В – 47 км. По оси абсцисс – годы наблюдений, по оси ординат слева – численность (ф/ч), справа – вирусофорность (%).

В среднем по многолетним данным в окрестностях Байкальского тракта вирусофорность на протяжении сезона колебалась от  $1,3 \pm 0,28$  до  $2,2 \pm 0,33$  %, с максимумами во 1-2 декадах мая и 3 декаде июня (рис. 4.9). В клещах, собранных в 1-2 декадах июля, АГ вируса обнаружить не удалось ( $n=179$ ). Сезонная динамика находок клещей с АГ ВКЭ в целом совпадала с динамикой численности (рис. 4.9).

Известно, что ВКЭ впрыскивается хозяину в первые секунды присасывания клеща. Кроме того, слюнные железы самцов иксодовых клещей обладают большими адьювантными свойствами в отношении ВКЭ [Алексеев, 1993]. При этом самцы способны к многократному повторному присасыванию. Анализ частоты развития КЭ среди людей, подвергшихся нападению инфицированных по данным ИФА клещей, показал, что заболеваемость КЭ после укусов зараженных самцов была в 4,5 раза выше, чем после укусов зараженных самок, несмотря на то, что титры вируса в особях обоего пола статистически не различались [Пеньевская, 2010]. Поэтому, несмотря на неспособность самцов таёжного клеща к длительному питанию, они представляют реальную опасность в качестве вектора ВКЭ. В 2005-2015 гг. доля самцов *I. persulcatus*, содержащих АГ ВКЭ, оказалась существенно меньшей, чем самок ( $32,5 \pm 2,85$  %;  $P < 0,001$ ). При этом их доля среди проанализированных клещей составила  $50,2 \pm 0,39$  %, хотя этот показатель варьирует по участкам. Аналогичная ситуация наблюдалась и в 1989-1993 гг.: доля самцов в положительных пробах равнялась  $31,3 \pm 2,75$  % ( $P < 0,001$ ), а относительное количество самцов среди исследованных членистоногих –  $47,3 \pm 0,33$  %. С эволюционных позиций этот факт может объясняться особенностями поведения самок, являющихся наиболее активными из всех стадий развития таёжного клеща [Alekseev et al., 2000]. Касательно ключевых участков, репрезентативная выборка по зараженности клещей разного пола имеется только для Байкальского тракта: на 23 км эта разница недостоверна, а на 43 и 47 км зараженных самок оказалось значительно больше, чем самцов (72,5 и 64,6 % соответственно;  $P < 0,001$  в обоих случаях). В 1989-93 гг. на Байкальском тракте соотношение зараженных самцов и самок в сборах было примерно таким же ( $36,5 \pm 6,68$  % против 63,5 %,  $P < 0,01$ ). Вирусофорность клещей разного пола статистически достоверно различалась на более отдаленных от Иркутска участках и по Байкальскому тракту в целом ( $P < 0,001$  в обоих случаях).

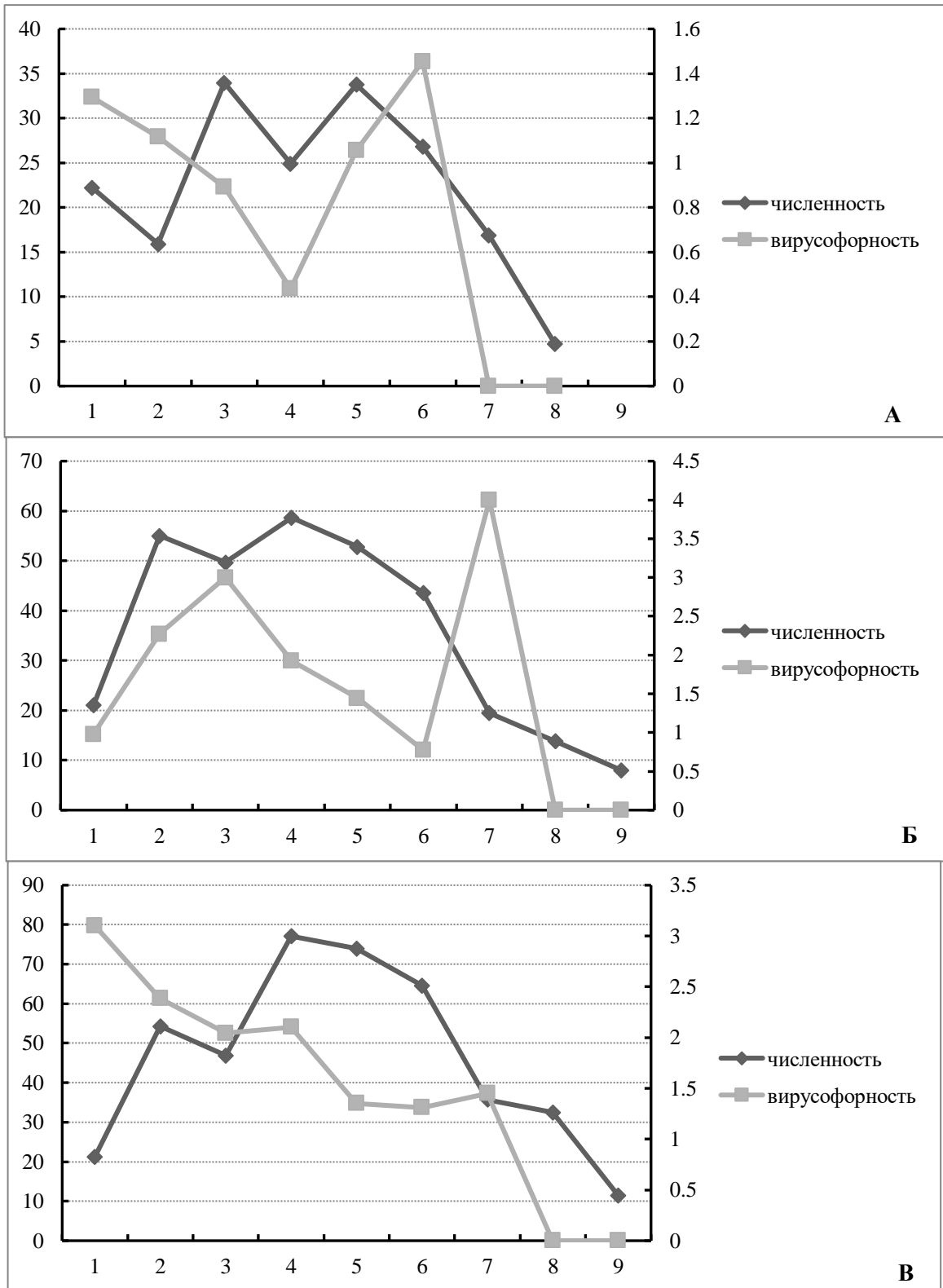


Рис. 4.8. Динамика численности и вирусофорности таёжного клеща на Байкальском тракте в течение сезона активности. А – 23 км, Б – 43 км, В – 47 км. По оси абсцисс – кодировки декад, начиная с 3 декады апреля, по вертикальной оси слева – численность (ф/ч), справа – вирусофорность (%).

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 не существенно.

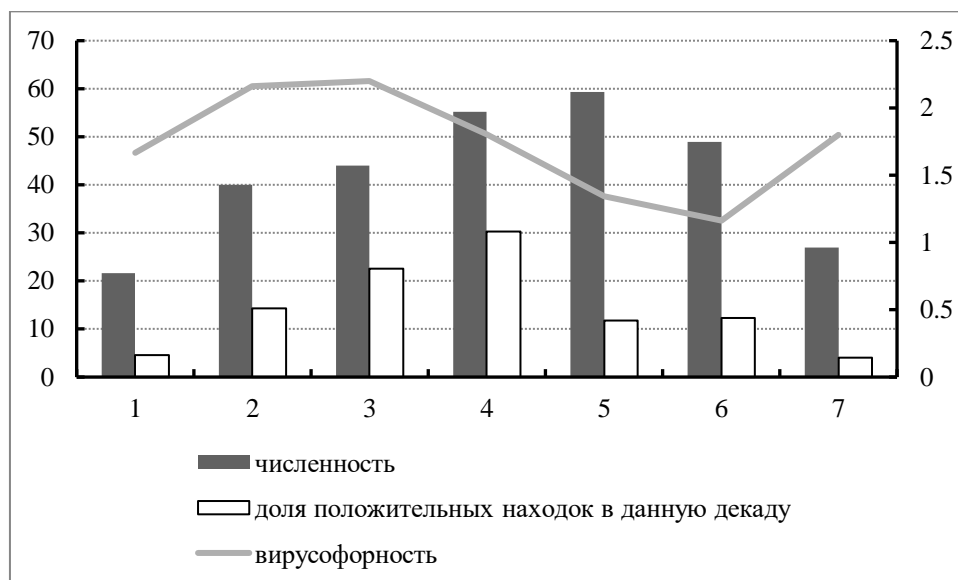


Рис. 4.9. Среднеголетние сезонные изменения численности (ф/ч), вирусофорности (%) и доли положительных находок таёжного клеща на Байкальском тракте. По оси абсцисс – кодировки декад, начиная с 3 декады апреля, по оси ординат слева – численность (экз. на ф/ч) и доля находок клещей с АГ ВКЭ в данную декаду от общего числа за сезон (%), справа – вирусофорность.

Таблица 4.8

Вирусофорность самцов и самок таёжного клеща на разных участках Байкальского тракта в конце XX и начале XXI веков

Участки	Вирусофорность (%)					
	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 [Ковалевский, Коренберг, 1990]. Положительными в ИФА принято считать пробы с отношением экстинкции в исследуемом образце к нормальному контролю  $P/N > 2,1$  [Matiesen et al., 1978; McCullough, 1984]. На практике визуально положительные пробы не всегда превышают этот показатель. В Главе 6 будет показано, что в таких пробах часто содержится количество вируса, достаточное для развития клинического КЭ у лабораторных животных. Мы разделили положительные результаты на три группы, выделив слабоположительные (сомнительные) –  $P/N \leq 2,0$ , с умеренным –  $3,0 \geq P/N \geq 2,1$  и с высоким содержанием АГ –  $P/N \geq 3,1$ . В целом по выборке 2006-2015 гг. клещей с высоким и низким содержанием АГ оказалось почти поровну (табл. 4.9). В популяции основного переносчика по годам изменяются не только доля и абсолютное количество зараженных особей, но и соотношение их числа с различной дозой вируса. Абсолютная численность высоко инфицированных клещей – это ключевой параметр, от которого зависит лоймопотенциал природного очага [Коренберг и др., 2013]. 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. В главе 6 будет показано, насколько эти факты связаны с успешностью выделения вируса на лабораторных животных.

Таблица 4.9

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
$P/N$ среднее	2,3	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.

Изменение концентрации АГ ВКЭ с течением времени за исследуемый период видно на рис. 4.10. Доля клещей с низким содержанием АГ ВКЭ уменьшается, а с умеренным и высоким – увеличивается, что совпадает с тенденцией к росту вирусофорности. Плотность сильно зараженных клещей является наиболее чётким показателем потенциальной эпидемической опасности природного очага [Коренберг и др., 2013].

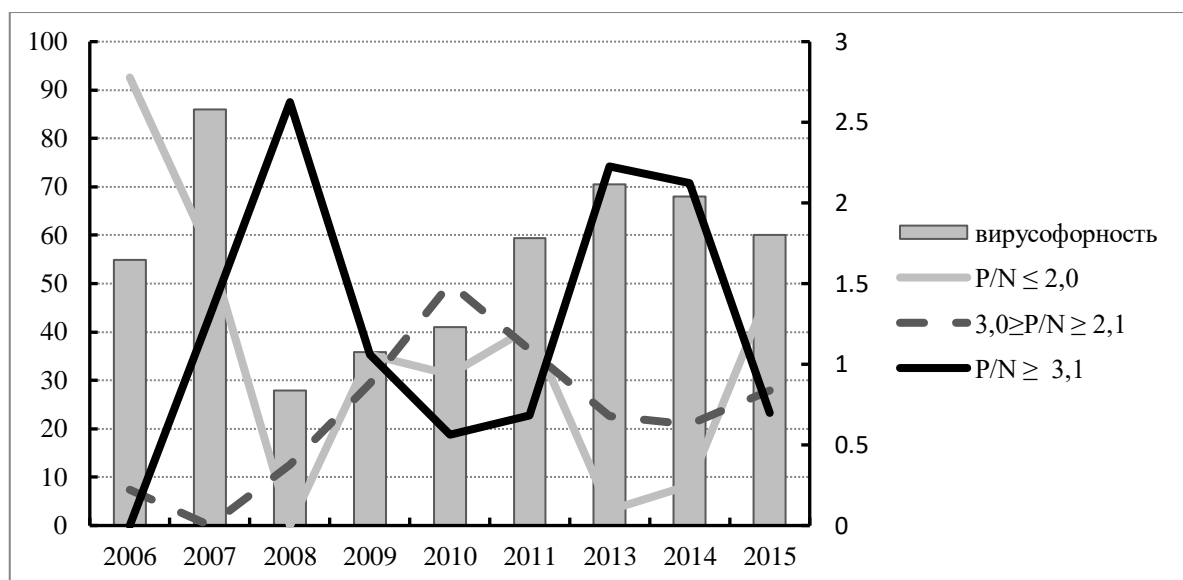


Рис. 4.10. Изменение концентрации АГ ВКЭ в клещах. По оси абсцисс – годы, по оси ординат слева – доля клещей с разной концентрацией антигена (%), справа – вирусофорность (%; обозначена столбиками).

На ключевых участках Байкальского тракта *I. persulcatus* с высоким и низким содержанием АГ встречались с разной частотой (табл. 4.10). 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 4.10

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>
$P/N \leq 2,0$	$37,5 \pm 3,03$	$26,7 \pm 5,11$	$48,2 \pm 5,48$	$P_{2,3} < 0,01$
$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	$31,3 \pm 2,90$	$24,0 \pm 4,93$	$21,7 \pm 4,52$	$> 0,05$
$P/N \geq 3,1$	$31,3 \pm 2,90$	$49,3 \pm 5,77$	$30,1 \pm 5,04$	$P_{1,2} < 0,01; P_{2,3} < 0,05$
P/N среднее	$2,6 \pm 0,28$	$4,2 \pm 0,39$	$3,5 \pm 0,36$	$P_{1,2} < 0,001; P_{1,3} < 0,05$

Сезонная динамика встречаемости клещей с разным содержанием АГ ВКЭ совпадала с динамикой положительных находок в целом (табл. 4.11). Лишь в 3 декаде мая – времени максимального количества положительных находок – доля клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ была существенно ниже, чем слабopоложительных ( $P < 0,05$ ).

Таблица 4.11

Распределение встречаемости клещей с разным содержанием АГ ВКЭ  
в течение сезона активности (2006-2015 гг.)

Месяц	Декада	$P/N \leq 2,0$	$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	$P/N \geq 3,1$	Доля положительных находок в данную декаду
апрель	3	$2,3 \pm 1,61$	$4,2 \pm 2,88$	$6,0 \pm 2,58$	$4,1 \pm 1,34$
май	1	$5,7 \pm 2,50$	$22,9 \pm 6,06$	$10,7 \pm 3,37$	$11,4 \pm 3,37$
	2	$20,7 \pm 4,34$	$25,0 \pm 6,25$	$22,6 \pm 4,56$	$22,4 \pm 2,82$
	3	$37,9 \pm 5,20$	$20,8 \pm 5,86$	$21,4 \pm 4,48$	$27,9 \pm 3,03$
июнь	1	$21,8 \pm 4,43$	$10,4 \pm 4,41$	$20,2 \pm 4,38$	$18,7 \pm 2,64$
	2	$9,2 \pm 3,10$	$10,4 \pm 4,41$	$13,1 \pm 3,68$	$11,0 \pm 2,11$
	3	$2,3 \pm 1,01$	$6,3 \pm 3,49$	$6,0 \pm 2,58$	$4,6 \pm 1,41$

Соотношение клещей с разным содержанием АГ ВКЭ, а также среднее значение концентрации антигена у самцов и самок существенно не различались (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Доля самцов и самок иксодовых клещей  
с разной концентрацией антигена ВКЭ в период 2006-2015 гг.

Концентрация антигена	♂♂	♀♀
$P/N \leq 2,0$	$35,1 \pm 5,55$	$42,1 \pm 4,10$
$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	$29,7 \pm 5,31$	$17,9 \pm 3,19$
$P/N \geq 3,1$	$35,1 \pm 5,55$	$40,0 \pm 4,07$
$P/N$ среднее	$4,3 \pm 0,45$	$3,6 \pm 0,26$

Среди самцов и самок, исследованных в период 1990-1993 гг., соотношение групп с разной концентрацией антигена тоже было практически одинаковым (табл. 4.13). Однако доля взрослых голодных клещей обоего пола с низкой концентрацией АГ ВКЭ за два с половиной десятилетия стала значительно меньше, а с высокой – существенно выше ( $P < 0,001$  во всех случаях).

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

Таблица 4.13

Доля самцов и самок иксодовых клещей  
с разной концентрацией антигена ВКЭ в период 1990-1993 гг.

Концентрация антигена	♂♂	♀♀
$P/N \leq 2,0$	71,7±4,69	71,0±2,68
$3,0 \geq P/N \geq 2,1$	18,5±4,05	19,7±2,86
$P/N \geq 3,1$	9,8±3,09	9,3±2,09

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 потенциала 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.

## Глава 5. ПРОКОРМИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ В ПРИБАЙКАЛЬЕ

Возбудитель может существовать только в образованной им паразитарной системе, причем функциональные связи со всеми ее главными сочленами для него жизненно необходимы [Коренберг, 1983; Коренберг и др., 2013]. Каждый из сочленов выполняет определенную функцию, без которой длительное существование паразитарной системы в целом (эпизоотического процесса) невозможно. Первостепенное значение мелких млекопитающих как важного сочлена абсолютно всех паразитарных систем (природных очагов) КЭ состоит в том, что они являются основными хозяевами личинок и важными прокормителями нимф таёжного и лесного клещей и обеспечивают само существование этих членистоногих на всем протяжении их ареалов. Доказано, что только мелкие млекопитающие (полёвки, дикие мыши и бурозубки) компетентны в горизонтальной передаче вируса [Таёжный клещ..., 1985; Labuda, Randolph, 1999; Moshkin et al., 2009; Коренберг и др., 2013]. Важнейшими позвоночными хозяевами ВКЭ являются грызуны с самой высокой численностью популяций в эндемичном ареале [Yoshii et al., 2010]. Популяционные циклы мелких млекопитающих во многом определяют циклические колебания численности таежного клеща и эпидемического процесса в очагах КЭ [Шилова, 1961; Коротков, 2009].

### 5.1. 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 АГ 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]. Т.А. Вершинина и Н.М. Столбов [1965] разделили грызунов, попадавших в ловушки, на 3 группы: 1) оседлые, отлавливаемые на площадке не менее 20 дней (26 %); 2) грызуны-мигранты, не задерживающиеся на площадке дольше 5 дней (67 %); 3) временно оседлые грызуны, живущие на площадке менее 20 дней (7 %). Основную массу мигрантов составляли полевки-экономки (31,3 %), европейские рыжие (20,8 %), красно-серые (17,9 %) и сибирские красные полёвки (16,4 %), которые наряду с землеройками, по мнению авторов исследования, и являются прокормителями предимагинальных стадий.

Изучение иммунологической структуры популяций мелких и средних млекопитающих показало важную роль бурундуков (10,7 % случаев обнаружения АТ к ВКЭ), насекомоядных (11,8 %) и полёвок без указания видовой принадлежности (7,0 %) [Васенин, 1962, 1966].

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.) (рис. 5.1).

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 *Tamias sibiricus* (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).

Широко распространёнными эвритопными видами, обитающими во всех горных и долинных ландшафтах Прибайкалья, являются средняя (*S. caecutiens* L.), обыкновенная (*S. araneus* L.), арктическая (*S. arcticus* K.) и малая (*S. minutissimus* L.) бурозубки. Самый широко распространённый многочисленный вид среди

насекомоядных – средняя бурозубка, которая входит в состав доминирующей группы в лесах и высокогорьях и обитает на облесенных островах [Швецов, 1977].

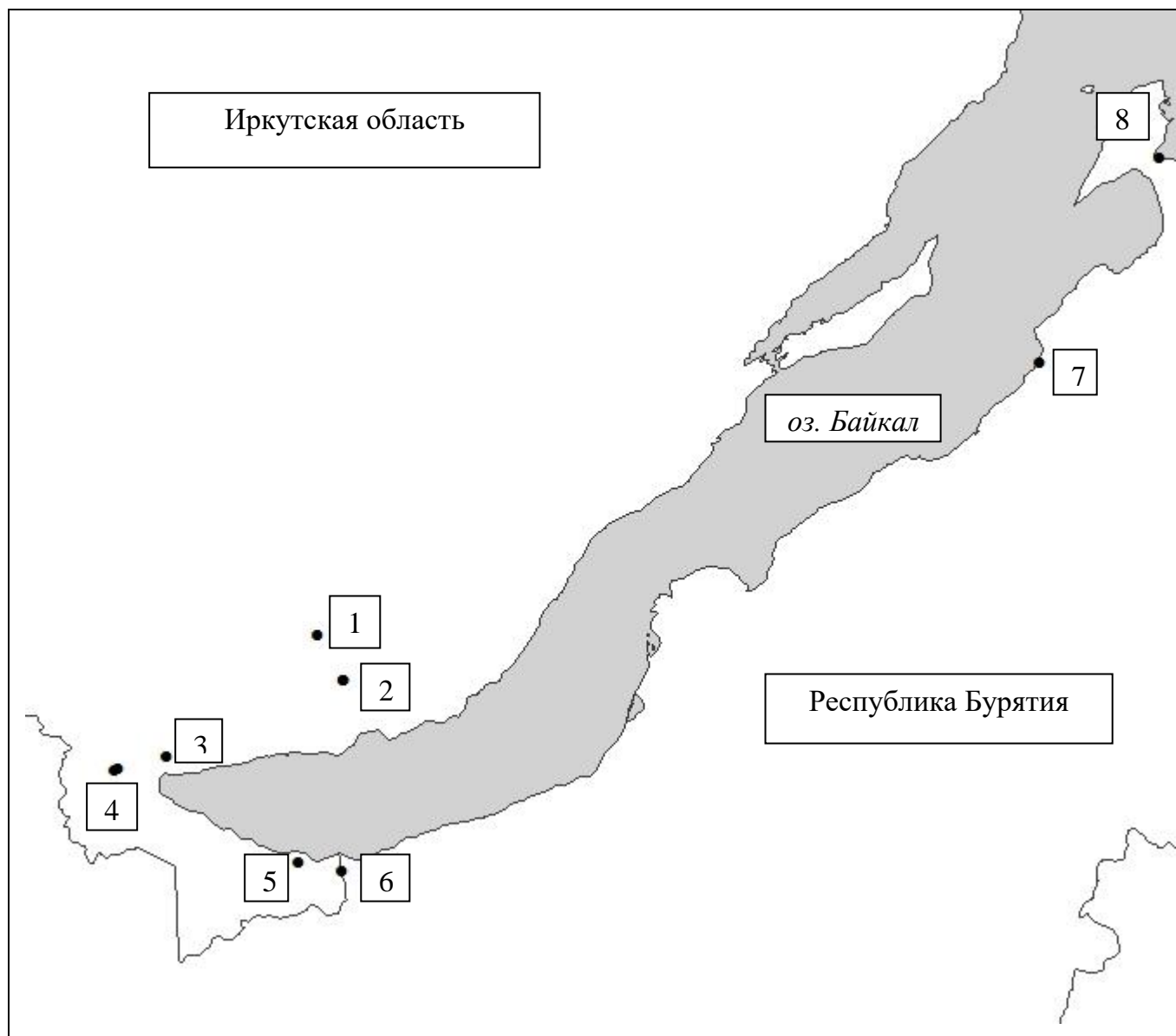


Рис. 5.1. Точки отлова мелких млекопитающих: 1 – 23 км, 2 – 43 км Байкальского тракта, 3 – п. Ангасолка, 4 – низовья р. Быстрой, 5 – низовья р. Хара-Мурин, 6 – окрестности Тёплых озер, 7 – окрестности г. Горячинска, 8 – перешеек п-ва Святой нос.

Бурундук в Байкальской впадине распространен повсеместно, но неравномерно. На северном склоне Хамар-Дабана в сомкнутой кедрово-пихтовой тайге в неурожайные годы он редок, больше его в долинных, кедровых, елово-пихтовых и смешанных лесах с полянами, хорошим подлеском. На Баргузинском хребте и на п-ве Святой Нос этот грызун заселяет предгорья, весь лесной пояс и значительную часть высокогорий [Швецов, 1977].

Домовая мышь – синантропный грызун, живет во всех населенных пунктах Байкальской котловины. Выселение летом из домов отмечено только на юге, в лесополье и лесостепи [Швецов, 1977].

Восточноазиатская мышь – типичный лесной грызун, распространен по всей котловине, кроме островов. Заселяет горнолесной, лесостепной и частично субальпийский пояс. Н.Ф. Реймерс [1966] считает, что азиатская мышь предпочитает нарушенные разреженные хвойные леса, зарастающие лесные гари и окрестности полей, заболоченных мест избегает. На п-ве Святой Нос этот грызун обычен в лесном поясе. В горных ландшафтах относительно высокая численность рассматриваемого вида наблюдалась в южных хребтах – Большой Хамар-Дабан и Улан-Бургасы в разреженных рубкой и гарями смешанных лесах с хорошо развитым кустарниковым ярусом и густым злаково-разнотравьем. В приморском хребте восточноазиатская мышь также предпочитает смешанные леса с кустарниками в долинах речек, а на склонах – сосняки с зарастающими вырубками [Швецов, 1977].

Полёвка-экономка – широко распространенный вид, обитающий на всех участках суши Байкальской впадины, кроме Ушканьих островов [Швецов и др., 1975]. Отмечена в трёх высотных поясах: лесостепном, лесном и подгольцовом. В Хамар-Дабане экономка достигает наибольшей численности преимущественно в пойменных биотопах с кустарниками лесного пояса; в Приморском хребте она заселяет практически все лесные биотопы, а в речных долинах и вообще на берегах водоемов преобладает среди грызунов. На п-ве Святой Нос обычна в долинных биотопах лесного пояса.

О распространении и стациальном распределении лесного лемминга в горах Прибайкалья литературных сведений немного. Видимо, это связано не только с малочисленностью грызуна, но и с тем, что в применяющиеся обычно давилки он попадает значительно реже, чем в ловчие канавки. По мнению Ю.Г. Швецова [1977] лесной лемминг распространен широко и обитает во всех прибайкальских хребтах, в лесном и субальпийском поясах, но численность его везде низкая.

Красная полёвка – самый широко распространенный вид в Байкальской впадине. На хребтах Западного (Приморский, Байкальский) и Южного (Хамар-Дабан) Байкала эта полёвка имеет невысокую численность (до 5 зверьков на 100 цил/сут), хотя живет во многих типах хвойных и смешанных лесов и в кустарниковых зарослях. Напротив, на восточном побережье – в Баргузинском хребте, Улан-Бургасах и на п-ве Святой Нос в

кедрово-лиственничной тайге ее численность достигает 10-20 зверьков на 100 цил/сут. [Шкилев, 1974; Швецов, 1977]. Благодаря смешанному характеру питания и очень широкому набору кормов красная полёвка проявляет чрезвычайную экологическую пластичность и эвритопность [Швецов, 1977].

Красно-серая полёвка – широко распространенный лесной вид. Обычна и местами многочисленна в горной тайге, но редка в поймах больших рек. На хребтах западного и южного побережий Байкала (Хамар-Дабан, Приморский, Байкальский) в лесном поясе доминирует не только среди мышевидных грызунов, но и мелких млекопитающих вообще [Шкилев, 1974; Швецов, 1977]. Особенно многочисленна в темнохвойной тайге северного макросклона Хамар-Дабана. Красно-серая полёвка заселяет и п-ов Святой Нос, где в лесном поясе обычна, а иногда и многочисленна.

В.Ф. Лямкин [1986] считает, что видовой состав мелких млекопитающих (за исключением лесной мышовки) и рисунок распределения по местообитаниям одних и тех же видов на разных берегах озера Байкал идентичен, но ритмика колебаний численности фоновых видов не совпадает. Основу населения мелких млекопитающих на Баргузинском и Байкальском хребтах составляют 4 вида: средняя и равнозубая бурозубки, красная и красно-серая полёвки. Анализ распределения населения мелких млекопитающих по градиенту высоты от прибрежных местообитаний до пояса горных тундр показал существенное увеличение численности населения в коренных сообществах средней части пояса горной тайги, т.е. в наиболее типичных условиях горно-таежного пояса. В ходе послепожарной восстановительной сукцессии лиственничных лесов видовая структура населения мелких млекопитающих изменяется незначительно. Численность населения увеличивается от начальной стадии восстановления к заключительной.

В наших сборах 2004-2015 гг. преобладали красно-серые полёвки и бурозубки, хотя по территориям их индексы доминирования различались (табл. 5.1). Красные полёвки в районе Байкальского тракта встречались значительно реже, чем на восточном побережье Байкала ( $t = 3,0; P < 0,01$ ). Относительная численность зверьков варьировала по видам и по месту отлова (табл. 5.1).

Частота встречаемости в ловушках бурозубок на Байкальском тракте была значительно выше, чем в Республике Бурятия ( $t = 6,6; P < 0,001$ ); численность восточноазиатской мыши на Байкальском тракте и в Слюдянском районе превышала

таковую в отловах из Бурятии ( $t = 2,9$  и  $t = 2,4$ ;  $P < 0,01$  и  $P < 0,05$  соответственно). Полёвка-экономка, лесной лемминг и домовая мышь встретились нам только в сборах с Байкальского тракта, а бурундук (неполовозрелый самец) попал в ловушку всего однажды в Баргузинском районе. Полёвка-экономка на стационарных участках присутствовала в сборах лишь в 2004 и 2008 г., причём в 2008 г. составила в них больше половины.

Таким образом, основную массу в отловах 2004-2015 гг. составили, по мере убывания, красно-серая полёвка, бурозубки, красная полёвка и восточноазиатская мышь, что вполне согласуется с вышеописанными данными о распространенности этих животных в Прибайкалье.

Колебания показателей численности землероек и фоновых видов грызунов по годам на участках, прилегающих к Байкальскому тракту, показаны на рис. 5.2. На графике хорошо видна цикличность численности и очевидна тенденция к ее снижению у бурозубок и повышению – у красно-серых полёвок, составлявших основную долю в наших отловах. Г.А. Данчинова и соавт. [2012] в начале 10-х гг. XXI в. отмечали устойчивую тенденцию к росту (до 16-18 %) численности мелких млекопитающих на стационаре Селенга (Республика Бурятия). В наших отловах общего роста численности грызунов в этот период не наблюдалось. Возможно, этот факт подтверждает тезис В.Ф. Лямкина [1986] о несовпадении ритмики колебаний численности фоновых видов на разных берегах Байкала.

Интересно, что 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 (табл. 5.2).

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, а на Хамар-Дабане уменьшилась ( $P < 0,001$  в обоих случаях). Наоборот, восточноазиатская мышь в районе Байкальского тракта стала встречаться существенно реже ( $P < 0,001$ ), а красная полёвка на Хамар-Дабане – чаще, чем в начале 90-х годов XX в. ( $P < 0,05$ ). Это свидетельствует о трансформации структуры многовидовых сообществ

Таблица 5.1

Индексы доминирования (ИД) в отловах и относительная численность (экз. на 100 л/с) разных видов мелких млекопитающих по территориям

Вид	Все территории		Байкальский тракт		Слюдянский район		Республика Бурятия	
	ИД	численность	ИД	численность	ИД	численность	ИД	численность
<i>Sorex sp.</i>	25,4±2,79	3,2±0,40	31,1±3,48	5,7±0,75	19,2±7,88	1,2±0,51	4,9±3,36	0,4±0,28
<i>Clethrionomys rufocanus</i>	39,8±3,13	5,0±0,50	39,0±3,67	7,2±0,83	23,1±8,43	1,4±0,55	53,7±7,79	4,4±0,92
<i>Cl.rutilus</i>	12,3±2,10	1,6±0,28	4,0±1,46	0,7±0,27	30,8±9,23	1,6±0,56	36,6±7,52	3,0±0,76
<i>Microtus oeconomus</i>	12,3±2,10	1,6±0,28	16,9±2,82	3,1±0,56	0±3,45	0±0,24	0±2,27	0±0,20
<i>Apodemus speciosus</i>	9,0±1,83	1,1±0,24	7,9±2,03	1,5±0,38	26,9±8,87	1,7±0,60	2,4±2,40	0,2±0,20
<i>Mus musculus</i>	0,4±0,41	0,1±0,06	0,6±0,56	0,1±0,10	0±3,45	0±0,24	0±2,27	0±0,20
<i>Myopus schisticolor</i>	0,4±0,41	0,1±0,06	0,6±0,56	0,1±0,10	0±3,45	0±0,24	0±2,27	0±0,20
<i>Eutamias sibiricus</i>	0,4±0,41	0,1±0,06	0±0,56	0±0,12	0±3,45	0±0,24	2,4±2,40	0,2±0,20

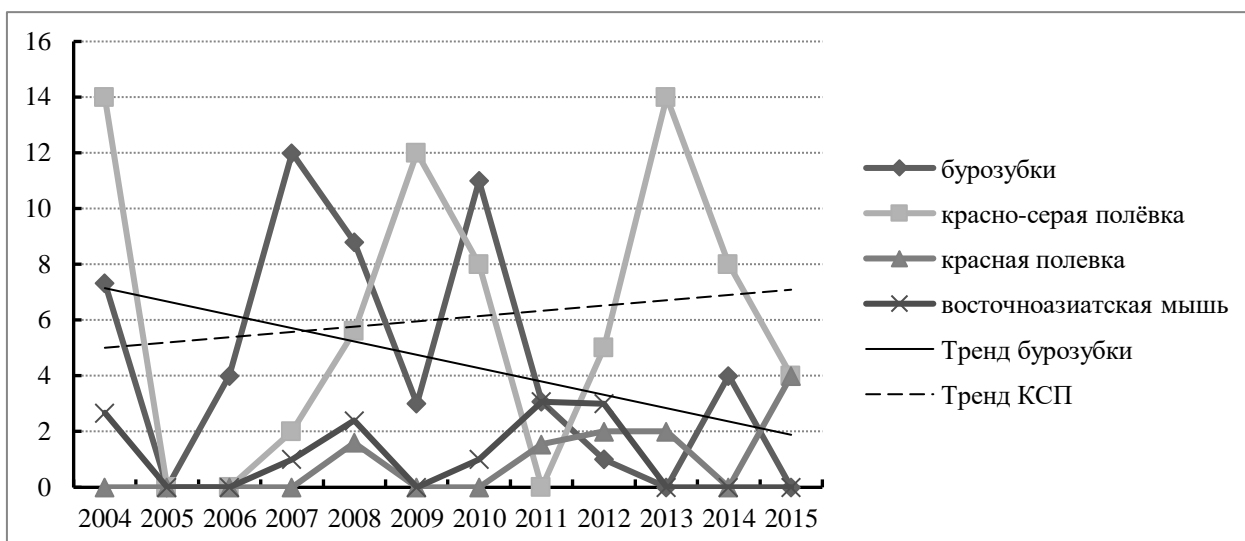


Рис. 5.2. Динамика численности бурозубок и фоновых видов грызунов на Байкальском тракте. По оси абсцисс – годы наблюдений, по оси ординат – показатель численности (количество зверьков на 100 ловушко-суток).

Таблица 5.2  
Индексы доминирования мелких млекопитающих в Прибайкалье  
в период 1989-1993 гг.

Вид животного	Байкальский тракт	Хамар-Дабан
<i>Sorex sp.</i>	38,1±5,76	14,7±2,84
<i>Microtus oeconomus</i>	1,4±1,40	0,0±0,63
<i>M. agrestis</i> Linnaeus	0,0±1,37	0,6±0,64
<i>M. arvalis</i> Pallas	0,0±1,37	1,3±0,91
<i>Clethrionomys rufocanus</i>	2,8±1,96	60,9±3,91
<i>Cl.rutilus</i>	4,2±2,39	3,2±1,41
<i>Apodemus speciosus</i>	53,5±5,92	17,9±3,07
<i>Mus musculus</i>	0,0±1,37	1,3±0,90

мелких млекопитающих на исследуемой территории, что может играть существенную роль в сохранении ВКЭ в конкретных природных очагах.

Возможность перехода вируса из организма переносчика в организм позвоночного животного (и обратно) зависит от пороговых доз, способных привести к заражению животного (переносчика или носителя), от длительности и уровня вирусемии у позвоночных-носителей, а также от титров вируса у переносчиков (в выделяемой ими при кровососании слюне). Количественные показатели перехода вируса для разных штаммов возбудителя и разных видов носителей неодинаковы, что, видимо, имеет громадное селективное значение

[Наумов и др., 1983]. Важнейший вопрос – определение способности разных штаммов ВКЭ вызывать у зверьков разных видов вирусемию в титрах, превышающих пороговые для заражения клещей. Большинство исследованных животных малочувствительны (не дают клинических проявлений) ко всем субтипам ВКЭ даже при очень высоких заражающих дозах – до  $9,3 \lg LD_{50}$  или до  $3 \text{ мл } 10^5$  суспензии мозга белых мышей. Среди животных – основных прокормителей клещей в Европейских и Сибирских очагах КЭ надпороговые титры вируса в крови наблюдали у трёх видов лесных полёвок (рыжая, красная, красно-серая), трёх видов мышей (желтогорлая, лесная, восточноазиатская), крота, обыкновенной бурозубки и бурундука [Наумов и др., 1984]. В этой связи С.П. Чунихин [1991] выделил виды-амплифайеры (ускорители) и виды-супрессоры (замедлители) процесса циркуляции вируса в природных очагах. В группе видов-ускорителей оказались зеленоядные полевки (р. *Microtus*, *Cl. rufocanus*), а в группе замедлителей – некоторые семеноядные виды лесных мышей (*A. silvaticus*, *A. peninsulae*), обыкновенная бурозубка (*S. araneus*), бурундук (*Eu. sibiricus*). Такой широко распространённый вид как рыжая полёвка (*Cl. glareolus* Schreber) в одних (европейских) очагах ведет себя как супрессор, а в других (азиатских) – как амплифайер процесса циркуляции ВКЭ. Позже, при открытии трансмитального пути передачи, была доказана возможность обмена вирусом между клещами-донорами и клещами-реципиентами при совместном питании на животных с «подпороговым» уровнем вирусемии [Чунихин, 1991].

Тем не менее, трансформация структуры сообществ мелких млекопитающих в конкретных природных очагах может изменять (ускорять или замедлять) процесс циркуляции ВКЭ (в том числе – долю инфицированных клещей), влиять на генотипический состав вирусной популяции, а также способствовать отбору штаммов с высокой или низкой вирулентностью. Вполне вероятно, что в нашем случае росту вирусифорности клещей в очагах вдоль Байкальского тракта в течение последних двух десятков лет (см. Главу 4, раздел 4.2) способствовало изменение соотношения фоновых видов грызунов с усилением роли красно-серой полёвки.

## 5.2. Поражённость мелких млекопитающих предимагинальными стадиями иксодовых клещей

Предимагинальные фазы развития клещей – основных переносчиков и среды обитания ВКЭ – в общей сложности паразитируют на зверьках более 50 видов. 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]. Показана также взаимосвязь степени агрегации клещей на мелких млекопитающих с риском заражения человека в данной местности [Moshkin et al., 2009; Harrison, 2012].

В рамках данной работы мы оценили три первых фактора. Клещи были 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 5.3. 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), и это имеет, по меньшей мере, два объяснения. Во-первых, N предпочитают питаться на более крупных млекопитающих (бурундук, белка, заяц), что зачастую приводит к дефициту прокормителей и высокой смертности этой стадии развития клеща. Во-вторых, средняя дата нимфальной диапаузы наступает почти на месяц раньше личиночной (в условиях Восточной Сибири – 25 июня) [Коротков, 2009], а отлов млекопитающих обычно происходил в июле-августе. Частота встречаемости нимф варьировала по видам, и самое большое их количество одновременно было обнаружено на взрослом самце лесного лемминга (10 экземпляров). За исключением этого единичного случая, ИО и ИВ N были выше у восточноазиатской мыши (табл. 5.3). ИО L оказался в среднем почти одинаковым у

бурозубок и двух видов лесных полёвок (красной и красно-серой), однако ИВ L на красных полёвках был значительно ниже. Вместе с тем, в западных частях ареала таёжного клеща его предимагинальные стадии на насекомоядных встречаются реже, чем на грызунах. К примеру, на Северном Урале личинки *I. persulcatus* обнаружены на 15 % особей обыкновенной бурозубки (3 % от числа обследованных, ИО = 0,5), красной (17 %, ИО = 1) и рыжей (17 %, ИО = 0,4) полёвок. Нимфами были поражены красная (32 %, ИО = 0,5) и рыжая (15 %, ИО = 0,3) полёвки [Ливанова и др., 2009]. На юге Западной Сибири за период 1980 – 2010 гг. ИО личинок и нимф на грызунах составил 2,9 (от 0,4 до 9,3), а на насекомоядных – 0,77 (от 0,1 до 2,0) [Бахвалова и др., 2011]. Личинок и нимф одновременно, по данным В. Н. Бахваловой и соавт. [2003], прокармливали около 10 % зверьков.

Однако представленные количественные показатели поражённости животных клещами не учитывают численность хозяев и не дают возможности судить о значении отдельных прокормителей в зависимости от их обилия. Чтобы реальнее оценить роль позвоночных в прокормлении клещей некоторыми авторами используется «показатель прокормления» (ПП) – произведение ИО клещей на обилие прокормителей (численность на 100 л/с) [Савицкий, 1965]. По данным Ю.С. Короткова [2009, 2014] в темнохвойных лесах низкогорий Восточно-Саянского хребта в прокормлении ювенильных форм развития таёжного клеща доминируют мелкие грызуны. Землеройки, несмотря на их многочисленность, выкармливают всего 11,2 % личинок и 3,25 % нимф (эти цифры практически идентичны аналогичным показателям, полученным в нашем исследовании). Расчет ПП показывает, что основную роль в прокормлении личинок в Прибайкалье играют красно-серые полёвки, бурозубки и красные полёвки (табл. 5.3). Значительно меньше участие в нём восточноазиатской мыши и полёвки-экономки, а роль домовый мыши и лесного лемминга близка к нулю. Приняв ПП L всеми зверьками за 100 %, находим, что на долю красно-серой полёвки приходится 45,4, а бурозубок – 30,0 % от числа всех прокармливаемых личинок. При изучении роли исследуемых видов в прокормлении нимф наблюдается несколько иная картина. Лидирующая роль при этом остаётся у красно-серой полёвки (45,7 % от числа всех прокармливаемых нимф), но роль бурозубок заметно снижается, а красной полёвки

и восточноазиатской мыши растёт. Показатель прокормления обеих предимагинальных стадий таёжного клеща также выше всех у красно-серой полёвки (39,4 %), красная полёвка прокармливает 27,8 % незрелых клещей, а бурозубки в совокупности – 21,1 %. Таким образом, роль различных видов мелких млекопитающих в прокормлении личинок и нимф не всегда соответствует их поражённости клещами.

Г.А. Данчиновой и соавт. [2012] показаны высокие ПП личинок и нимф таежного клеща в Бурятии и Монголии у красной (6,0), красно-серой (4,5) полёвок и бурозубок (3,0). В окрестностях Новосибирска, по данным В.Н. Бахваловой с соавт. [2011], доля поражённых клещами среди грызунов – 47,4 % (14,7–81,1 %), среди насекомоядных – 22,7 % (7,8–39,2 %). Заклещевлённость млекопитающих разного пола и возраста личинками *I. persulcatus* в исследованной нами выборке существенно не различалась. Исключительным случаем было обнаружение на одной молодой бурозубке сразу 37 личинок таёжного клеща. В среднем на одного зверька приходилось чуть больше чем по три экземпляра неполовозрелых клещей. Нимфы достоверно чаще встречались на взрослых самцах ( $P < 0,01$ ). Обими предимагинальными стадиями в целом оказались преимущественно поражены половозрелые самцы и взрослые животные независимо от пола ( $P < 0,05$  в обоих случаях) (табл. 5.4). Аналогичные тенденции отмечены и другими исследователями. Большая поражённость половозрелых самцов (как перезимовавших, так и сеголеток) личинками таёжного клеща по сравнению с другими демографическими группами полевок отмечена в окрестностях Новосибирска [Moshkin et al., 2009]. Несколько меньше личинок встречалось на половозрелых самках, меньше всего – на неполовозрелых сеголетках (без разницы полов) [Бахвалова и др., 2003]. В долинных темнохвойных лесах Красноярского края индекс обилия личинок и нимф *I. persulcatus* на самцах превосходил подобный на самках у перезимовавших полевок в 4 раза [Кисленко и др., 1995]. Показано, что у взрослых самцов лесных полевок с ростом уровня тестостерона снижается как врожденная, так и приобретенная устойчивость к укусам клещей. В то же время голодные клещи сползаются на меченные самцами площадки и подстерегают там потенциальных хозяев. В результате на старых (зимовавших) самцах полёвок обнаруживается больше присосавшихся членистоногих, а уровень

иммунитета у них меньше, чем у сеголеток, и именно взрослые самцы играют главную роль как хозяева клещей [Moshkin et al., 2009].

Таблица 5.3

## 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</i> sp.	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>Mus musculus</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.

Вообще в естественной среде обитания действуют популяционные и биоценоотические механизмы регуляции, позволяющие весьма эффективно избегать чрезмерного обилия клещей на прокормителях. Реализация таких механизмов осуществляется за счет постепенной активации клещей в течение весенне-летнего сезона, достаточно продолжительной жизни голодных клещей, достигающей двух и более месяцев, быстрой сменяемости поколений отдельных видов мелких млекопитающих. В этих условиях обилие присосавшихся членистоногих на одном зверьке редко достигает высоких значений, а приобретенная устойчивость грызунов и насекомоядных к нападению паразитов не успевает проявить себя в достаточной мере как регулятор численности клещей [Коротков, 2009].

Сопоставление показателей численности у разных видов мелких млекопитающих с их заклещевлённостью демонстрирует колебания в противофазе (рис. 5.3). В зеленой зоне Новосибирского Академгородка максимальную поражённость мелких млекопитающих личинками и нимфами таёжного клеща наблюдали в год депрессии численности прокормителей [Добротворский и др., 1990]. В.В. Кучерук и соавт. [1965] по результатам многолетней крупномасштабной съемки размещения мелких млекопитающих и неполовозрелых фаз развития таежного клеща показали, что распределение по территории природного очага личинок и нимф таежного клеща отличается большой пестротой и не связано с размещением и численностью лесных мышевидных грызунов и насекомоядных. Э.И. Коренберг и соавт. [2013] полагают, что, несмотря на годовые и сезонные различия в численности мелких млекопитающих и неравномерность их размещения, ежегодно и практически повсеместно зверьков бывает вполне достаточно, чтобы обеспечить прокормление основной массы личинок и определенной части нимф главного переносчика вируса. Это означает, что мелкие млекопитающие вряд ли могут определять неравномерность течения эпизоотического процесса во времени и пространстве [Коренберг, 1970].

Таблица 5.4

Поражённость мелких млекопитающих преимагинальными стадиями *I. persulcatus* по полу и возрасту

Пол зверьков	Возраст зверьков	n	L		N		L+N	
			ИО	ИБ	ИО	ИБ	ИО	ИБ
♂♂	ad	60	4,9	31,7±6,01	2,2	28,3±5,82	5,2	51,7±6,45
	sad	46	1,7	23,9±6,29	1,8	8,7±4,15	2,0	28,3±6,64
	всего	106	3,7	29,1±4,48	2,3	17,4±3,74	3,7	39,8±4,82
♀♀	ad	59	1,9	28,8±5,90	1,5	6,8±3,27	2,1	30,5±5,99
	sad	34	6,3	23,5±7,27	0	0±2,09	6,3	23,5±7,27
	всего	93	3,3	26,9±4,60	1,5	4,3±2,10	3,4	28,0±4,65
♂♂ и ♀♀	ad	119	3,5	30,3±4,21	1,96	17,6±3,49	3,4	42,8±4,81
	sad	80	3,6	23,8±4,76	1,8	5,0±2,44	3,6	26,3±4,91
	всего	199	3,5	28,1±3,21	2,1	11,2±2,25	3,5	36,2±3,41

Примечание: L – личинки, N – нимфы, ИО – индекс обилия, ИВ – индекс встречаемости; ad – половозрелые зверьки, sad – неполовозрелые.

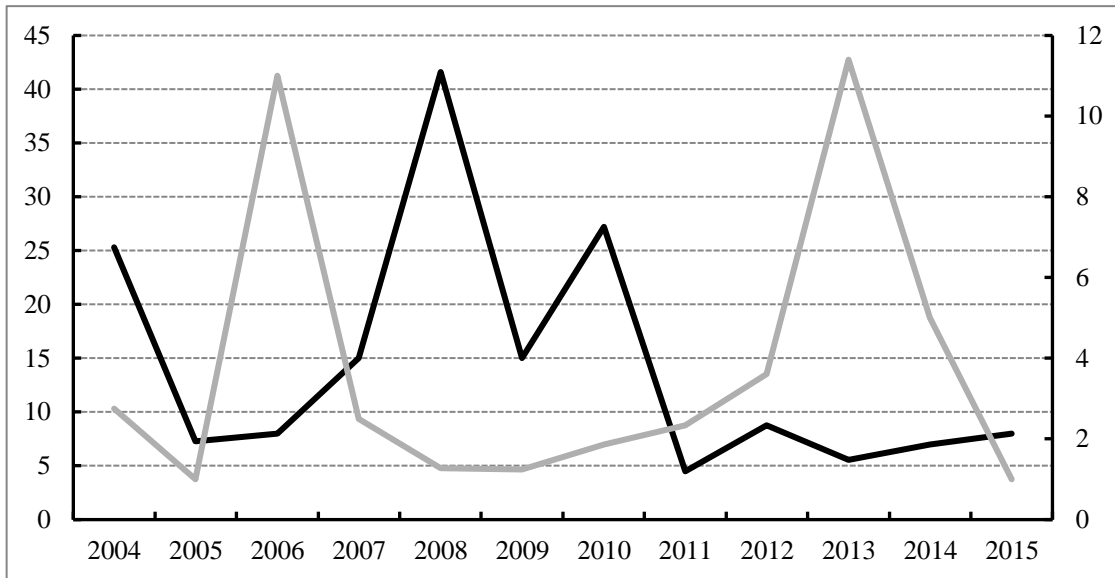


Рис. 5.3. Показатели численности мелких млекопитающих (черная линия) и индексов обилия (ИО) (светлая линия) предимагинальных стадий таёжного клеща в Прибайкалье. По оси абсцисс – годы наблюдений, по оси ординат – показатель численности (общее количество зверьков на 100 ловушко-суток) и ИО (среднее число особей паразита на одного прокормителя).

По нашему мнению справедливость этого тезиса хорошо иллюстрирует рис. 5.4. Связь между разными показателями численности мелких млекопитающих и взрослых клещей трудноуловима. В то же время очевидна общая тенденция на снижение численности как млекопитающих, так и иксодовых клещей (и взрослых, и прокармливающих на млекопитающих преимаго) (рис. 5.4А) и повышение доли зараженных переносчиков (рис. 5.4Б).

По данным Г.А. Данчиновой с соавт. [2012] прямая связь между показателем прокармливания личинок и нимф и активностью взрослых клещей также не прослеживается. Между тем, в результате анализа многолетней динамики компонентов природного очага КЭ в зеленой зоне Новосибирского Академгородка А.К. Добротворский и соавт. [1990] установили, что пик численности взрослых таежных клещей следовал через год за пиком численности грызунов и насекомоядных. В этот же период отмечалась наиболее низкая доля серопозитивных в отношении КЭ зверьков. Минимальное обилие предимагинальных фаз таежного клеща зарегистрировано в год пика численности мелких млекопитающих. Резкий подъем вирусофорности наблюдали в период

подъемов численности грызунов и насекомоядных. По данным 12-летних наблюдений (1989-2001 гг.) за популяцией красной полевки

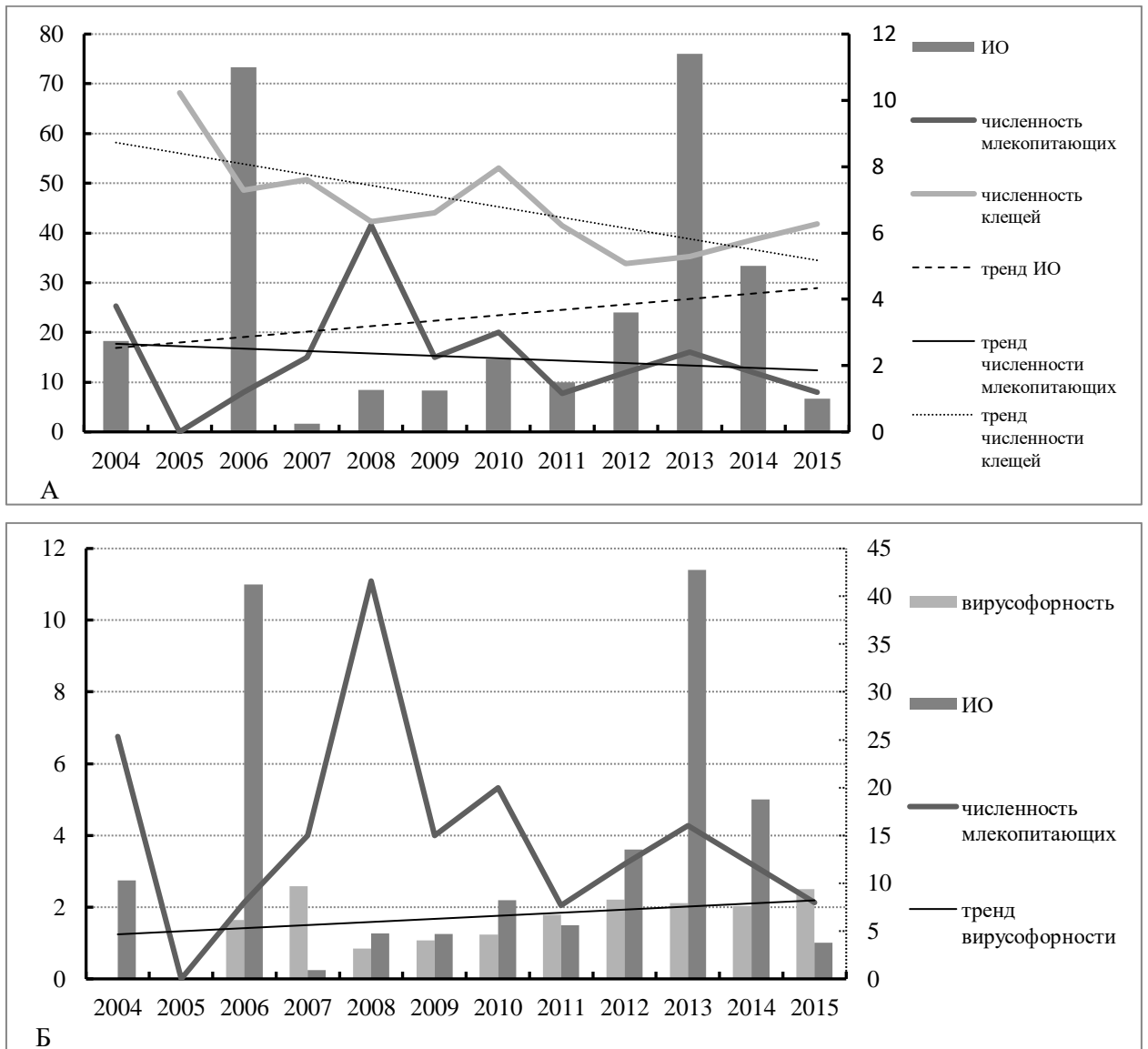


Рис. 5.4. Изменение показателей обилия мелких млекопитающих, имаго *I. persulcatus*, его предимагинальных стадий и вирусофорности таёжного клеща на Байкальском тракте. По горизонтальной оси – годы наблюдений, по основной вертикальной оси: А – показатели численности млекопитающих (на 100 л/с) и клещей (ф/ч), Б – ИО предимаго *I. persulcatus* на зверьках и вирусофорность имаго (%); по вспомогательной вертикальной оси: А – ИО предимаго; Б – численность млекопитающих.

на юго-востоке Западной Сибири не выявлено корреляции годовых показателей обилия N и L с изменениями численности зверьков. Вместе с тем повышенное обилие клещей на зверьках приходилось в трёх случаях из четырёх на годы, следовавшие за пиками численности, и в одном случае – на пик [Бахвалова и др.,

2003]. В наших наблюдениях подобных закономерностей не прослеживается, кроме противофазы колебаний численности и заклещевлённости зверьков. Вероятнее всего, связи и взаимодействия между участниками эпизоотического процесса гораздо сложнее, и многие из них не учтены в нашем исследовании. Например, физиологический и иммунологический статус зверьков оказывает сильное влияние на процесс взаимодействия паразит-хозяин [Moshkin et al., 2009]. В целом же показано, что стабильность паразитарной системы КЭ достигается в значительной степени за счет запаздывания ответа на воздействующий фактор, что ведет к нарушению прямых функциональных связей между отдельными компонентами системы. Такое состояние ограничивает пределы колебаний, что позволяет избегать резонанса и полного краха в экстремумах циклического изменения условий окружающей среды [Коротков, 2009].

Большой интерес с точки зрения эпизоотологии КЭ представляет поражённость зверьков предимагинальными стадиями развития таёжного клеща в течение сезона активности млекопитающих и членистоногих. М. Labuda и S.E. Randolph [1999] предположили, что ключом к поддержанию ВКЭ в природе является совместное питание на млекопитающем при отсутствии виремии от инфицированных нимф неинфицированным личинкам.

Известно, что только грызуны могут поддерживать неvirемическую передачу [Labuda et al., 1997; Labuda, Randolph 1999; Duscher et al., 2015]. Однако, поскольку личинки обычно питаются на мелких млекопитающих, а нимфы – на средних, необходимы специфичные условия для того, чтобы L и N питались на одном зверьке. В Швейцарии доля хозяев с совместно питающимися клещами оказалась одним из факторов, отличающих очаговую по КЭ территорию от неочаговой (очагом КЭ в этой стране считается район, где было не менее трёх случаев заболевания людей и вирус обнаружен в клещах) [Burri et al., 2011].

В таблице 5.5 представлена поражённость зверьков предимагинальными стадиями *I. persulcatus* с мая по сентябрь. В мае было отловлено всего два грызуна, на которых иксодовых клещей не обнаружено. Выше всего интенсивность инвазии (или ИО) была в июле, когда и было отловлено большинство животных. Личинки встречались на зверьках достоверно чаще нимф 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 личинок выше в июле, нимф – в августе. Зная о том, что диапауза у нимф в условиях Восточной Сибири наступает почти на месяц раньше, чем у личинок [Коротков, 2009], можно предположить, что в августе на зверьках питаются уже N, перелинявшие из сытых личинок этого года. Одновременно L и N встречались на отловленных нами мелких млекопитающих только в июне и июле на Байкальском тракте. 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 (см. Главу 4).

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.

Таблица 5.5

Поражённость мелких млекопитающих предимагинальными стадиями таёжного клеща в течение сезона активности

Месяц	Число осмотренных зверьков	ИО			ИВ			ПП		
		L	N	L+N	L	N	L+N	L	N	L+N
Май	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Июнь	22	1,3	2,0	2,4	13,6±7,32	18,2±8,22	22,7±8,93	9,6	14,5	17,4
Июль	145	3,9	2,2	4,4	28,7±3,78	13,8±2,86	29,7±3,79	61,0	33,2	68,1
Август	66	1,8	2,0	1,9	28,8±5,57	1,5±1,50	30,3±5,66	44,2	48,0	44,4
Сентябрь	17	2,0	1,0	1,8	29,4±11,05	5,9±5,71	35,3±11,59	28,0	14,0	25,7

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

### 5.3. Зараженность мелких млекопитающих вирусом клещевого энцефалита

Огромная работа по исследованию зараженности 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 полевкам, азиатской лесной мыши и некоторым землеройкам [Краминский, 1971, 1973]. Исследование в биопrobe мозга мелких млекопитающих из юго-западных районов Иркутской области дало 11,4 % положительных результатов [Васенин, 1962]. Вирус был выделен от красно-серой полёвки, бурозубки [Васенин, 1965], бурундуков, красных полевок и полевок-экономок) [Краминская и др., 1965]. В коллекции лаборатории природноочаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора имеются штаммы ВКЭ от представителей четырех отрядов млекопитающих, отловленных на территории Сибири, Дальнего Востока и Монголии с конца 1950-х годов (табл. 5.6). В Прибайкалье вирус чаще всего выделяли от красно-серой и красной полёвок, а также бурундука.

В 1981-1984 гг. на территории Прибайкалья А.Г. Трухина [1989] изолировала штаммы ВКЭ от красной, красно-серой, серой полёвок, полёвки-экономки, восточноазиатской и домовый мыши и даурского хомячка. Нами в 1991 г. был выделен штамм ВКЭ из мозга зайца-беляка, отстреленного в Жигаловском районе Иркутской области [Мельникова, 1994]. Именно заяц-беляк, по мнению Ю.С. Короткова [2009, 2014], является основным прокормителем самок таёжного клеща в темнохвойных лесах низкогорий Восточного Саяна. Часть мозговых суспензий мелких млекопитающих, отловленных в 2008-2015 гг., мы исследовали методом ИФА на наличие АГ ВКЭ. Девятнадцать из 84 зверьков показали положительный результат ( $22,6 \pm 4,56$  %). Это на порядок превышает долю спонтанно зараженных имаго таёжного клеща в Прибайкалье по данным наших многолетних наблюдений (см. Главу 4). Зараженными ВКЭ оказались 11 красно-серых полёвок ( $29,7 \pm 7,51$  % от числа исследованных), семь бурозубок ( $36,8 \pm 11,07$  %) и одна полёвка-экономка ( $33,3 \pm 27,22$  %). В положительных пробах было умеренное ( $3,0 \geq P/N \geq 2,1$ ) и высокое ( $P/N \geq 3,1$ ) содержание АГ в соотношении 16:3.

## Млекопитающие – резервуары ВКЭ (из коллекции лаборатории)

Вид животного	Количество выделенных штаммов ВКЭ	Доля от общего числа штаммов от млекопитающих	Территория, где были отловлены зверьки
Отряд Насекомоядные – Insectivora			
Землеройки <i>Sorex</i> sp.	8	9,0±3,03	Иркутская обл.
Кутора обыкновенная <i>Neomys fodiens</i> Pennant	1	1,1±1,11	Хабаровский край
Отряд рукокрылые – Chiroptera			
Усатая ночница <i>Myotis mystacinus</i> Kuhl	2	2,2±1,57	Красноярский край
Отряд Зайцеобразные – Lagomorpha			
Пищуха альпийская <i>Ochotona alpina</i> Pallas	1	1,1±1,11	Забайкальский край
Пищуха монгольская <i>O. pricei</i> Gray	2	2,2±1,57	Республика Тыва
Отряд Грызуны – Rodentia			
Белка обыкновенная <i>Sciurus vulgaris</i> Linnaeus	3	3,4±1,91	Хабаровский и Приморский края
Бурундук <i>Tamias sibiricus</i>	12	13,5±3,62	Иркутская обл., Хабаровский край, Саха (Якутия)
Тарбаган <i>Marmota sibirica</i> Radde	1	1,1±1,11	Монголия
Восточноазиатская мышь <i>Apodemus speciosus</i>	3	3,4±1,91	Иркутская обл.
Полевая мышь <i>A. agrarius</i>	8	9,0±3,03	Хабаровский край
Полёвка-экономка <i>Microtus oeconomus</i>	6	6,7±2,66	Иркутская обл., Республика Бурятия
Полёвка унгорская <i>M. maximowiczii</i> Schrenk	5	5,6±2,44	Забайкальский край
Полёвка монгольская <i>M. mongolicus</i> Radde	1	1,1±1,11	Забайкальский край
Полёвка узкочерепная	1	1,1±1,11	Забайкальский край
Полёвка дальневосточная <i>M. fortis</i> Büchner	2	2,3±1,57	Хабаровский край
Полёвка серебристая <i>Alticola roylei</i> Gray	1	1,1±1,11	Республика Тыва
Красная полёвка <i>Clethrionomys rutilus</i>	10	11,2±3,35	Иркутская обл.
Красно-серая полёвка <i>C. rufocanus</i>	22	24,7±4,57	Иркутская обл., Забайкальский и Хабаровский края

По данным литературы Р.Л. Наумов и В.П. Гутова [1979] заключили, что заражённость разных видов мелких млекопитающих, определенная в одном очаге в один сезон, различается, как правило, несущественно и меньше, чем заражённость одного и того же вида, но в различных местах и в разные годы. Доля красно-серых полёвок и бурозубок с АГ ВКЭ по результатам наших исследований варьировала по годам от нуля до 50 и более процентов. Доля самцов среди обследованных на маркер ВКЭ животных составила  $59,0 \pm 5,40$  % (достоверно больше, чем самок:  $P < 0,05$ ), в то же время зараженных самцов по отношению к числу обследованных было значимо меньше ( $36,8 \pm 11,07$  %;  $P < 0,05$ ). По возрастному составу как среди исследованных, так и среди зараженных преобладали взрослые животные:  $62,7 \pm 5,31$  %,  $P < 0,001$  и  $68,4 \pm 10,66$  %,  $P < 0,05$  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. Более пораженными предимагинальными фазами развития *I. persulcatus* оказались взрослые особи по сравнению с неполовозрелыми, а на самцах паразиты встречались чаще, чем на самках. Аналогичные результаты можно встретить в работах других авторов [Кисленко и др., 1995; Бахвалова и др., 2003; Zöldi et al., 2014]. Максимум инвазии приходился на июль-август, что несколько противоречит с критическими датами диапаузы L и N, указанных Ю.С. Коротковым [2009] для Восточной Сибири.

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 нами 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 ПП 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 вирусифорности клещей в очагах вдоль Байкальского тракта в течение последних двух десятков лет (см. Главу 4, раздел 4.2) способствовало изменение соотношения фоновых видов грызунов с усилением роли красно-серой полёвки.

## Глава 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И СТРУКТУРА ВИРУСНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Вирус КЭ – это широко распространенный политипический вид, которому свойственна значительная географическая и внутривидовая изменчивость по ряду генотипических и фенотипических признаков [Коренберг и др., 2013]. В процессе почти 80-летнего изучения ВКЭ знания о его природе и свойствах претерпели существенные изменения. В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о расширении нозоареала КЭ [Randolf, 2008; Walderet al., 2008; Asghar et al., 2014], росте и изменении структуры заболеваемости на эндемичных территориях [Zeman et al., 2010; Kriz et al., 2012; Ytrehus et al., 2013], регистрации случаев заболеваний на прежде неэндемичных территориях [Randolf, 2008; Petri et al., 2010; Tokarevich et al., 2011], патоморфозе инфекции [Козлова, 2008; Конькова-Рейдман и др., 2013; Погодина, 2013; Краснова и др., 2014; Аитов К.А. и др., 2014; Злобин и др., 2014; Лучинина и др., 2014; Погодина, 2015; Конькова-Рейдман, Злобин, 2016]. Наконец, в некоторых областях Российской Федерации описан феномен смены субтипов ВКЭ с замещением дальневосточного субтипа сибирским [Локтев и др., 2007; Герасимов, 2012; Погодина, 2013, 2015].

В Прибайкалье с начала 1960-х годов стали выделять оригинальные штаммы ВКЭ, отличающиеся и от западного и от восточного варианта [Краминская и др., 1965а]. Причем только два (Айна/1448 от человека и 147 из мозга полёвки) из 21 исследованного штамма, изолированных из разных источников, демонстрировали подобные свойства [Живоляпина, 1971]. В последующие годы В.В. Погодина [1981] при изучении большой группы таких штаммов выделила их в отдельный серотип, который назвала «среднесибирско-забайкальским» или «сибирским». В 70-е и 80-е годы XX века доля штаммов сибирского серотипа в исследуемых коллекциях штаммов стала возрастать. А.Г. Трухина [1989] из 81 штамма ВКЭ, выделенных в природных очагах Прибайкалья, к серотипу Айна/1448 отнесла 41 штамм, к восточному – 37, и три штамма были определены как занимающие промежуточное положение между двумя серотипами вируса. В первом десятилетии XXI в. с помощью молекулярно-генетических методов показано абсолютное доминирование (более 80 %) сибирского субтипа ВКЭ в большинстве изученных районов Иркутской области [Джигоев и др., 2004; Верхозина и др., 2004].

др., 2007; Андаев и др., 2008; Андаев, 2009; Инфекции..., 2011; Экологические аспекты..., 2012; Дёмина, 2013; Верховина, 2014].

В то же время, изучая большие коллекции сибирского варианта ВКЭ, исследователи обращали внимание на его выраженную генотипическую изменчивость [Трухина, 1989]. Филогенетический анализ 86 последовательностей изолятов ВКЭ, относящихся к сибирскому субтипу, показал, что существуют так называемые «азиатский» и «европейский» его топоварианты. «Азиатский» топовариант представлен, как минимум, двумя значительными группами изолятов с прототипными штаммами Заусаев и Васильченко [Погодина и др., 2004; Карань и др., 2007, 2013].

Судить об изменениях в генотипической структуре популяции ВКЭ 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.

### 6.1. 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 со сроком наблюдения 21 день. 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 %. Низкая результативность выделения вируса из антигенсодержащих клещей отмечается и другими исследователями [Титенко и др., 2004; Андаев, 2009; Морозова и др., 2014]. По данным О.В. Морозовой и соавт. [2014] доля апатогенных образцов среди вирусифорных клещей по данным комплекса методов (ИФА и ОТ-ПЦР) составляла 35,0-80,6 %. По мнению авторов это может быть обусловлено детекцией молекулярными методами адаптированных к клещам вариантов ВКЭ с пониженной вирулентностью для млекопитающих. Однако это не объясняет еще меньшую успешность изоляции ВКЭ от млекопитающих, в мозге которых был обнаружен АГ и/или РНК вируса. Более вероятно, 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 [Romanova et al., 2007].

Клеточные культуры являются довольно чувствительной системой для ВКЭ, а по срокам выделения возбудителя – более эффективной биологической системой, чем животные [Агафонов и др., 1973]. Кроме того, заражение КК материалом с низким содержанием вируса позволяет накапливать его в количестве, достаточном для последующего выявления экспресс-методами [Наволокин и др., 1986; Мансуров и др., 1988]. С учетом этого, часть клещевых суспензий, отрицательных или сомнительных в ИФА, мы исследовали на микрокультуре клеток СПЭВ по наличию ЦПД с последующим тестированием ИФА и биологической пробой на БМ.

В 2012-2015 гг. положительные по результатам ИФА суспензии клещей ( $n = 122$ ) верифицировали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. У 104 из 116 голодных имаго, содержащих АГ ВКЭ ( $89,7 \pm 2,82$  %), выявлена РНК ВКЭ при значениях порогового цикла (Ct) от 19 до 39 (при значении Ct положительного контроля около 25). В суспензиях питавшихся клещей, показавших положительный результат в ИФА ( $n = 6$ ), РНК ВКЭ не обнаружена. Г.Н. Леонова [2009] также отмечает этот феномен в отношении клещей, присосавшихся к людям: в пробах питавшихся клещей, положительных в ИФА, подтверждаемость зараженности вирусом в ПЦР была значительно ниже по сравнению с пробами голодных клещей. Г.Н. Леонова полагает, что при активном размножении вируса, имеющем место при питании клеща, в первую очередь образуется избыток вирусных белков и безРНКовых дефектных частиц. Это, в свою очередь, ведет к высокой частоте выявления АГ ВКЭ в ИФА относительно показателей детекции РНК в ПЦР. Сопоставление полученных нами результатов ИФА (относительное количество АГ ВКЭ в пробе по величине экстинкции) и ПЦР (относительного количества РНК ВКЭ по значению Ct) показало отсутствие корреляции ( $P > 0,05$ ).

За десять лет разными методами из клещей, от мелких млекопитающих и из крови больной выделено 65 штаммов ВКЭ и 11 изолятов РНК (табл. 6.1). Закрепить в пассажах удалось 63 штамма.

Успешность изоляции штаммов ВКЭ из клещей по годам сильно различалась (рис. 6.1), при этом наблюдалась явно выраженная отрицательная связь 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.) патогенной для мышей оказывалась минимальная доля положительных в ИФА клещевых суспензий (от нуля до 11,1 %). В 2015 г. из 43 суспензий, содержащих АГ ВКЭ по результатам ИФА, не удалось изолировать на мышях 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 %.

Несмотря на то, что в целом высокое содержание АГ ВКЭ в суспензии увеличивало вероятность изоляции штаммов ( $P < 0,001$ ), прямой зависимости частоты изоляции от доли клещей с высоким содержанием АГ ( $P/N \geq 3,1$ ) по годам не прослеживается (рис. 6.2). В общей сложности из клещевых суспензий с низкой экстинкцией в ИФА ( $P/N < 2,1$ ) удалось выделить  $15,2 \pm 5,30$  % штаммов, со средней ( $3,0 \geq P/N \geq 2,1$ ) и высокой ( $P/N \geq 3,1$ ) –  $26,1 \pm 6,47$  и  $58,7 \pm 7,26$  % соответственно.

Больше всего изолятов ВКЭ (23,5 % от общего количества) удалось получить из клещей, собранных во вторую декаду июня (рис. 6.3), 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 ( $51,7 \pm 6,45$  %). Результативность выделения штаммов от самцов существенно выше, чем от самок (штаммы удалось изолировать в  $45,6 \pm 6,04$  % случаев от всех положительных в ИФА самцов против  $22,9 \pm 3,67$  % 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. Пенъевской [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, раздел 4.2).

В большинстве случаев (86,8 %) мыши заболевали при первичном заражении. Инкубационный период колебался в большом диапазоне (табл. 6.2) и в среднем составил 6,5 суток, в последующих пассажах – 3-4 суток.

Таблица 6.1

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.

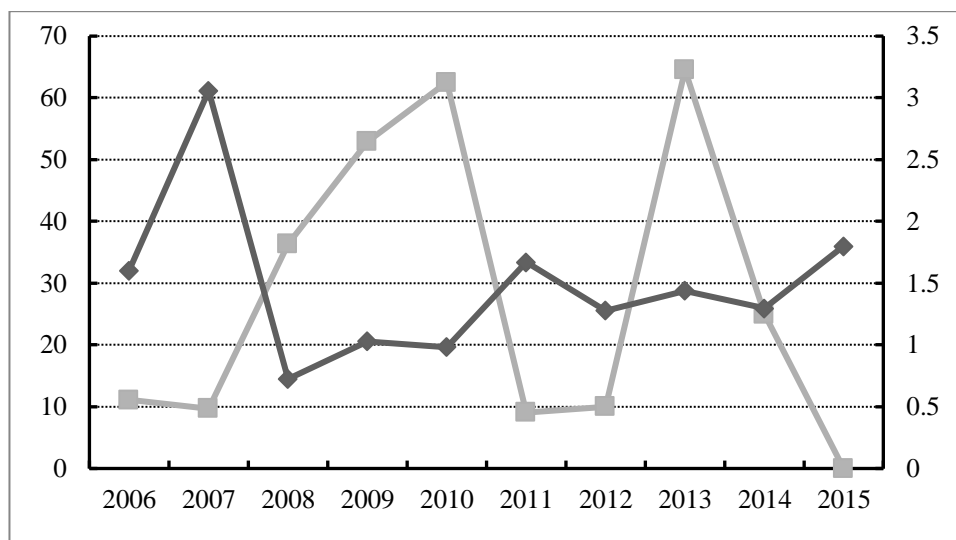


Рис. 6.1. Доля зараженных клещей на всех участках по результатам ИФА и частота изоляции штаммов из этих клещей. По оси ординат слева – процент изолятов (серая линия), справа – вирусиформность (чёрная линия); по оси абсцисс – годы.

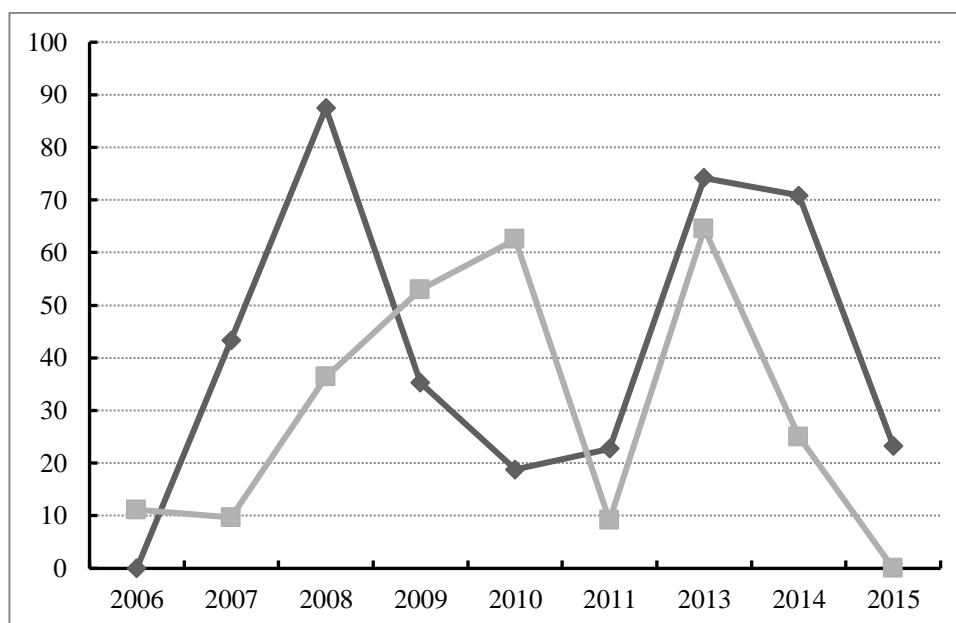


Рис. 6.2. Частота изоляции штаммов из положительных в ИФА клещей (серая линия) и доля членистоногих с высоким содержанием АГ ВКЭ (чёрная линия) на всех участках по годам. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – процент.

При заражении КК СПЭВ «отрицательными» и «сомнительными» по результатам ИФА суспензиями клещей было изолировано 12 штаммов ВКЭ. Следует отметить, что из слабоположительных в ИФА клещей на уровне «слепого» пассажа на БМ и из «отрицательной» суспензии на КК было изолировано три штамма, при генотипировании оказавшимися европейским субтипом ВКЭ.

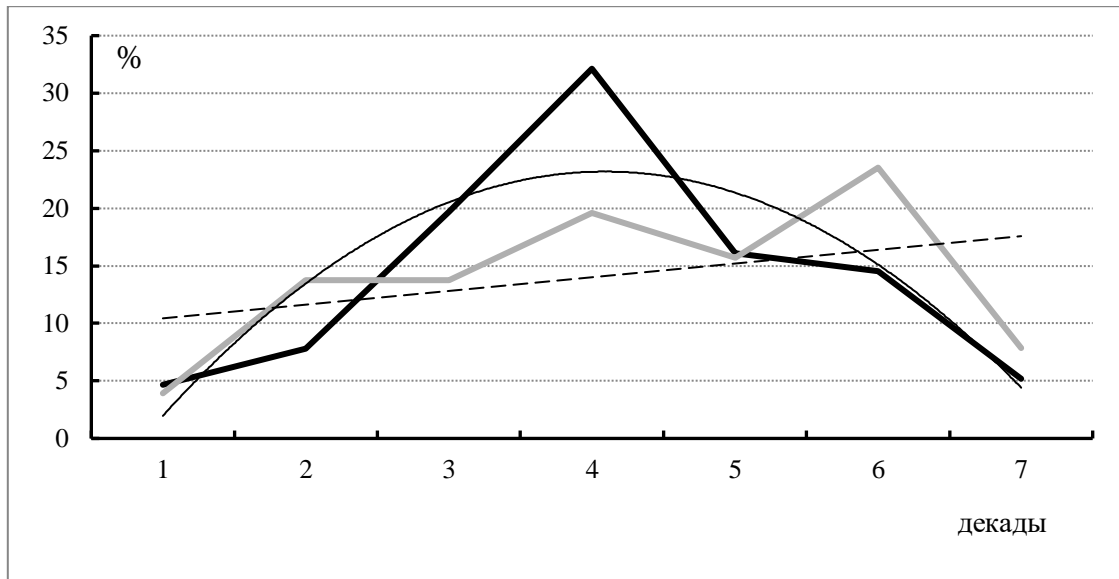


Рис. 6.3. Распределение клещей с АГ ВКЭ в течение сезона активности (чёрная линия) и выделение из них вируса на белых мышах (серая линия). По оси абсцисс – коды декад, начиная с 3 декады апреля, по оси ординат – процент.

Таблица 6.2

Длительность инкубационного периода при первичном заражении мышей и в пассажах

№ п/п	Штамм	Источник изоляции	Место сбора материала	Инкубационный период (в днях)		
				1 заражение	1 (слепой) пассаж	2 пассаж
1	2	3	4	5	6	7
1	Конст. /14	Кровь больной К.	Иркутская обл., Иркутский р-н, Байкальский тракт, 17 км	4	3	3
2	1047/10	Клещ <i>I. persulcatus</i>	Байкальский тракт, 23 км	7	3	н/д
3	116/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	4	3	н/д
4	127/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	7	3	н/д
5	542/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	4	3,5	н/д
6	834/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	7	4,5	н/д
7	840/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	4	3	н/д
8	862/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	4	4	4
9	905/14	<i>I. persulcatus</i>	30 км	7	3	н/д
10	42/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км		4	4
11	55/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км	КК*	3	3
12	549/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км	4	4	н/д

Продолжение таблицы 6.2						
1	2	3	4	5	6	7
13	1047/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км		10,5	н/д
14	1434/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км		5	3
15	1456/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км		4,5	4
16	КСП-3/09	Красно-серая полёвка	43 км	6,5	3	3
17	1066/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	5,5	3	н/д
18	1073/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	5,5	4	н/д
19	Бур.-18/10	Бурозубка	43 км	3	3	3
20	570/11	<i>I. persulcatus</i>	43 км	12	3,5	н/д
21	1481/12	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6,5	3	н/д
22	1052/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6,7	3	н/д
23	1099/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	12	3,5	н/д
24	1103/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	13	4	н/д
25	1110/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	5,5	3	н/д
26	1112/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6	3	н/д
27	1121/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	5,5	4	н/д
28	1169/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	7	4	н/д
29	1389/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	4,9	4	н/д
30	1392/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6	4	н/д
31	1394/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10	4	н/д
32	1401/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6	4	н/д
33	1405/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6	4	н/д
34	1485/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10	4	н/д
35	2024/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6	3,5	н/д
36	1005/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км		4	н/д
37	1666/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10	4,5	н/д
38	388/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	6	8,5	4
39	478/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	7	4	4
40	1038/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	8	4	4
41	КК 99/08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	КК	3	3
42	КК 110/08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	КК	3	3
43	789/10	<i>I. persulcatus</i>	47 км	5,5	3	3
44	683/11	<i>I. persulcatus</i>	47 км	9	5	5
45	1551/12	<i>I. persulcatus</i>	47 км	11	3	н/д
46	1595/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	6	3	н/д
47	2008/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км		8	н/д
48	1578/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	6	3	н/д
49	1592/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	10,5	4	н/д
50	440/13	<i>I. persulcatus</i>	Голоустненский тракт	6,5	4	4
51	518/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Быстрая	10	3,5	3,5
52	724/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Тёплые озёра	5,5	3	3

Окончание таблицы 6.2						
1	2	3	4	5	6	7
53	744/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Хара-Мурин	5	3	н/д
54	1281/14	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Хара-Мурин	6	3	н/д
55	164/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
56	166/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
57	167/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
58	168/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
59	169/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	4	4
60	172/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
61	173/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	КК	3	3
62	177/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	КК	3	3
63	180/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	КК	3	3

Примечание. \* Штамм выделен на культуре клеток СПЭВ.

## 6.2. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов и изолятов РНК и генотипическая структура вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в природных очагах Прибайкалья

В 1989-1992 гг. на разных территориях Прибайкалья нами было изолировано и охарактеризовано по биологическим свойствам 75 штаммов ВКЭ (74 – из клещей *I. persulcatus* и один – из мозга зайца-беляка (*Lepus timidus* Linnaeus) [Мельникова, 1994]. Первоначально изоляты типировали с помощью РН в микрокультуре СПЭВ под агаровым покрытием [Chanas et al., 1976; Calisher et al., 1989] с антисыворотками к штаммам Айна/1448 (сибирский) и Софьин (восточный), поскольку считалось, что именно эти варианты ВКЭ преобладают в регионе [Трухина и др., 1988; 1989]. Критерием для отнесения штамма к тому или иному серотипу считали четырёхкратную разницу между титрами [Calisher, 1988]. При этом подходе оказалось возможным отнести 38 % исследованных штаммов к серотипу Айна/1448 и 8 % – к серотипу Софьин. Остальные 54 % изученных штаммов нейтрализовались обеими антисыворотками с меньшей разницей в титрах и не могли быть отнесены ни к одному из них. Антисывороткой к штамму 256 (западный) дополнительно удалось нейтрализовать 5,4 % штаммов. Результаты титрования с четырьмя антисыворотками (Софьин, Айна/1448, 256 и Лесопарк-11 (штамм, отнесенный к урало-сибирскому варианту ВКЭ [Злобин, 1992]) оказались значительно более «пёстрыми». Некоторые штаммы одинаково хорошо нейтрализовались всеми четырьмя сыворотками, другие

выказывали большее сродство к одному из прототипных штаммов. При этом полностью идентифицировать с восточным серотипом не удалось ни один штамм. Сывороткой к «Айна/1448» в разведении 1:640 и выше нейтрализовалось почти 30 % штаммов, к «Лесопарку-11» – около 40 %. Аналогичные результаты были получены М.М. Верхозиной [2014]: изученные штаммы нейтрализовались иммунными сыворотками в различной степени, причем разница иногда достигала двух и более разведений сыворотки. Четкой дифференциации штаммов достигнуть удавалось не всегда, т.к. часть из них нейтрализуются в одинаковой степени одновременно двумя или тремя сыворотками. По мнению М.М. Верхозиной [2014] полученные результаты свидетельствуют о том, что реакция нейтрализации мало пригодна для внутривидовой антигенной дифференциации штаммов.

Для дифференциации штаммов, изолированных в 2006-2014 гг. мы применили молекулярно-генетические методы.

В настоящее время на основании данных о структуре полного генома и анализа нуклеотидных последовательностей коротких фрагментов гена белка Е штаммы ВКЭ принято разделять на три основных генотипа (субтипа): дальневосточный (1), европейский, он же западный (2) и сибирский (3) [Ecker et al., 1999; Virus taxonomy, 2005].

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 Е 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 (табл. 6.3).

Еще в 70-х годах прошлого века: антитела (АТ) к АГ западного (штамм 256) варианта ВКЭ обнаруживали в сыворотках крови жителей Тункинского района Бурятской АССР ( $6,6 \pm 2,2$  %) [Горин и др., 1977]. В начале XXI века молекулярными методами было подтверждено существование штаммов европейского субтипа в Восточной Сибири (5,7 % от числа исследованных) [Верхозина и др., 2007]. Они были выделены как от

Результаты типирования изолятов с помощью секвенирования  
(ген E, 1195 п.н.)

№ п/п	Штамм	Источник изоляции	Место сбора материала	Субтип	Вариант
1	2	3	4	5	6
1	Конст./14	Кровь больной К.	Иркутская обл., Иркутский р-н, Байкальский тракт, 17 км	3	Заусаев
2	116/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Васильченко
3	127/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Заусаев
4	542/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Заусаев
5	834/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Заусаев
6	840/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	mix
7	862/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Заусаев
8	1047/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	3	Заусаев
9	905/14	<i>I. persulcatus</i>	30 км	3	Васильченко
10	42/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
11	55/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Заусаев
12	549/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Заусаев
13	1047/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Заусаев
14	1434/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км	2	
15	1456/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км	2	
16	КСП-3/09	Красно-серая полёвка	43 км	3	Васильченко
17	1066/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
18	1073/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
19	Бур.- 18/10	Бурозубка	43 км	2	
20	570/11	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
21	1481/12	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
22	1052/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
23	1099/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
24	1103/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
25	1110/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
26	1112/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
27	1121/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
28	1169/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
29	1374/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Заусаев
30	1389/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
31	1392/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
32	1394/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
33	1401/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко

34	1405/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Заусаев
Продолжение таблицы 6.3					
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
35	1485/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
36	2023/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
37	2024/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
38	754/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
39	1005/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
40	1666/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
41	1683/15	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
42	2140/15	<i>I. persulcatus</i>	43 км	3	Васильченко
43	388/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Заусаев
44	478/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
45	1038/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
46	КК 99/08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
47	КК 110/08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
48	789/10	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
49	683/11	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
50	1551/12	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
51	1595/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
52	1940/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
53	2154/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Заусаев
54	1578/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
55	1592/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
56	1648/15	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
57	1749/15	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Заусаев
58	1971/15	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3	Васильченко
59	440/13	<i>I. persulcatus</i>	Голоустненский тракт	3	Васильченко
60	518/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Быстрая	3	Васильченко
61	580/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Талая	3	Васильченко
62	724/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Тёплые озёра	3	Васильченко
63	744/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Хара-Мурин	3	Васильченко
64	1281/14	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Хара-Мурин	3	Васильченко
65	817/15	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Утулик	3	Васильченко
66	905/15	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, р. Утулик	3	Васильченко
67	164/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
68	166/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
69	167/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко

70	168/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
Окончание таблицы 6.3					
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
71	169/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
72	172/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
73	173/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	3	Васильченко
74	177/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	3	Васильченко
75	180/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	3	Васильченко

теплокровных (больных людей и мелких млекопитающих), так и из клещей *I. persulcatus* [Ткачев и др., 2014]. Нами в 2008-2010 гг. выделено четыре штамма ВКЭ европейского субтипа из клещей *I. persulcatus* (№№ КК 99/08, 1434/09, 1456/09) и из мозга бурозубки (Бур.-18/10) – 5,3 % от общего количества генотипированных изолятов. И клещи, и зверёк были отловлены на стационарных участках 43-47 км Байкальского тракта. Изоляция штаммов европейского субтипа из разных источников в разные годы в одном природном микроочаге является безусловным доказательством постоянной циркуляции данного субтипа вируса на обследуемой территории.

Впервые расшифрован полный геном штаммов европейского субтипа, выделенных из разных природных источников в Прибайкалье [Adelshin et al., 2015]. Анализ полногеномных нуклеотидных последовательностей определил 97,2 % сходства с прототипным штаммом европейского субтипа Neudoerfl (U27495) и 99,8 % со штаммом 84.2 (HM120875), выделенным на территории Алтая (рис. 6.4).

Изоляты сибирского субтипа (рис 6.5) 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 по литературным данным и результатам наших исследований [Мельникова и др., 2012а]. Причем в этой группе оказались 6 из 7 изолятов с участков, расположенных ближе всего к областному центру (17 и 23 км Байкальского тракта) – территории с большой концентрацией садоводств.

Между тем, с распространенностью этого субтипа связывают утяжеление клинического течения и рост числа очаговых форм КЭ в некоторых регионах [Конькова-Рейдман и др., 2013; Конькова-Рейдман, Злобин, 2016].

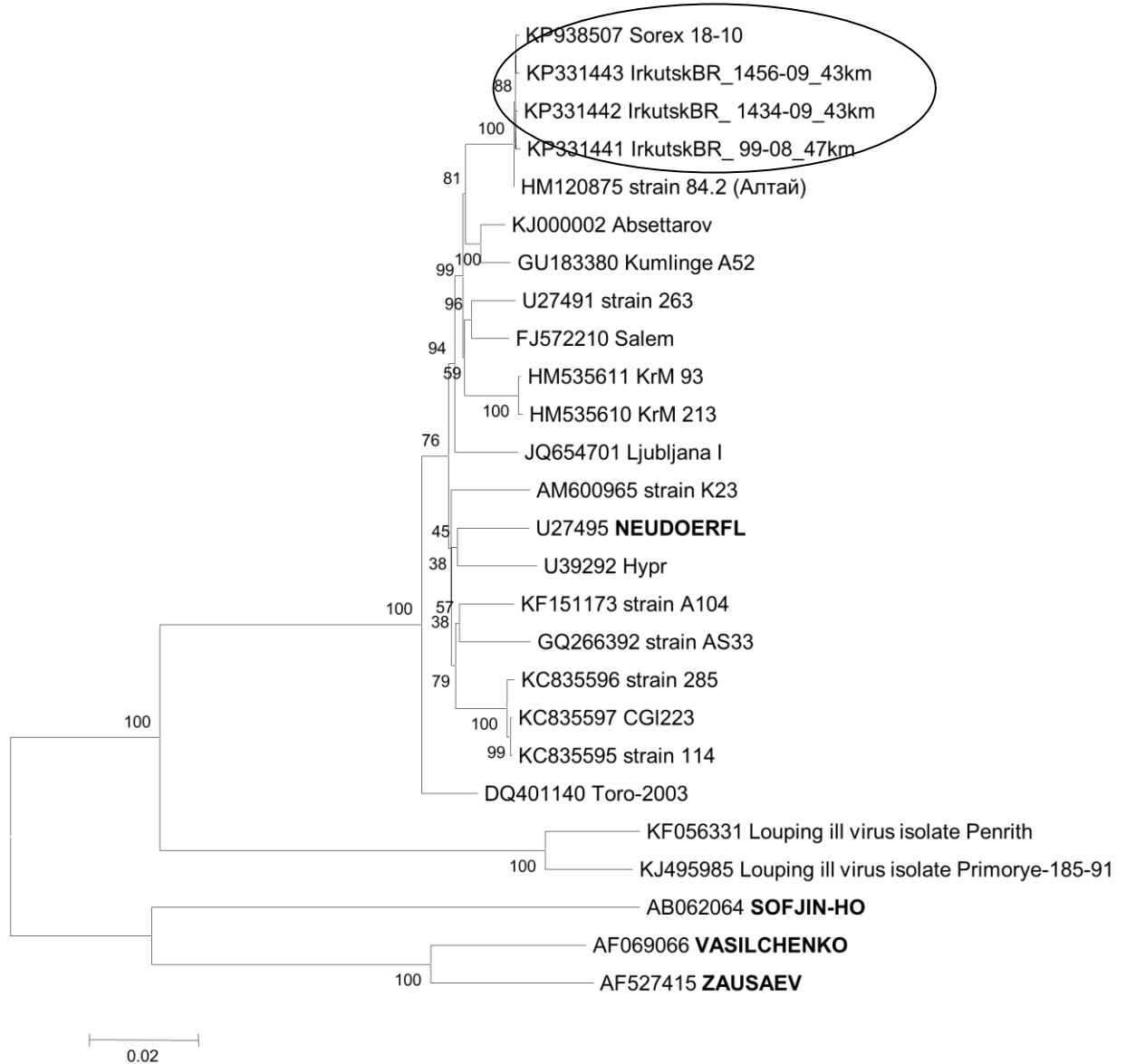


Рис. 6.4. Дендрограмма вируса КЭ на основе последовательностей гена полипротеина (10 377 п.н.). Изоляты от таёжных клещей и бурозубки с Байкальского тракта обведены.

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 (табл. 6.4). При этом в выборках с 43 и 47 км

преимущественно обнаружены штаммы сибирского субтипа из группы «Васильченко»,  
а с 17 и 23 км – «Заусаев».

Таблица 6.4

Генетическая принадлежность изолятов и биологические свойства групп штаммов ВКЭ с разных территорий

Место сбора материала	Количество изолятов*	Генотипированы		Вариант сибирского генотипа		Инкубационный период при 1-ом заражении мышей (суток)	Инкубационный период в пассажах (суток)	Церебральная активность**	Периферическая активность**	ИИ
		Сибирский	Европейский	Васильченко	Заусаев					
Байкальский тракт, 17 км	1	1	0	0	1	4	3	10,1	9,1	1
Байкальский тракт, 23 км	7	7***	0	1	5	4-7	3-4	7,0-10,9	4,8-8,3	1,0-3,0
Байкальский тракт, 30 км	1	1	0	1	0	7	3	10,2	6,9	3,3
Байкальский тракт, 43 км	33*	30	3	25	5	4-18	3-4,5	6,9-11,0	3,3-9,9	0,8-3,7
Байкальский тракт, 47 км	17*	15	1	12	3	3-14	3-4	6,2-10,7	4,5-9,3	1,1-2,8
Голоустненский тракт	1	1	0	1	0	5-8	4	9,1	8,2	0,9
УОБО	9	9	0	9	0	КК	3	8,1-11,5	7,1-9,3	1,0-2,4
Слюдянский район	7*	7	0	7	0	5-15	3-4	9,2-10,0	7,1-8,1	1,1-2,9
В целом	76	71	4	56	14	6,7	3,9	9,3	7,5	1,8

Примечания: \*с учётом изолятов РНК; \*\* IgЛД<sub>50</sub>/мл; ИИ – индекс инвазивности; \*\*\* – один штамм – сибирский mix

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» (табл. 6.4). 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. 6.5 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 (рис. 6.5).

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 [Romanova et al., 2007]. В то же время молекулярно-генетическое исследование, в том числе характеристика полного генома [Formanová et 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 [Ткачёв 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; Fajš 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].

Рис. 6.5. 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.



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. 6.6). 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.

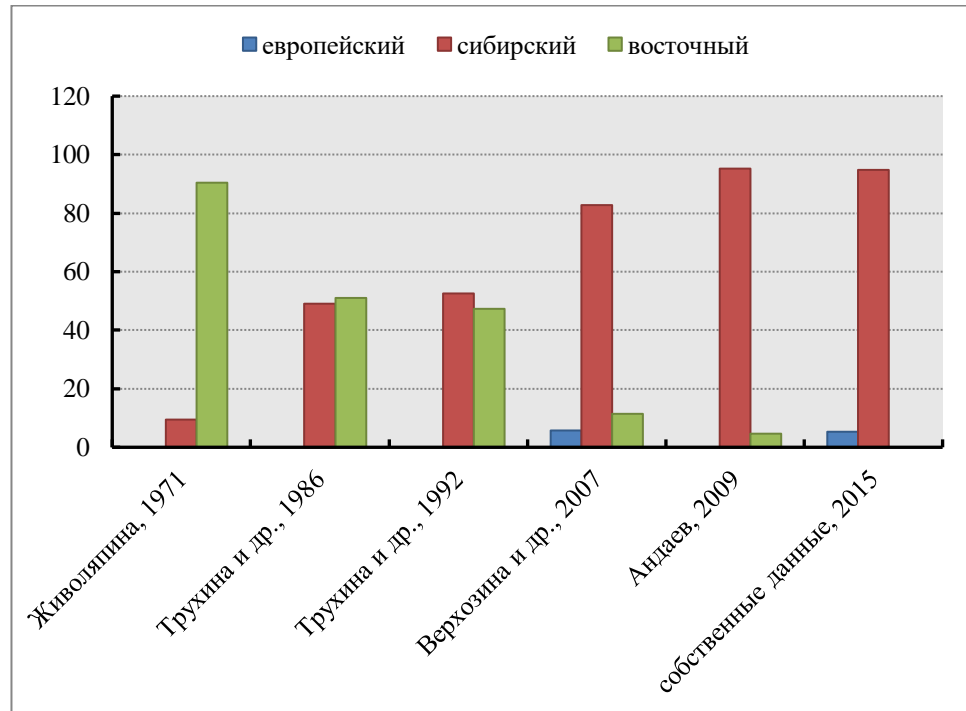


Рис. 6.6. Изменение соотношения штаммов разных субтипов из коллекций, собранных в Прибайкалье с 1960-х годов по настоящее время. По оси абсцисс – авторы исследований коллекций разных лет, по оси ординат – доля штаммов разных субтипов (в %).

### 6.3. 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<sub>ic</sub>) и подкожном (mN<sub>sc</sub>) заражении беспородных БМ массой 6-8 г. Диапазон колебаний церебральной активности штаммов составлял от 3,3 до 11,5 lg ЛД<sub>50</sub>/мл при среднем значении 9,3±0,17 (табл. 6.5). В качестве критерия при оценке показателя церебральной активности штаммов была использована медиана значений mN<sub>ic</sub> 8,5 lg ЛД<sub>50</sub>/мл. Ниже этой цифры церебральная активность была у 13 штаммов. Очень низкую вирулентность – 3,3 lg ЛД<sub>50</sub>/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 ЛД<sub>50</sub>/мл), 6 оказались умеренновирулентны (от 4,1 до 5,9 lg ЛД<sub>50</sub>/мл) и только 2 слабовирулентны (меньше 4 lg ЛД<sub>50</sub>/мл). Диапазон колебаний – от 2,4 до 9,9 lg ЛД<sub>50</sub>/мл, среднее значение – 7,5±0,18.

Все четыре штамма европейского субтипа (табл. 6.3) 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 ЛД<sub>50</sub>/мл, периферическая – 7,1-8,9, индекс инвазивности (ИИ) – 0,9-2,4 lg.

Принято считать, что значение ИИ в 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; Верховина, 2014]. В целом по выборке ИИ превышал 2,5 lg у 19,4 % штаммов и лишь в трёх случаях совпал с умеренной и низкой вирулентностью для мышей при периферическом пути введения (табл. 6.5).

Таблица 6.5

Показатели степени вирулентности при разных путях введения  
и индекс инвазивности исследованных штаммов

№ п/п	Штамм	Источник изоляции	Место сбора материала	mNic (lg ЛД <sub>50</sub> /мл)	mNsc (lg ЛД <sub>50</sub> /мл)	ИИ	Значение при-знака
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Конст./14	Кровь больной К.	Иркутская обл., Иркутский р-н, Байкальский тракт, 17 км	10,1	9,1	1,0	+
2	116/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	10,9	8,3	2,6	±
3	127/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	9,2	8,1	1,1	+
4	542/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	7,8	4,8	3	-
5	834/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	8,7	7,3	1,4	+
6	840/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	10,0	8,1	1,9	+
7	862/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	7,0	5,3	1,7	+
8	1047/10	<i>I. persulcatus</i>	23 км	9,1	8,1	1,0	+
9	905/14	<i>I. persulcatus</i>	30 км	10,2	6,9	3,3	-
10	42/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,7	8,8	1,9	+
11	55/07	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,2	8,1	1,1	+
12	549/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,8	7,8	2	+
13	1047/08	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,2	8,3	1,9	+
14	1434/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,0	8,9	1,1	+
15	1456/09	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,8	8,4	2,4	±
16	КСП-3/09	Красно-серая полёвка	43 км	11,0	9,9	1,1	+
17	1066/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,2	7,1	1,1	+
18	1073/10	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,3	6,8	2,5	±
19	Бур.-18/10	Бурозубка	43 км	9,0	8,1	0,9	+
20	570/11	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,8	6,1	2,7	±
21	1481/12	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,0	5,3	2,7	±
22	1052/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,1	8,2	1,9	+
23	1099/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,2	8,2	1,0	+
24	1103/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,9	7,9	2,0	+
25	1110/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,1	7,3	1,8	+
26	1112/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,1	8,1	2,0	+
27	1121/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,9	7,4	1,5	+
28	1169/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,0	6,2	1,8	+
29	1389/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,1	8,4	0,7	+
30	1392/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	8,4	7,2	1,2	+
31	1394/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	6,9	3,3	3,6	-
32	1401/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,3	7,1	2,2	±
33	1405/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,1	7,8	2,3	±
34	1485/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,4	7,3	3,1	-

35	2024/13	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,1	7,1	3,0	-
Продолжение таблицы 6.5							
1	2	3	4	5	6	7	8
36	1005/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	10,1	8,8	1,3	+
37	1666/14	<i>I. persulcatus</i>	43 км	9,1	8,4	0,7	+
38	388/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	6,2	4,5	1,7	+
39	478/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	9,0	7	2,0	+
40	1038/06	<i>I. persulcatus</i>	47 км	9,7	8,4	1,3	+
41	КК 99/08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	9,1	7,1	2,0	+
42	КК 110 /08	<i>I. persulcatus</i>	47 км	10,7	9,3	1,4	+
43	789/10	<i>I. persulcatus</i>	47 км	9,3	7,1	2,2	±
44	683/11	<i>I. persulcatus</i>	47 км	8,2	7,1	1,1	+
45	1551/12	<i>I. persulcatus</i>	47 км	7,9	5,9	2,0	+
46	1595/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	10,1	7,3	2,8	±
47	2008/13	<i>I. persulcatus</i>	47 км	3,3	2,4	0,9	+
48	1578/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	7,1	5,9	1,2	+
49	1592/14	<i>I. persulcatus</i>	47 км	11,0	8,4	2,6	±
50	440/13	<i>I. persulcatus</i>	Голоустненский тракт	9,1	8,2	0,9	+
51	518/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Быстрая	10,0	7,1	2,9	±
52	724/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Тёплые озёра	9,2	7,2	2,0	+
53	744/13	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Хара-Мурин	9,2	8,1	1,1	+
54	1281/14	<i>I. persulcatus</i>	Слюдянский р-н, Хара-Мурин	8,1	6,9	1,3	+
55	164/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	10,2	8,1	2,1	±
56	166/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	10,2	9,1	1,1	+
57	167/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	10,3	8,9	1,4	+
58	168/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	11,5	9,1	2,4	±
59	169/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	9,8	8,3	1,5	+
60	172/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	11,0	9,3	1,7	+
61	173/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Загатуй	10,0	8,9	1,1	+
62	177/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	8,1	7,1	1,0	+
63	180/07	<i>I. persulcatus</i>	УОБО, Хиней	9,2	7,9	1,3	+

Примечание. Генетический признак (+) учитывали, если разница титров вируса составляла  $\leq 2,0$  lg; ( $\pm$ ) – от 2,1 до 2,9 lg; (-) –  $\geq 3,0$  lg.

ИИ как генетический признак в исследованной выборке проявился следующим образом. ИИ<sup>+</sup> ( $\leq 2,0$  lg) – 73 % штаммов – высокий уровень, свидетельствующий о способности штаммов преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигать ЦНС и размножаться в ней. ИИ<sup>±</sup> (2,1-2,9 lg) – 20,6 % – средний уровень, ИИ<sup>-</sup> – 6,3 % – низкий уровень. Во всех группах исследованных штаммов встречались разные значения этого признака (табл. 6.6).

Таблица 6.6

## Распределение исследованных штаммов признаку ИИ

Субтип	Вариант субтипа 3	Всего штаммов	Значение признака ИИ		
			+	±	-
2		4	3	1	0
3	Заусаев	11	9	1	1
3	Васильченко	46	32	11	3
3	mix	1	1	0	0

Для дополнительной характеристики вирулентных свойств штаммов мы определили среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и процент летальности мышей при разных путях заражения. Показатели СПЖ мышей после заражения различными штаммами варьировали от 4 до 14 суток (срок наблюдения) в зависимости от способа введения, варианта и субтипа вируса и разведения инокулируемой суспензии (табл. 6.7, 6.8).

Таблица 6.7

## Средняя продолжительность жизни мышей (в сутках) при внутримозговом заражении штаммами вируса КЭ

№ п/п	Штамм	Разведение вирусной суспензии						
		10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-9</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Европейский субтип								
1	КК 99/08	5,0	4,8	5,5	6,3	8,5	13,8	13,8
2	1434/09	4,0	4,3	4,5	4,8	5,3	14,0	14,0
3	1456/09	4,8	6,3	6,3	7,0	7,0	7,5	12,5
4	Бур.-18/10	5,5	7,0	7,0	7,0	7,8	14,0	13,5
	Средняя	4,8±0,31	5,6±0,64	5,8±0,53	6,3±0,53	7,1±0,70	12,3±1,61	13,4±0,33
Сибирский субтип								
Заусаев								
5	388/06	7,0	7,3	12,8	14,0	14,0	14,0	14,0
6	55/07	5,8	6,3	5,5	6,9	8,0	13,0	14,0
7	549/08	5,0	5,0	5,0	5,8	6,8	10,5	11,8
8	1047/08	6,0	6,0	6,0	6,3	6,8	6,5	14,0
9	127/10	7,0	7,0	7,0	7,0	7,8	12,5	14,0
10	542/10	н/д	7,67	9,3	12,3	13,5	14,0	14,0
11	834/10	6,0	6,5	7,0	7,0	12,5	11,0	14,0
12	862/10	6,3	8,0	7,3	14,0	12,3	14,0	14,0
13	1047/10	6,3	6,3	6,3	7,0	8,3	13,3	12,5

14	1405/13	6,5	6,5	7,0	7,5	8,3	8,5	12,3
Продолжение таблицы 6.7								
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
15	Конст./1 4	6,3	6,5	7,3	7,5	7,8	8,5	10,8
	Средняя	6,2±0,19	6,6±0,25	7,3±0,64	8,6±0,95	9,6±0,8 5	11,4±0,7 9	13,2±0,3 6
Васильченко								
16	478/06	6,3	6,5	6,8	7,3	11,5	12,5	14,0
17	1038/06	5,8	6,0	6,3	6,9	9,3	9,3	14,0
18	42/07	5,8	5,8	6,0	6,3	7,8	8,8	13,0
19	164/07	5,8	6,0	6,0	6,1	6,9	12,0	13,5
20	166/07	7,5	8,0	8,0	9,0	8,0	11,5	12,8
21	167/07	6,0	6,0	5,9	6,0	6,1	9,3	12,5
22	168/07	6,0	6,0	7,3	7,3	7,0	10,5	12,0
23	169/07	6,0	6,0	6,5	7,1	7,5	11,8	12,8
24	172/07	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	12,0
25	173/07	н/д	н/д	7,8	8,0	9,5	12,8	14,0
26	177/07	6,0	6,0	6,5	6,9	8,6	14,0	14,0
27	180/07	5,5	6,5	7,0	8,3	10,0	14,0	14,0
28	КК 110/08	5,0	5,5	6,3	4,5	6,5	11,3	13,3
29	КСП- 3/09	6,3	6,3	6,3	6,9	7,0	7,8	9,3
30	116/10	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,5	9,8
31	789/10	6,0	6,0	6,0	6,0	10,3	13,0	14,0
32	1066/10	7,0	7,0	7,0	7,5	12,5	14,0	14,0
33	1073/10	7,0	7,0	7,0	7,0	9,8	14,0	11,3
34	570/11	6,0	7,0	7,0	7,3	10,8	13,3	13,3
35	683/11	6,0	6,5	9,0	7,0	14,0	13,3	14,0
36	1481/12	7,5	8,8	8,3	10,0	14,0	14,0	14,0
37	1551/12	7,0	7,3	7,5	9,5	14,0	14,0	14,0
38	440/13	7,3	7,0	7,0	8,0	10,3	12,3	14,0
39	518/13	6,3	6,5	7,5	11,0	11,0	14,0	14,0
40	724/13	7,3	7,0	7,3	7,8	10,0	14,0	13,0
41	744/13	6,3	6,8	8,0	7,3	10,3	13,8	14,0
42	1052/13	7,3	7,0	7,3	7,5	8,8	11,8	14,0
43	1099/13	7,0	7,3	7,3	7,8	8,8	13,3	14,0
44	1103/13	7,3	7,3	8,3	9,0	10	10,8	14,0
45	1110/13	7,0	6,8	7,5	7,8	8,5	12,5	14,0
46	1112/13	6,5	6,8	7,0	7,0	9,5	10,3	10,5
47	1121/13	7,5	7,3	8,0	9,8	12,3	13,8	14,0
48	1169/13	6,3	7,0	7,3	9,0	12,8	14,0	14,0
49	1389/13	7,0	7,3	8,0	8,3	8,3	12,0	14,0
50	1392/13	7,5	6,8	7,5	7,7	12,8	14,0	14,0
51	1394/13	7,5	12,5	11,8	13,3	14,0	14,0	14,0
52	1401/13	6,5	6,5	6,5	7,5	8,5	12,5	14,0
53	1485/13	5,8	5,5	6,8	6,0	8,0	11,0	14,0
54	1595/13	6,5	6,5	7,8	7,3	11,0	8,0	13,3
55	2024/13/	6,3	6,8	7,5	8,5	9,3	8,5	14,0

56	905/14	6,5	6,8	6,8	8,3	10,5	11,5	12,0
Окончание таблицы 6.7								
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
57	1005/14	7,3	7,8	7,0	7,8	7,3	11,3	12,8
58	1281/14	6,5	6,0	8,5	10,0	13,3	14,0	14,0
59	1578/14	6,5	7,0	9,0	12,0	14,0	14,0	14,0
60	1592/14	6,5	7,0	6,8	7,3	8,5	12,3	14,0
61	1666/14	7,0	7,5	7,3	8,5	10,8	13,0	14,0
	Средняя	6,6±0,09	6,8±0,16	7,3±0,15	7,9±0,23	9,9±0,34	11,9±0,31	13,3±0,17
Сибирский тип								
62	840/10	4,75	4,75	5,25	5,5	5,5	7,5	10,8
	Средняя сибирского субтипа	6,5±0,09	6,8±0,14	7,3±0,17	8,0±0,26	9,8±0,32	11,8±0,29	13,3±0,15
	Средняя по выборке	6,5±0,15	6,8±0,18	7,3±0,20	8,0±0,27	9,4±0,34	11,8±0,29	13,2±0,19

Таблица 6.8

Средняя продолжительность жизни мышей (в сутках)  
при подкожном заражении штаммами вируса КЭ

№ п/п	Штамм	Разведение вирусной суспензии						
		10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-9</sup>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Европейский субтип								
1	КК 99/08	6,0	6,3	6,5	7,0	12,8	14,0	14,0
2	1434/09	5,0	5,5	6,5	9,0	9,8	9,5	14,0
3	1456/09	7,3	7,0	7,8	7,5	10,0	13,5	14,0
4	Бур.-18/10	7,3	7,0	7,8	10,0	10,8	14,0	14,0
	Средняя	6,4±0,54	6,4±0,36	7,1±0,36	8,4±0,69	10,8±0,68	12,8±1,09	14,0
Сибирский субтип								
Заусаев								
5	388/06	11,0	12,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0
6	55/07	8,7	7,5	13,1	13,4	12,8	14,0	14,0
7	549/08	5,8	7,3	6,8	7,5	11,8	12,8	14,0
8	1047/08	7,0	6,5	6,5	9,0	14,0	14,0	13,0
9	127/10	7,0	7,0	8,0	10,0	7,8	14,0	14,0
10	542/10	10,5	12,8	13,0	14,0	14,0	14,0	14,0
11	834/10	7,0	8,0	8,0	8,0	13,0	14,0	14,0
12	862/10	7,5	8,8	12,5	14,0	14,0	14,0	14,0
13	1047/10	6,0	6,3	8,5	8,5	8,5	11,8	14,0
14	1405/13	7,5	7,5	8,3	8,3	11,8	12,3	14,0
15	Конст./1	7,0	7,0	8,0	7,8	8,3	8,8	14,0

	4							
Продолжение таблицы 6.8								
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
	Средняя	7,7±0,51	8,2±0,65	9,7±0,85	10,4±0,85	11,8±0,75	13,0±0,50	13,9±0,09
Васильченко								
16	478/06	7,3	8,5	8,8	12,5	13,0	14,0	14,0
17	1038/06	7,0	7,8	9,0	11,0	12,1	11,3	14,0
18	42/07	7,5	7,3	7,8	8,1	9,6	14,0	14,0
19	164/07	н/д	н/д	7,5	9,3	8,5	14,0	11,0
20	166/07	7,0	7,0	8,0	8,4	8,9	11,8	13,3
21	167/07	н/д	н/д	8,3	8,5	11,3	13,0	13,3
22	168/07	8,0	9,8	8,5	10,1	8,0	13,3	14,0
23	169/07	н/д	н/д	8,5	8,3	9,0	12,5	14,0
24	172/07	7,5	7,5	7,0	8,3	8,5	10,3	14,0
25	173/07	н/д	н/д	10,0	10,0	10,0	11,5	14,0
26	177/07	н/д	н/д	8,5	10,3	13,0	14,0	14,0
27	180/07	8,8	9,5	8,8	9,8	11,3	14,0	14,0
28	КК 110/08	7,3	7,0	7,0	8,25	10,8	12,0	14,0
29	КСП- 3/09	7,0	7,8	6,5	9,4	8,8	11,3	13,0
30	116/10	7,0	7,5	8,0	7,5	9,0	12,8	14,0
31	789/10	7,0	7,5	7,5	9,5	14,0	14,0	14,0
32	1066/10	7,0	7,3	9,5	10,3	12,5	14,0	14,0
33	1073/10	9,8	9,5	10,5	11,3	13,0	14,0	14,0
34	570/11	10,3	11,0	11	13,0	14,0	14,0	14,0
35	683/11	9,5	10,8	10,5	13,3	13,3	14,0	14,0
36	1481/12	7,8	13,0	14	14,0	14,0	14,0	14,0
37	1551/12	8,3	8,5	13,8	14,0	14,0	14,0	14,0
38	440/13	9,0	9,0	10,3	12,0	11,8	13,0	13,0
39	518/13	13,8	11,0	12,3	11,7	14,0	14,0	14,0
40	724/13	8,5	9,0	9,8	11,5	12,8	14,0	14,0
41	744/13	7,3	8,7	9,8	11,0	13,5	14,0	14,0
42	1052/13	8,3	7,8	8,8	12,0	9,0	11,3	11,0
43	1099/13	8,0	7,5	9,0	8,5	11,0	14,0	14,0
44	1103/13	8,5	10,0	8,5	10,8	13,3	14,0	14,0
45	1110/13	10,0	7,8	9,5	11,5	13,5	14,0	13,3
46	1112/13	5,5	5,5	5,5	7,0	10,5	10,5	14,0
47	1121/13	8,8	9,5	10,3	13,0	13,8	12,7	12,7
48	1169/13	10,5	11,8	11,3	11,8	11,0	13,0	14,0
49	1389/13	8,0	8,7	9,0	9,0	14,0	14,0	14,0
50	1392/13	9,0	9,0	9,8	12,8	13,8	13,3	12,0
51	1394/13	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0
52	1401/13	9,3	7,3	8,3	10,5	13,3	14,0	14,0
53	1485/13	8,5	6,5	7,3	10,5	13,0	13,0	14,0
54	1595/13	7,3	7,8	10,0	11,0	14,0	12,0	12,3
55	2024/13	6,8	7,0	8,5	8,5	12,3	14,0	14,0
56	905/14	7,8	8,0	7,5	10,5	14,0	14,0	14,0
57	1005/14	7,0	7,3	7,5	8,0	9,0	12,8	13,0

58	1281/14	9,8	9,8	8,0	13,0	12,3	14,0	12,3
Окончание таблицы 6.8								
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
59	1578/14	9,0	10,3	11,0	14,0	14,0	14,0	14,0
60	1592/14	7,8	6,8	7,5	9,0	10,5	7,75	7,5
61	1666/14	7,0	7,7	8,0	8,5	9,0	14,0	14,0
	Средняя	8,4±0,26	8,6±0,27	9,1±0,27	10,1±0,29	11,8±0,30	13,1±0,20	13,5±0,17
Сибирский тип								
62	840/10	5,0	5,0	5,8	5,3	9,5	10,0	14,0
	Средняя сибирского субтипа	8,2±0,24	8,4±0,26	9,2±0,27	10,4±0,29	11,8±0,28	13,0±0,19	13,6±0,14
	Средняя по выборке	8,1±0,25	8,4±0,26	9,1±0,26	10,4±0,28	11,7±0,26	13,0±0,19	13,6±0,13

При внутримозговом (в/м) заражении гибель БМ наступала в среднем на двое суток раньше, чем при периферическом. Эта разница достоверна вплоть до разведения вируса  $10^{-9}$  ( $P < 0,001$  для разведений  $10^{-3}$  -  $10^{-8}$  и  $P < 0,05$  для разведения  $10^{-9}$ ). СПЖ мышей, зараженных европейскими штаммами ВКЭ в разведениях 1:1000-1:100000 при интрацеребральном (и/ц) пути введения и в разведениях 1:1000-1:10000 при подкожном (п/к) была статистически значимо короче, чем при заражении сибирскими штаммами ( $P < 0,001$  при и/ц инокуляции в разведении 1:1000,  $P < 0,05$  в остальных случаях). «Переломным» для обоих субтипов вируса становится разведение  $10^{-7}$ - $10^{-8}$ , после которого кривая СПЖ выходит на плато (рис. 6.7).

Процент гибели зараженных животных колебался от нуля до 100 в зависимости от способа введения, штамма, варианта и субтипа вируса и разведения инокулируемой суспензии (табл. 6.9, 6.10).

Доля БМ, выживших после заражения сибирскими штаммами ВКЭ, была статистически значимо выше по сравнению с европейскими при разведениях вируса  $10^{-5}$ - $10^{-7}$  ( $P < 0,05$ , 0,01 и 0,001 соответственно), при разведении  $10^{-8}$  разница недостоверна, а при разведении  $10^{-9}$  наоборот, выживало больше мышей, зараженных европейским субтипом вируса ( $P < 0,05$ ).

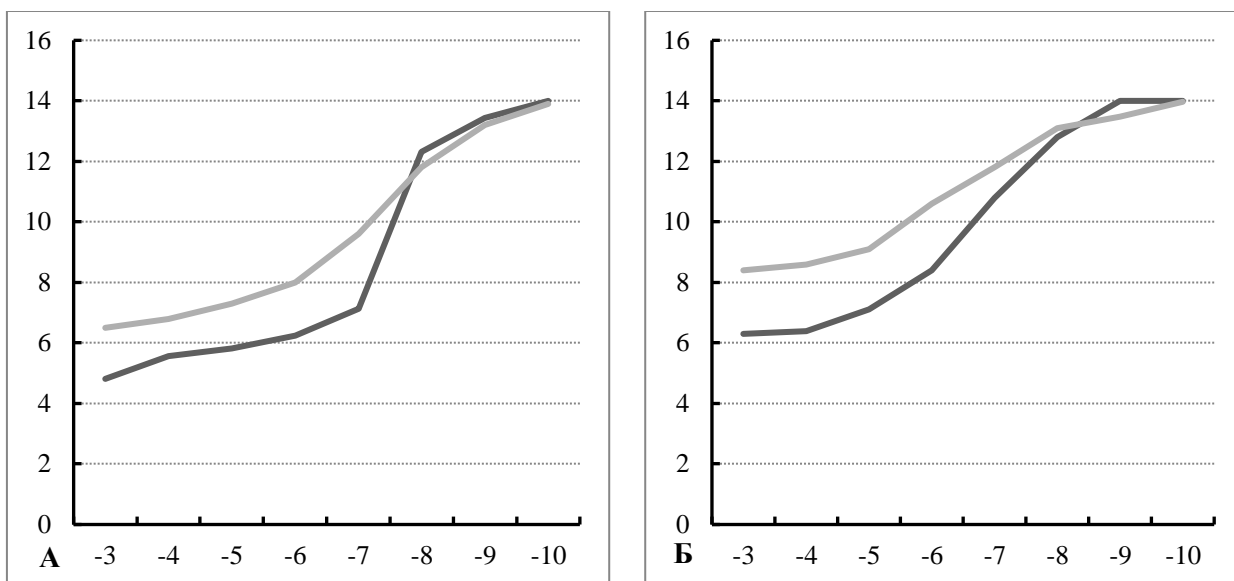


Рис. 6.7. СПЖ мышей при внутримозговом (А) и подкожном (Б) заражении европейскими (чёрная линия) и сибирскими (серая линия) штаммами ВКЭ. По оси абсцисс – разведение вируса, по оси ординат – продолжительность жизни (суток).

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 при заражении разными дозами вируса.

Статистически достоверные различия для имеющейся выборки были получены только по длительности инкубационного периода при первом 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 мышях инкубационный период заболевания, вызываемого штаммами серотипа Айна, был более продолжительным по сравнению со

штаммами восточного серотипа. При этом корреляции между продолжительностью инкубационного периода

Таблица 6.9

Процент летальности мышей при внутримозговом введении ВКЭ

Субт ип	Вариант	Разведение вирусной суспензии							
		$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	$10^{-10}$
2		100,0±5,26	100,0±5,26	100,0±5,26	100,0±5,26	100,0±5,26	31,3±11,59	25±10,83	0±5,26
3	Заусаев	100,0±2,17	100,0±2,17	93,2±3,80	77,3±6,32	70,5±6,88	40,9±7,41	13,6±5,17	0±2,17
3	Васильченко	100,0±0,55	99,4±0,55	98,4±0,93	94,0±1,75	75,5±3,17	46,2±3,68	24,2±3,16	1,63±0,93
3	В целом	100,0±0,44	99,6±0,44	97,4±1,04	90,9±1,88	75,0±2,84	46,1±3,27	22,6±2,75	1,29±0,74

Таблица 6.10

Процент летальности мышей при периферическом введении ВКЭ

Субт ип	Вариант	Разведение вирусной суспензии							
		$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$	$10^{-10}$
2		93,8±6,05	100,0±5,26	100,0±5,26	93,8±6,05	75,0±10,83	37,5±12,10	0±5,26	0±5,26
3	Заусаев	96,6±2,74	89,8±4,57	70,5±6,88	76,1±6,43	43,2±7,47	18,2±5,81	0±2,17	0±2,17
3	Васильченко	95,1±1,59	97,3±1,20	92,9±1,89	78,8±3,01	54,9±3,67	27,2±3,28	13,6±2,53	0,82±0,66
3	В целом	95,5±1,36	95,9±1,30	88,8±2,07	78,6±2,69	53,0±3,28	25,9±2,87	10,8±2,04	0,65±0,52

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.

Таблица 6.11

## Результаты сравнения групп штаммов «Заусаев» и «Васильченко»

Параметр сравнения	Заусаев	Васильченко
Средняя величина экстинкции в ИФА	5,8±1,68	5,5±0,66
Процент изоляции штаммов при первичном заражении мышей	90,9±8,67	94,4±3,82
Инкубационный период при первичном заражении (дней)	4,8±0,36	7,4±0,39
Средняя продолжительность жизни мышей при внутримозговом заражении высокой дозой вируса (дней)	6,2±0,19	6,6±0,09
Средняя продолжительность жизни мышей при подкожном заражении высокой дозой вируса (дней)	7,7±0,51	8,4±0,26
Процент летальности при периферическом заражении высокой дозой вируса	96,6±2,74	95,1±1,59
Доля штаммов с высокой периферической активностью	72,7±13,43	91,3±4,15
Доля штаммов с признаком ИИ <sup>+</sup>	81,8±11,63	69,6±6,78

С.М. Мураткина и Г.Н. Леонова [1992] на основании исследования 45 штаммов ВКЭ с юга Дальнего Востока, сделали вывод, что в теплокровных хозяевах происходит селекция более вирулентных клонов популяции, благодаря чему из них выделяются преимущественно высоковирулентные штаммы. Среди штаммов, выделенных от теплокровных и клещей, по данным М.М. Верхозиной [2014], встречались разные по ИИ-признаку, СПЖ и летальности для белых мышей, однако вирулентные свойства штаммов первой группы были более выраженными. Так, титры вируса при внутримозговом заражении мышей штаммами, изолированными от теплокровных, составляли в среднем 8,5 lg LD<sub>50</sub>/мл, при подкожном – 6,5 lg LD<sub>50</sub>/мл. Штаммы, обладающие более высокими нейровирулентными и нейроинвазивными свойствами, были выделены из мозга грызунов, птиц и образцов сыворотки крови людей, больных КЭ. Для штаммов, выделенных из иксодовых клещей, эти показатели были меньше: 7,5

и 5,0 lg LD<sub>50</sub>/мл соответственно. Средний показатель индекса инвазивности штаммов равнялся для первой группы – 1,8, для второй – 2,5. Штаммы, изолированные от теплокровных, обладали несколько большим процентом летальности (96,5±0,7 %) и меньшими показателями СПЖ для лабораторных мышей (5,4 дней) по сравнению со штаммами, выделенными от клещей, для которых летальность составила 93,5±0,7 %, а СПЖ – 6,0 дней. Эти результаты, по мнению М.М. Верхозиной, свидетельствуют о том, что организм теплокровных принимает участие в селекции более вирулентных штаммов вируса КЭ. Мы исследовали только три штамма от теплокровных, к тому же относящихся к разным субтипам ВКЭ, поэтому не можем представить достоверных данных по этому вопросу. Тем не менее, штаммы, выделенные нами из мозга мелких диких млекопитающих (красно-серая полёвка КСП-3 и бурозубка Б-18) и из крови больной К. демонстрировали высокую вирулентность для БМ при обоих путях введения: mN<sub>ic</sub> 9,0-10,1, mN<sub>sc</sub> – 8,1-9,9 lg ЛД<sub>50</sub>/мл, ИИ 0,9-1,1 lg.

\*\*\*

В процессе выполнения данной работы внесён вклад в формирование и изучение коллекции штаммов ВКЭ лаборатории, начало которой было положено в конце 1950-х годов.

При изоляции вируса на лабораторных животных наблюдалась явно выраженная отрицательная связь между вирусофорностью в ИФА и количеством выделенных штаммов. В годы с наиболее высокой вирусофорностью патогенной для мышей оказывалась минимальная доля положительных в ИФА клещевых суспензий. Больше всего изолятов ВКЭ удалось получить из клещей, собранных ближе к концу периода активности переносчиков.

Результативность выделения штаммов от самцов существенно выше, чем от самок. Это доказывает реальную опасность самцов таёжных клещей как переносчика ВКЭ.

На основе генотипирования 75 изолятов по крупному фрагменту гена E получены новые сведения о структуре популяции ВКЭ в Прибайкалье за последнее десятилетие. Показано, что со времени открытия серотипа Айна/1448 в 1960-е годы, штаммовый пейзаж на обследуемой территории претерпел значительные изменения в сторону абсолютного доминирования сибирского субтипа. Последний представлен двумя

группами – «Васильченко» и «Заусаев» со значимым преобладанием «Васильченко». Следует отметить, что, несмотря на преимущественное распространение группы «Васильченко» на большинстве территорий, в некоторых локациях наблюдается превалирование группы «Заусаев». Статистически достоверные различия для имеющейся выборки по этим группам штаммов были получены только по длительности инкубационного периода при первом заражении сосунков БМ. Кроме того, комплексное изучение материалов из природных очагов и выделение штаммов из разных источников (хозяева и переносчики вируса) послужило доказательством циркуляции ВКЭ европейского (2) субтипа в Прибайкалье.

Вместе с тем показано, что изоляты больше связаны с местом, чем со временем и источником изоляции, и штаммы из одного географического места в течение десятилетий могут не претерпевать никаких существенных изменений.

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.

## Глава 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. Гориным [1996], показал, что территориальное распределение заболеваемости неравномерно, а пространственное размещение и границы наиболее активных очагов за годы наблюдения претерпели значительные изменения. В 40-50-х годах XX в. самыми неблагополучными считались три западных района области, в 60-х годах – пять районов с лесодобывающей и перерабатывающей промышленностью. С 1974 г. основную массу больных стали составлять городские жители Иркутска, Зимы, Черемхово, Усолья-Сибирского и Ангарска, и свыше 80 % заболеваемости приходится на наиболее обжитую, плотно заселенную, тёплую и увлажнённую южную часть области. В динамике заболеваемости КЭ за тот же отрезок времени В.И. Злобин и О.З. Горин отмечают незначительные колебания каждые 2-4 года и более крупные периоды (по-видимому, 12-летние циклы), в течение которых имеются более заметные тенденции повышения или снижения уровня ежегодной заболеваемости. В 1995-1999 гг. уровень заболеваемости КЭ в Иркутской области достиг максимальных показателей за всю историю изучения этой инфекции. 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.

### 7.1. Создание базы данных о случаях заражения клещевым энцефалитом с целью эколого-эпидемиологического мониторинга

Медико-экологический мониторинг представляет собой систему мероприятий, обеспечивающих наблюдение за состоянием среды обитания, здоровья населения, их оценку, прогнозирование, а также действий, направленных на выявление, предупреждение и устранение влияния вредных факторов среды обитания (факторов риска) на здоровье населения [Куролап, 1998]. Природноочаговые инфекции тесно связаны с природными, антропогенными и социально-экономическими особенностями территории и требуют ежегодного слежения за всеми составляющими,

характеризующими эпидемический процесс. В результате мониторинга накапливается большое количество разрозненной эпидемиологической информации, нуждающейся в систематизации, унификации и объединении в единую структуру базы данных. 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.

На начальной стадии обработки эпидемиологической информации необходимо проведение предварительного моделирования, т.е. построения логической модели данных [Автоматизированные технологии..., 2003]. Главное назначение логической модели данных – систематизация разнообразной информации и отражение ее свойств по содержанию, структуре, объему, связям, динамике с учетом удовлетворения информационных потребностей всех категорий пользователей. Сначала выявляются объекты, процессы или сущности предметной области, которые могут представлять интерес для пользователя. Например, объектами могут быть люди, подвергшиеся нападению клещей, возбудители болезней, ландшафты и т.д. Для каждого объекта выделяется набор характеризующих его свойств (полей, реквизитов). Так, для человека, укушенного клещом, это могут быть: дата укуса, место работы, вид возбудителя инфекционной болезни и пр. Для ландшафта – географические координаты, тип растительности и др. На основе статистической эпидемиологической информации о заболеваемости КЭ создается логическая модель базы данных и разрабатывается алгоритм перевода этой информации в географический вид с дальнейшей визуализацией

на карте. Построение логической модели данных (рис. 7.1) осуществлялось согласно принципам проектирования реляционных баз данных.

Реляционная модель представляет базу данных в виде множества взаимосвязанных отношений [Зеленков, эл. ресурс]. Определялись показатели и их возможные взаимосвязи, необходимые для решения поставленных задач; формировались файлы, в которых выделяется ключевое поле (реквизит) для взаимодействия с другими файлами; устанавливался тип данных и разрядность каждого поля, количество записей в файлах и другие характеристики.

Привязку логической модели к программным и техническим средствам называют физической моделью базы данных. Она и дает конечное материализованное воплощение процессов создания базы данных. Нами создана пополняемая база данных, совместимая с программой Arc GIS (версия 9.3), в основу которой положены архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваний КЭ в г. Иркутске с 1995 по 2015 г. [Мельникова и др., 2013]. 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 (Приложение 1). С помощью созданной базы проводится мониторинг и анализ динамики заболеваемости жителей г. Иркутска КЭ.

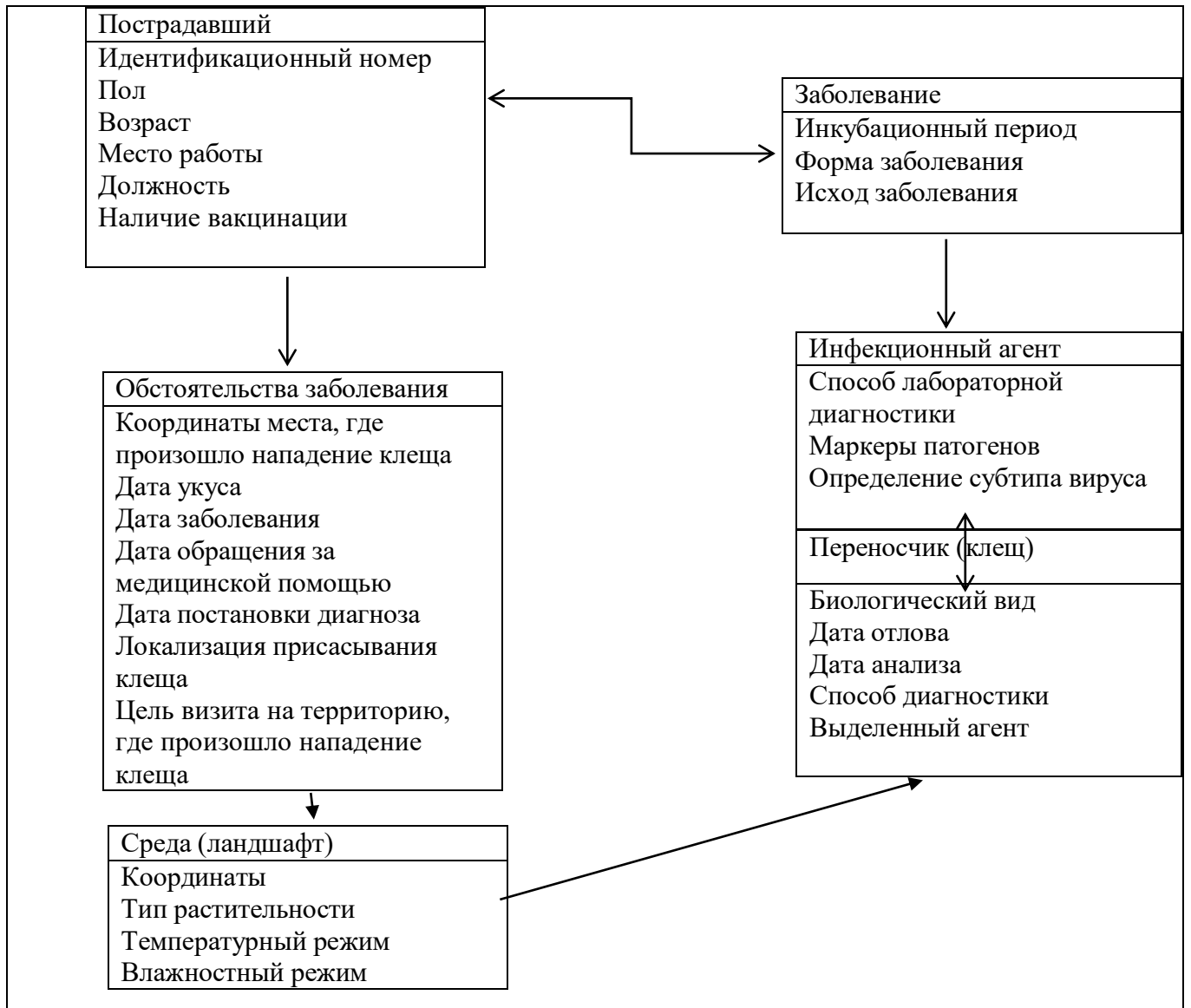


Рис. 7.1. Фрагмент инфологической модели базы данных по КЭ.

## 7.2. Динамика и тенденции заболеваемости клещевым энцефалитом при заражении на различных территориях Прибайкалья с 1995 по 2015 г.

В начале 90-х годов прошлого века в Прибайкалье начался беспрецедентный рост заболеваемости КЭ, который продолжался до 1999 г., когда показатель достиг 18,4 на 100 тыс. населения, а с 2000 г. происходил постепенный спад. Средний абсолютный прирост заболеваемости в 1988-1999 г. составил  $1,6 \text{ }^0\text{/}0000$ , в 2000-2005 годах –  $-2,3 \text{ }^0\text{/}0000$  [Андаев, 2009]. По уровню заболеваемости обсуждаемой инфекцией Прибайкалье входит в группу территорий со средним уровнем заболеваемости, которая превышает федеральный показатель в 2-3 раза [Андаев, 2009]. На этом фоне многими исследователями отмечается высокая доля городского населения среди заболевших в

Иркутской области [Горин и др., 1992; Ястребов, 1993; Злобин, Горин, 1996; Борисов и др., 2002а; Козлова, 2008; Андаев, 2009; Злобин и др., 2014], причем на областной центр приходится почти половина из них [Горин и др., 1992]. По некоторым данным 10-40 % больных заражаются КЭ, не выезжая за пределы городов [Вершинина и др., 1991; Никитин, Антонова, 2005].

Мы проанализировали статистические данные по заболеваемости КЭ в Иркутской области с 2000 по 2013 г. Показатель заболеваемости за этот период составил 7,6 на 100 тысяч населения для сельских жителей и 6,3 на 100 тыс. – для горожан. Доля городских жителей среди заболевших за этот период оказалась равной  $57,2 \pm 0,95$  %, из них  $47,9 \pm 1,27$  % жителей Иркутска. При этом вряд ли можно говорить о большей подверженности заболеванию городского населения, поскольку его доля в общей структуре составляет  $63,9 \pm 0,03$  %, что значимо превышает относительное количество жителей городов среди заболевших ( $P < 0,001$ ). В то же время иркутяне составляют всего  $33,8 \pm 0,04$  % от общего количества горожан области, но относительное число пострадавших от КЭ среди них существенно выше ( $P < 0,001$ ). Место областного центра в общей картине заболеваемости КЭ по Иркутской области хорошо иллюстрируют таблица 7.1 и рис. 7.2. Видно, что заболеваемость по Иркутску в целом 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.

В 1995-2015 гг. в г. Иркутске было зарегистрировано 1505 больных КЭ. Динамика инцидентности показана на рис. 7.3. 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.

В Приложении 2 показана распространенность случаев заболевания иркутян КЭ в течение 20 лет.

По сведениям сотрудников Центра диагностики и профилактики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, основанных на многолетних наблюдениях, первые пострадавшие от присасывания клещей обращаются в период с 6 по 29 марта, последние – с 11 октября по 10 ноября. Наибольшее количество пострадавших регистрируется в мае-июне. При этом в разные эпидемические сезоны максимум обращений приходился на вторую-третью

декады мая (2007, 2009, 2011 гг.) или первую-вторую декады июня (2008, 2010 гг.). [Хаснатинов и др., 2012].

Таблица 7.1

Статистические данные по заболеваемости КЭ в Иркутской области в 2000-2013 г. (абсолютное число случаев и среднегодовой показатель)

Административное образование	Заболеваемость		В том числе дети до 14 лет	
	Абс.	<sup>0</sup> /0000	Абс.	<sup>0</sup> /0000
Ангарск	359	9,4	39	8,0
Братск	43	1,7	0	0
Зима	18	3,7	1	1,0
Иркутск	739	9,0	111	9,5
Нижнеудинск	22	3,9	0	0
Саянск	61	9,5	4	4,1
Тайшет	25	3,2	1	0,5
Тулун	35	5,2	1	0,7
Усолье	50	3,7	6	8,0
Усть-Илимск	62	4,6	2	1,0
Черемхово	65	6,2	4	2,3
Шелехов	62	6,8	11	7,6
Все городское население	1541	6,3	180	5,9
Область с УОБО	2693	7,3	331	5,9

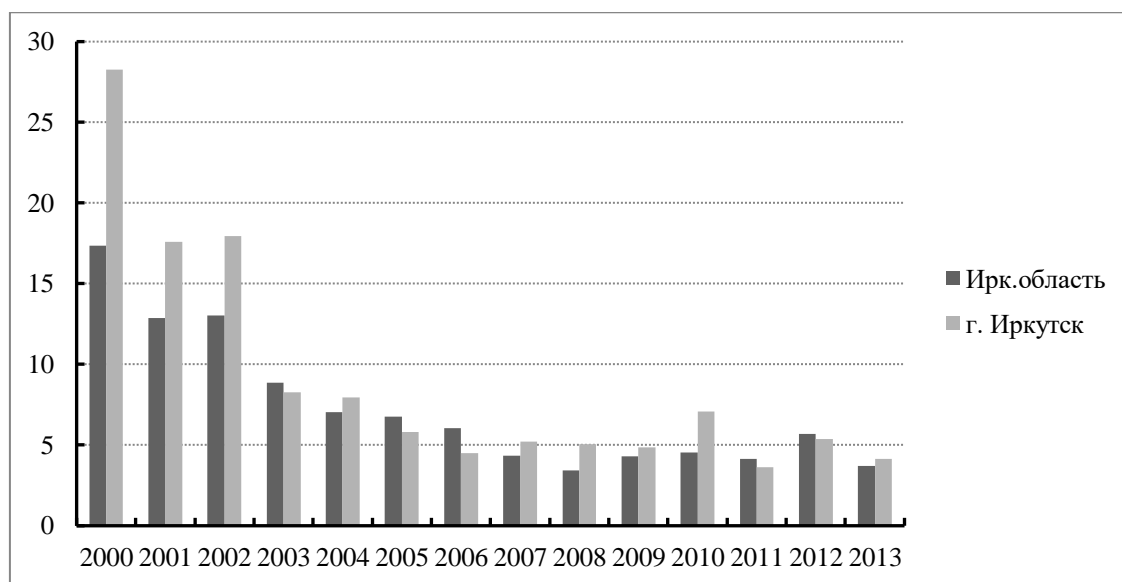


Рис. 7.2. Заболеваемость клещевым энцефалитом в г. Иркутске и Иркутской области. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – показатель заболеваемости (на 100 тысяч населения).

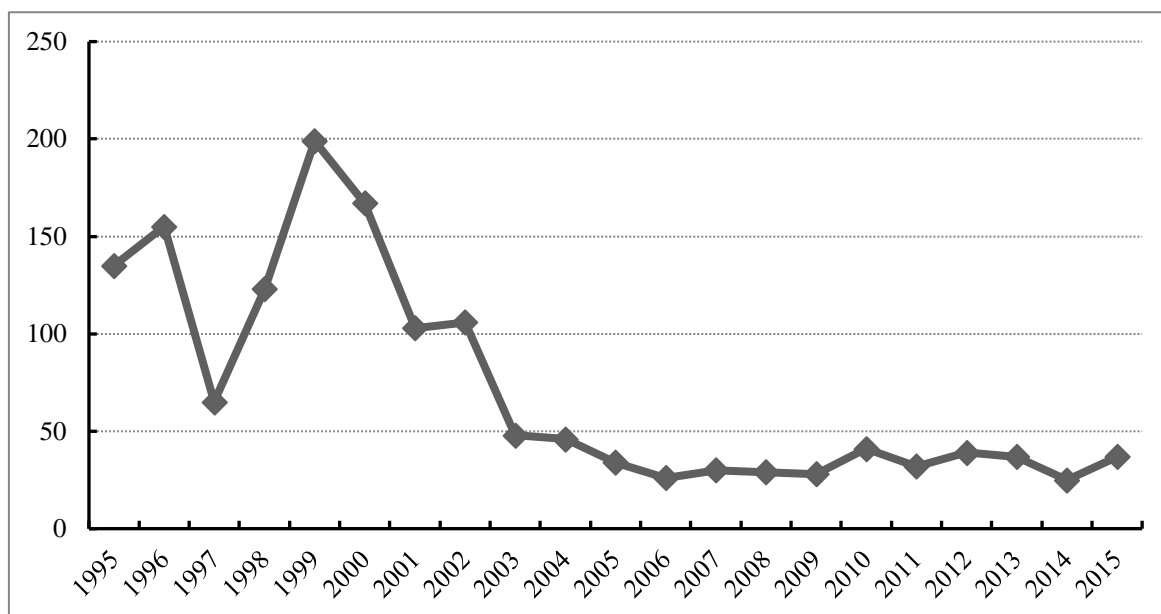


Рис. 7.3. Заболеваемость клещевым энцефалитом в г. Иркутске. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – число заболевших в данный год.

По нашей базе данных самый ранний случай присасывания клеща, приведший к заболеванию за исследуемый период, произошёл 27.03.1997 (заболевание наступило уже 30.03.1997), самый поздний – 10.09.2010 (он же привел к самой поздней дате заболевания – 1.10.2010). В течение сезона максимальное число заболеваний чаще всего имело место во 2-3 декаде июня, максимум присасывания клещей – на декаду раньше (рис. 7.4).

Пики присасывания инфицированных клещей колебались по годам от 2 декады мая (2007 г.) до второй декады июня, пики заболеваемости – от первой декады июня до первой декады июля (рис. 7.5). При этом имеет место тенденция сдвига максимального числа случаев нападения инфицированных клещей на более ранние сроки, а пика случаев заболеваний – на более поздние. Логично предположить, что происходит удлинение инкубационного периода, что отмечала И.Г. Чумаченко с соавт. [2004], однако результаты нашего исследования этого не подтверждают (рис. 7.6). Коэффициент регрессии оцениваемого показателя на время (годы) незначим и равен  $0,022 \pm 0,060$  ( $t = 0,37$ ,  $df = 19$ ,  $P > 0,05$ ).

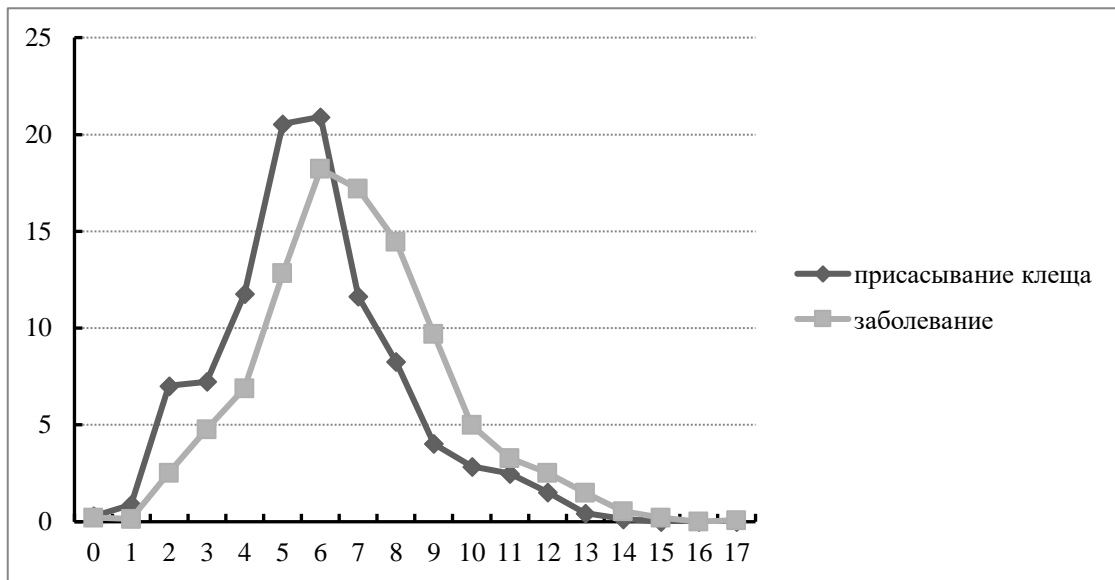


Рис. 7.4. Сезонная динамика присасывания инфицированных клещей и заболевания людей клещевым энцефалитом (в среднем за 20-летний период). По оси абсцисс – кодировка декад, начиная со 2 декады апреля, по оси ординат – доля (в %) пострадавших в данную декаду от их общего числа.

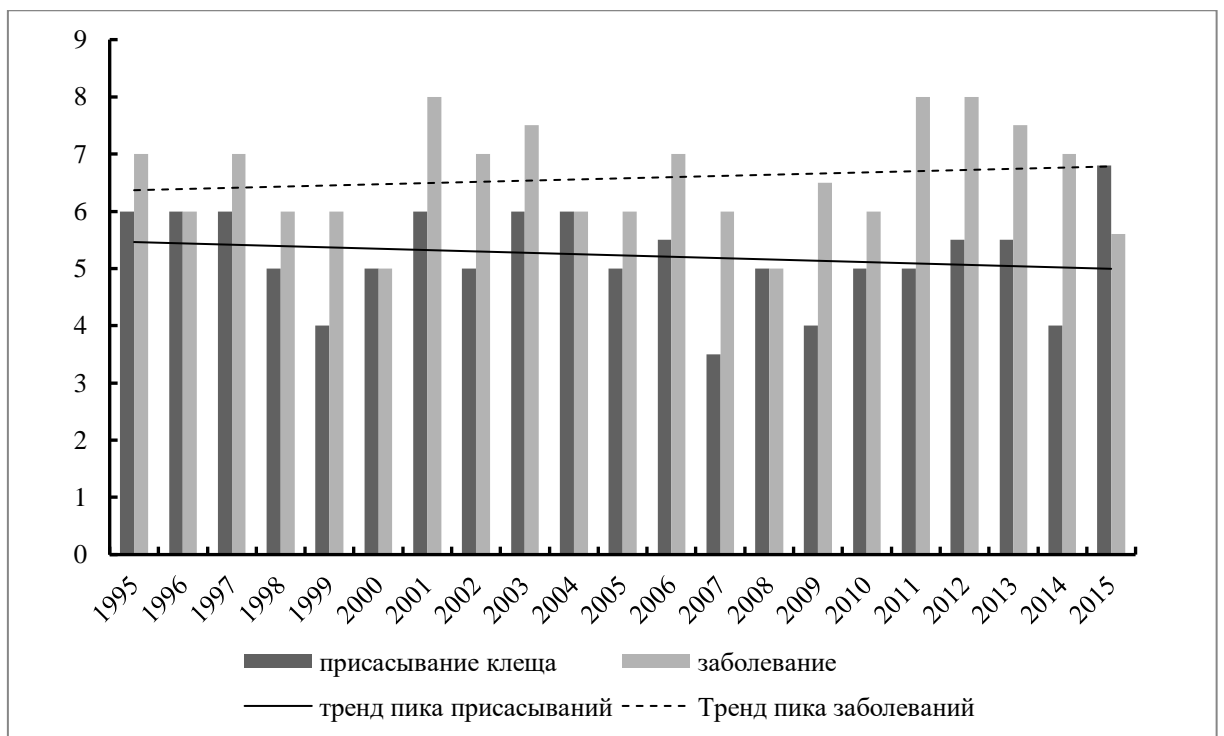


Рис. 7.5. Вариации пиков нападения зараженных клещей и заболеваемости КЭ в период наблюдений. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – кодировка декад, начиная со 2 декады апреля.

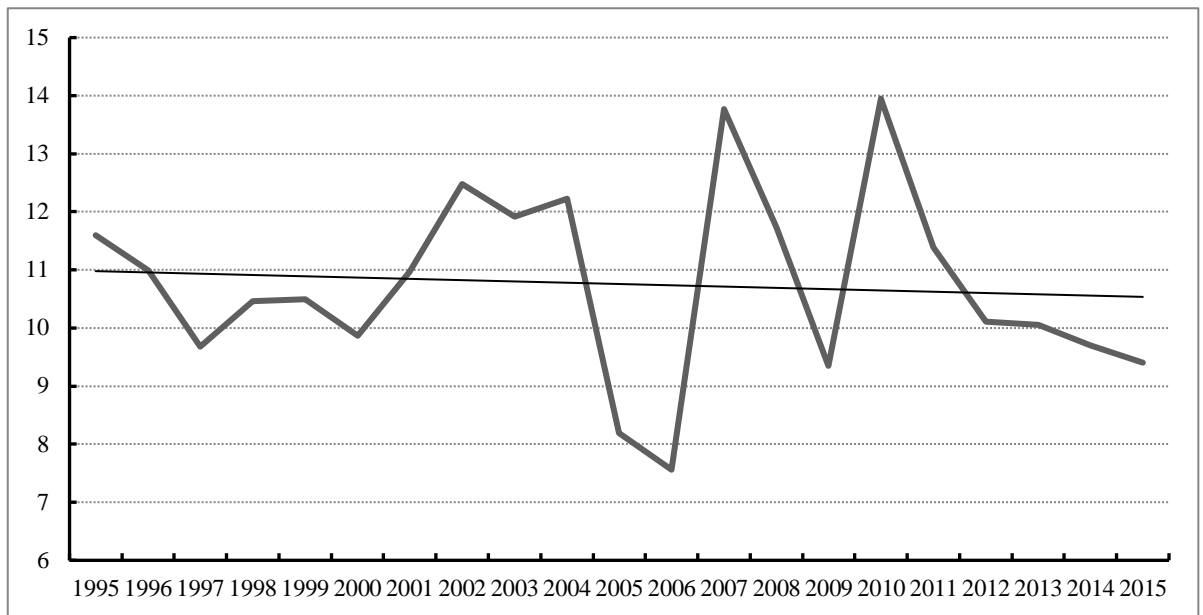


Рис. 7.6. Колебания инкубационного периода. По оси абсцисс – годы наблюдений, по оси ординат – средняя продолжительность инкубационного периода (в сутках).

К.А. Аитов с соавт. [2014] по результатам наблюдения больных КЭ в 2005-2014 гг. средний срок инкубационного периода приводят равным  $9,9 \pm 0,6$  суток. Проведенный нами анализ продолжительности инкубационного периода за 1995-2015 г. показал, что она составляла от 0 до 65 суток, в среднем  $10,8 \pm 0,24$ . В 2005 и 2006 гг. она была минимальной и значимо ниже средней ( $8,2 \pm 1,14$  и  $7,6 \pm 0,94$  соответственно,  $P < 0,05$  в обоих случаях), а в 2007 и 2010 гг. – наиболее продолжительной ( $13,8 \pm 1,81$  и  $14,0 \pm 2,42$ ), но достоверно не отличалась от средней.

В большинстве работ, касающихся заболеваемости КЭ отмечается, что мужчины болеют чаще, чем женщины [Кондратьев и др., 1998; Haglund, 2002; Zöldi et al., 2013]. Доля лиц мужского пола среди заболевших в различных регионах составляет 60 % и более [Бондаренко и др., 2002; Борисов и др., 2002а; Дружинина и др., 2002; Казаковцев и др., 2013; Казаковцев, 2015], в том числе и детей [Гаврилова и др., 2015]. Только в Пермском крае распределение заболеваемости среди мужчин и женщин в современных условиях не показало достоверных различий, и доля их составляет по 50 % [Фельдблюм и др., 2011]. Среди больных КЭ иркутян мужчин в среднем было  $68,1 \pm 1,20$  % без статистически достоверных различий между годами на протяжении исследуемого периода. В то же время соотношение полов среди больных КЭ значительно варьировало по территориям (см. раздел 7.3 данной главы) и среди разных возрастных групп.

Факт преобладания лиц мужского пола среди больных КЭ исследователи обычно объясняют большей активностью мужчин, связанной с деятельностью на открытом

воздухе. Нам это истолкование кажется несколько односторонним. В.Н. Романенко [2007] экспериментально показал, что главным фактором, вызывающим подготовку клещей к нападению на потенциального хозяина является количество запаха, которое соответствует весу. На расстоянии 4 м мужчин весом 72-78 кг и ростом 173-178 см обнаруживали 83 % клещей, женщин ростом 160-170 см с весом 55-60 кг – 53-57 %. На ребенка (рост 120 см, вес 25 кг) клещи положительно реагировали только когда он находился на расстоянии не более 2 м. С другой стороны, И.В. Козлова [2008] на материале обследования более 56 тысяч человек констатирует, что среди лиц, обратившихся за диагностической и профилактической помощью по поводу присасывания клеща, соотношение мужчин и женщин различалось несущественно (53,3 и 46,7 % соответственно) и сохранялось приблизительно на одном уровне в течение 12-летнего периода исследований и далее [Хаснатинов и др., 2012]. Более реалистичным объяснением нам представляются особенности иммунной системы мужчин и женщин. По наблюдениям Г.Н. Леоновой с укусами клеща чаще обращались лица мужского пола в возрасте до 50 лет. В то же время среди лиц старшего возраста от 51 года и более достоверно чаще обращались женщины. При оценке иммунологической эффективности вакцинации в зависимости от возраста и пола выяснилось, что женщины во всех группах имели более напряженный иммунный ответ [Леонова, 2009].

М.А. Хаснатинов и соавт. [2012] отмечают, что среди людей, обратившихся по факту укуса клеща, женщин чуть менее половины – 48 %, однако, при анализе внутри возрастных групп отмечено, что среди детей до 10 лет соотношение полов близко к единице. В возрасте 10-40 лет существенно преобладают мужчины, а затем доля мужчин неуклонно снижается, а после 50 лет среди обратившихся людей более половины – женщины. В возрастных категориях старше 70 лет женщин становится в 2 раза больше, чем мужчин. Ниже мы рассмотрим половозрастные различия среди больных КЭ в г. Иркутске.

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. ( $38,5 \pm 4,02$ ). Существенно ниже среднего возраст больных был в 1996, 1997 и 2011 гг. ( $28,5 \pm 1,57$ ,  $P < 0,01$ ;  $28,6 \pm 2,3$ ,  $P < 0,05$ ;  $26,8 \pm 2,97$ ,  $P < 0,05$ ), достоверно выше – в 2000 г. ( $36,4 \pm 1,33$ ;  $P < 0,05$ ). Среди заболевших КЭ

преобладают люди старше 50 лет: их доля в выборке составляет  $24,0 \pm 1,10$  % (рис. 7.7). 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  $7,7 \pm 0,69$  %.

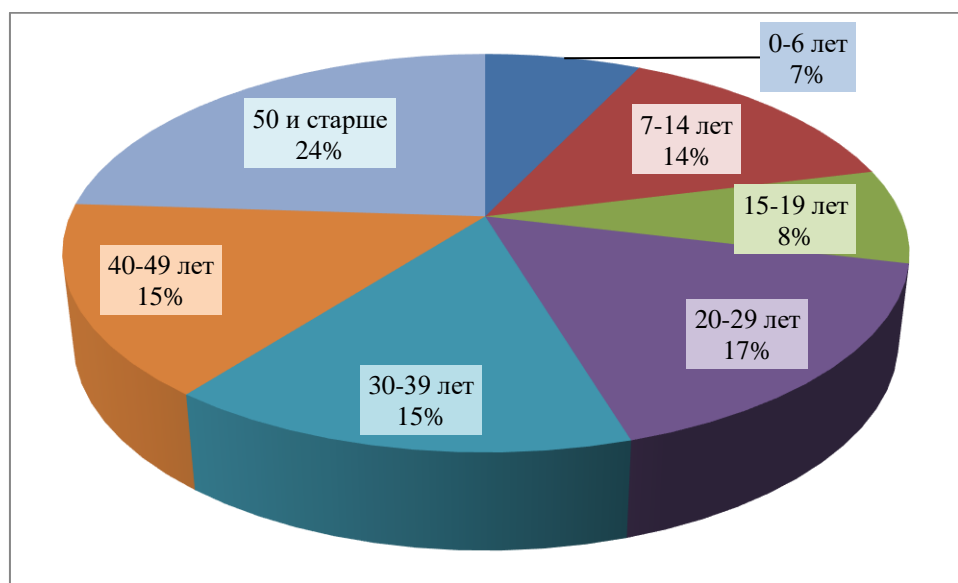


Рис. 7.7. Доля разных возрастных групп среди больных клещевым энцефалитом (1995-2015 гг.).

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 период. Со временем ситуация изменилась. М.А. Хаснатинов с соавт. [2012] констатируют, что наибольшее количество обращений в Центр диагностики и профилактики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН отмечено среди детей от 0 до 9 лет (17,6 %) и взрослых людей активного возраста, особенно 25-29 и 45-64 лет. В возрастных группах старше 65 лет идет снижение обращаемости, с выходом на ноль к 90-94 годам. Авторы заостряют внимание на группе детей и подростков от 10 до 19 лет, средняя многолетняя обращаемость среди которых достоверно ниже ( $P < 0,05$ ), чем людей других возрастов и объясняют это несколькими причинами. Во-первых, возможно, дети этой возрастной категории пренебрегают укусами клещей и скрывают факт укуса от родителей, чем

подвергают себя повышенному риску заболевания «клещевыми» инфекциями. Во-вторых, не исключено, что в современный образ жизни людей в 10-19 лет не вписываются интенсивные контакты с природными очагами, а, следовательно, и с клещами, в силу их занятости обучением в школе и профессиональных учебных заведениях и предпочтением в свободное время урбанизированной социальной среды. В этом случае риск заражения «клещевыми» инфекциями в 10-19 лет гораздо ниже, чем в любом другом возрасте. Мы выделяли другие возрастные группы, но специально произвели дополнительные расчеты, чтобы проверить, как соотносятся данные категории среди пострадавших от КЭ. К сожалению, среди заболевших наблюдается иная картина: на детей от 0 до 9 лет приходится  $12,6 \pm 0,86$  % случаев, тогда как на группу 10-19 лет –  $15,8 \pm 0,94$  %, так что риск заражения КЭ среди подростков ровно такой же, как у людей от 20 до 49 лет.

Многие исследователи обращают внимание на преобладание среди больных КЭ лиц старшего возраста [Дружинина и др., 2002; Казаковцев и др., 2013; Grgic-Vitek, Klavs, 2011; Захарычева, 2009; Bohumír et al., 2013; Stefanoff et al., 2013; Rezza et al., 2015]. Но имеются и другие тенденции. Большая доля детей среди больных КЭ наблюдается в Австрии и Прибалтике [Haglund, 2002], при этом отмечается, что инфекции ЦНС у детей часто протекают в легкой форме, однако это таит в себе опасность в виде вероятных осложнений в будущем. Если заболевание протекает без специфических выраженных симптомов, это может привести к ускользанию диагноза [Sundin et al., 2011]. В западной Богемии самое большое число случаев на 100 тыс. населения выявлено среди группы 15-19 лет (юноши – 6,2, девушки – 4,3) [Pazdiora et al., 2012]. Российская Федерация: 20-30 % случаев заболевания КЭ приходится на детей до 14 лет в Кемерово [Роронникова, 2006], в Тюмени наиболее поражаемая возрастная группа – 18-29 лет (25 %) [Ржанова и др., 2009]. Г.Н. Леонова [1996] утверждает, что именно дети составляют значительную долю заболевших КЭ – от 23 до 27 %, и их можно рассматривать как индикаторную систему степени инфицированности населения ВКЭ в разные периоды сезона. М.А. Хаснатинов с соавт. [2012] не выявили достоверной взаимосвязи между зараженностью людей вирусом КЭ и их возрастом, хотя отмечают несколько повышенную долю инфицированных сывороток крови у детей в возрасте 0-4 года ( $5,3 \pm 1,0$  %) по сравнению со средним показателем –  $3,0 \pm 0,3$  %.

При сравнении групп риска по возрастам в разные временные периоды прослеживались изменения. В Кировской области в 90-е годы XX века стали преобладать больные 30-50 лет: 68 %, в 80-е эта группа составляла 49 %. Доля людей старше 60 выросла до 10 % по сравнению с 4 % в 80-е годы. В Чехии с 1970 по 2008 г. изменилось распределение инцидентности по возрастам: до конца 90-х пик случаев приходился на группу 15-19 лет с постепенным снижением в старших возрастных группах. В 2000-х годах инцидентность выросла в группе 60-64 с сильным увеличением старше 65 лет [Kriz et al., 2012]. Анализ более 13 тысяч случаев КЭ за этот период продемонстрировал значительную вариабельность в пространстве и во времени как по возрастной структуре популяции, так и по возрасту риска. Авторы постулируют, что демография может модулировать инцидентность в отсутствие других факторов [Zeman et al., 2010].

Средний возраст больных КЭ по г. Иркутску за последние 20 лет –  $33,6 \pm 0,50$  года при среднем возрасте населения 36,3 лет [<http://irkutskstat.gks.ru>]. При этом средний возраст мужчин в популяции не отличается от возраста заболевших мужчин, но возраст пациенток женского пола достоверно ниже, чем средний по Иркутску ( $35,3 \pm 0,95$  против  $38,5 \pm 0,09$  лет,  $P < 0,001$ ). Различия риска по возрасту и полу становятся особенно наглядными при сопоставлении доли людей, заболевших КЭ, с соответствующими группами всей популяции. Доля мужчин среди больных КЭ во всех возрастных категориях, кроме самой старшей, значительно превосходит относительное количество лиц мужского пола данного возраста в популяции (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Доля мужчин в разных возрастных группах по г. Иркутску в целом и среди больных клещевым энцефалитом

Возраст (лет)	Вся популяция	Больные КЭ	<i>P</i>
0-14	$51,6 \pm 0,16$	$64,9 \pm 2,69$	$< 0,001$
15-19	$47,6 \pm 0,22$	$77,2 \pm 3,93$	$< 0,001$
20-29	$47,6 \pm 0,14$	$76,2 \pm 2,70$	$< 0,001$
30-39	$47,6 \pm 0,16$	$74,1 \pm 2,90$	$< 0,001$
40-49	$46,1 \pm 0,19$	$67,1 \pm 3,09$	$< 0,001$
50-59	$41,2 \pm 0,18$	$64,6 \pm 3,45$	$< 0,001$
60-69	$37,1 \pm 0,23$	$53,5 \pm 4,43$	$< 0,001$
70-79	$30,1 \pm 0,25$	$63,9 \pm 8,01$	$< 0,001$
80 и старше	$22,1 \pm 0,36$	$40,0 \pm 21,91$	$> 0,05$

Однако если сравнить соотношение доли лиц разного возраста и пола в общей совокупности больных КЭ, то получается далеко не такая однозначная картина (табл. 7.3). Среди пациентов дошкольного возраста доля девочек была в два раза больше, чем мальчиков ( $10,8 \pm 1,42$  против  $5,4 \pm 0,71$  %,  $P < 0,001$ ), среди больных КЭ от 15 до 39 лет сильно преобладали мужчины ( $P < 0,01$ ), а в группе 60-69 лет снова значительно выросла доля женщин ( $P < 0,01$ ).

Таблица 7.3

Половозрастная структура населения г. Иркутска и больных клещевым энцефалитом за исследуемый период (в процентах к общему количеству)

Возраст (лет)	Вся популяция			Больные КЭ		
	Вся выборка	Мужчины	Женщины	Вся выборка	Мужчины	Женщины
0-14	15,7±0,05	18,0±0,08	13,8±0,06	21,1±1,05	20,0±1,25	23,4±1,94
15-19	8,1±0,04	8,6±0,05	7,7±0,05	7,7±0,69	8,6±0,88	5,5±1,05
20-29	20,4±0,05	21,6±0,08	19,3±0,07	16,6±0,96	18,5±1,21	12,4 ± 1,52
30-39	15,6±0,05	16,5±0,07	14,9±0,06	15,2±0,93	16,5±1,16	12,4±1,52
40-49	12,1±0,04	12,4±0,06	11,8±0,06	15,4±0,93	15,2±1,12	16,0±1,69
50-59	12,5±0,04	11,4±0,06	13,3±0,06	12,8±0,86	12,1±0,78	14,3±1,61
60-69	7,4±0,03	6,2±0,05	8,4±0,06	8,5±0,72	6,6±0,78	12,4±1,52
70-79	5,7±0,03	3,9±0,04	7,3±0,05	2,4±0,39	2,2±0,46	2,7±0,75
80 и старше	2,3±0,02	1,1±0,02	3,3±0,05	0,3±0,15	0,2±0,12	0,6±0,36

В.И. Злобин с соавт. [2002] невысокий общий процент больных старше 61 года связывают с ограниченной мобильностью данной возрастной группы и ее малым контактом с лесом. Думаем, что подобное объяснение не вполне справедливо по нескольким причинам. Во-первых, категория «старше 61» слишком неоднородна для объединения по понятию активности и мобильности и ее следует подразделить на несколько групп. Во-вторых, заражение клещевым энцефалитом в настоящее время, в основном, происходит в антропоургических очагах, в частности – на дачных участках, где люди старше 60 и проводят свой досуг. В-третьих, среди людей старшего возраста, длительно проживающих на данной территории, высока вероятность большей иммунной прослойки. Наконец, в-четвертых, доленое участие данной возрастной группы в заболеваемости может не совпадать с ее относительным количеством в популяции, а отклонение в ту или другую сторону может свидетельствовать о большей или меньшей степени риска. 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. Для лучшей сопоставимости временных отрезков мы разбили имеющуюся 20-летнюю выборку (рис. 7.3) на три периода, соответствующих росту заболеваемости (1995-2000 гг.), ее резкому снижению (2001-2006 гг.) и стабильному уровню (2007-2015 гг.) (таблица 7.4).

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 дают 22,5 % от всех больных КЭ. С учетом того, что данная возрастная группа составляет всего 15,6 % населения Иркутска, ответственным службам необходимо обратить особое внимание на этот драматичный факт.

Таблица 7.4

Динамика возрастной структуры больных клещевым энцефалитом в г. Иркутске с 1988 по 2015 гг.

Возраст больных (лет)	Доля больных данной возрастной группы в %				P
	1988-1992 гг.* (n=355)	1995-2000 гг. (n=841)	2001-2006 гг. (n=363)	2007-2015 гг. (n=298)	
	1	2	3	4	
0-6	-	6,1±0,7	5,5±1,20	12,1±1,89	$P_{2,4} < 0,01$
7-14	-	15,5±0,17	13,5±1,79	10,4±1,77	
15-19	14,4±1,86	7,8±0,09	7,7±1,40	7,0±1,48	$P_{1,4} < 0,01$
20-29	23,9±2,26	14,7±0,16	19,3±2,07	18,5±2,25	
30-39	24,5±2,28	16,4±0,18	12,4±1,73	15,1±2,07	$P_{1,4} < 0,05$
40-49	15,5±1,92	16,9±0,18	14,6±1,85	12,8±1,93	$P_{2,4} < 0,05$
50 и старше	23,7±2,26	22,6±0,24	27,0±2,33	24,2±2,48	

\*Примечание: по Борисову с соавт. [1994].

Девяностые годы прошлого столетия – время беспрецедентного роста заболеваемости КЭ по всему его ареалу. Многие исследователи констатируют, что 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]. Н.Б. Мерзлова с соавт. [2011] подчеркивает, что опасность инфекционных заболеваний непосредственно связана с тем, как относится к ней население. Анкетирование разных групп населения показало, что рейтинги социальных факторов риска распространения инфекционных заболеваний на первое место выводят неаккуратность, небрежность самих людей. В то же время выяснилось, что ожидания медицинских работников и представителей других групп населения в сфере инфекционной опасности не совпадают. По мнению Е.И. Болотина [2000], причиной роста заболеваемости КЭ с середины 80-х годов в южных регионах Приморья явились резко ухудшающиеся социально-экономические условия, приведшие к увеличению контакта городского населения с клещами. В северной части доминирует сельское население, уклад жизни которого остался прежним, многолетняя динамика определяется, в основном, естественными колебаниями численности переносчиков и их зараженности ВКЭ. S.E. Randolph в ряде работ [2001, 2008] одной из причин резкого подъема заболеваемости КЭ в странах Прибалтики называет безработицу и общее снижение уровня жизни населения после распада СССР. В Латвии люди из социально-экономических групп, чье поведение вело к наибольшему риску подвергнуться нападению клеща в лесу, включая людей с низким уровнем образования и самыми низкими доходами, вакцинируются реже всех [Sumilo et al., 2008]. Социально-экономические факторы, такие как уровень доходов и образование, были количественно связаны с частотой посещения лесов и подверженности нападению клещей. Случаи заболеваний КЭ в сельских округах Латвии положительно соотносились с переменными, указывающими на сборщиков дикоросов и отрицательно – с путешественниками [Lambin et al., 2010]. В Польше исследовали индивидуальные факторы риска симптоматического КЭ. Отсутствие занятости (безработица) и сбор дикоросов оказались в списке наибольших факторов риска [Stefanoff et al., 2012]. Сборщики папоротника и черемши составили почти 30 % больных КЭ с 1974 по 2001 г. в Прибайкалье [Злобин и др., 2002]. В Братском районе Иркутской области доля

пенсионеров и безработных среди пациентов с клещевыми инфекциями оказалась равной 62,0 % [Деминцева, Аитов, 2015]. Большой процент незанятого населения отмечен среди больных КЭ в Томской [Кондратьев и др., 1998], Кировской [Бондаренко и др., 2002], Ярославской [Дружинина и др., 2002] областях России. В то же время другие исследователи считают недоказанной роль социально-экономических факторов как ведущей причины роста заболеваемости КЭ [Kriz et al., 2004; Zeman et al., 2010; Czupryna et al., 2016].

Частота контактов человека с природными очагами и вероятность встречи с инфицированным членистоногим является одним из ключевых моментов, определяющих заболеваемость трансмиссивными инфекциями. Рассмотрим два фактора, которые могут иметь при этом значение: профессиональный состав (занятость) заболевших КЭ и причины (обстоятельства) заражения.

По фактору занятости мы разделили имеющуюся совокупность на 11 социальных групп: 1. Рабочие; 2. Служащие; 3. Школьники; 4. Студенты; 5. Организованные дошкольники; 6. Неорганизованные дошкольники; 7. Пенсионеры и инвалиды; 8. Безработные; 9. Владельцы частных предприятий; 10. Группа профессионального риска; 11. Женщины, находящиеся в декретном отпуске.

В результате занятое взрослое население в совокупности составило 38,4 % от общего числа заболевших КЭ за 20-летний период, 30,1 % – дети, подростки и студенческая молодежь и 31,5 % – незанятое население (рис. 7.8).



Рис. 7.8. Социальный состав и занятость людей, заболевших клещевым энцефалитом в Иркутске в 1995-2015 гг.

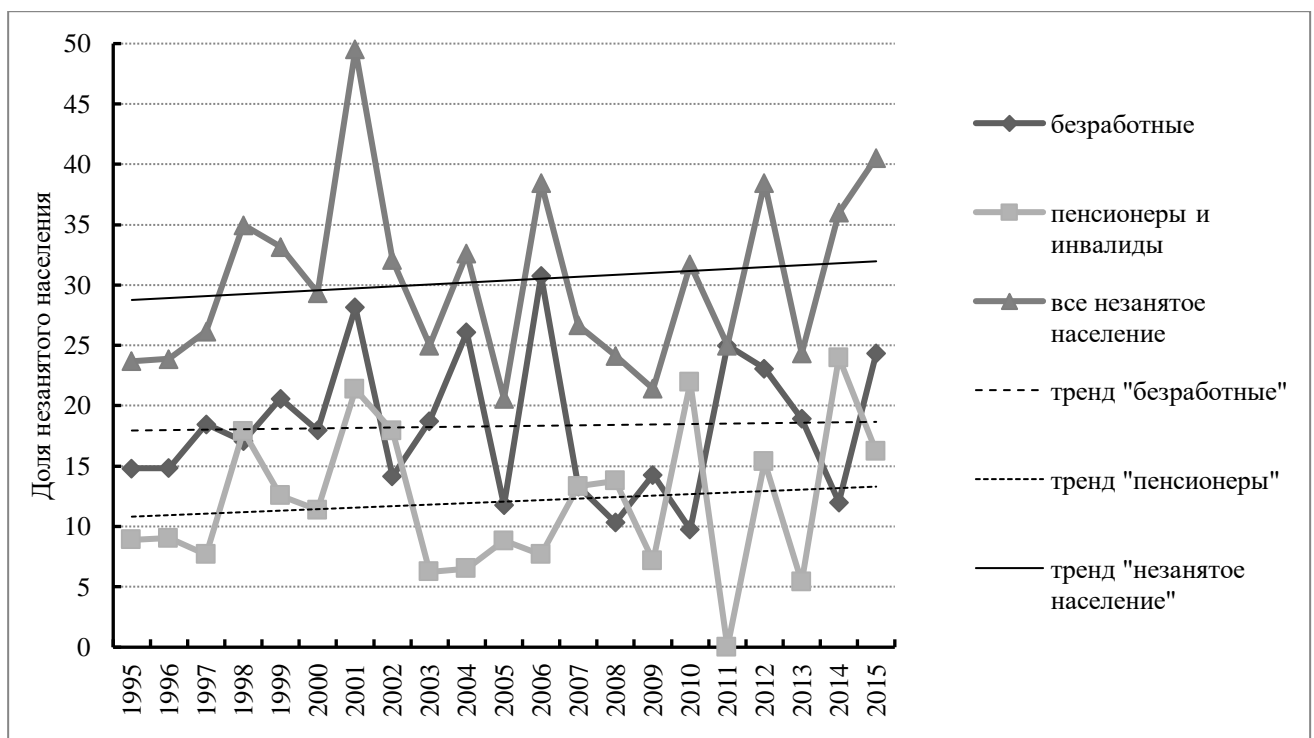
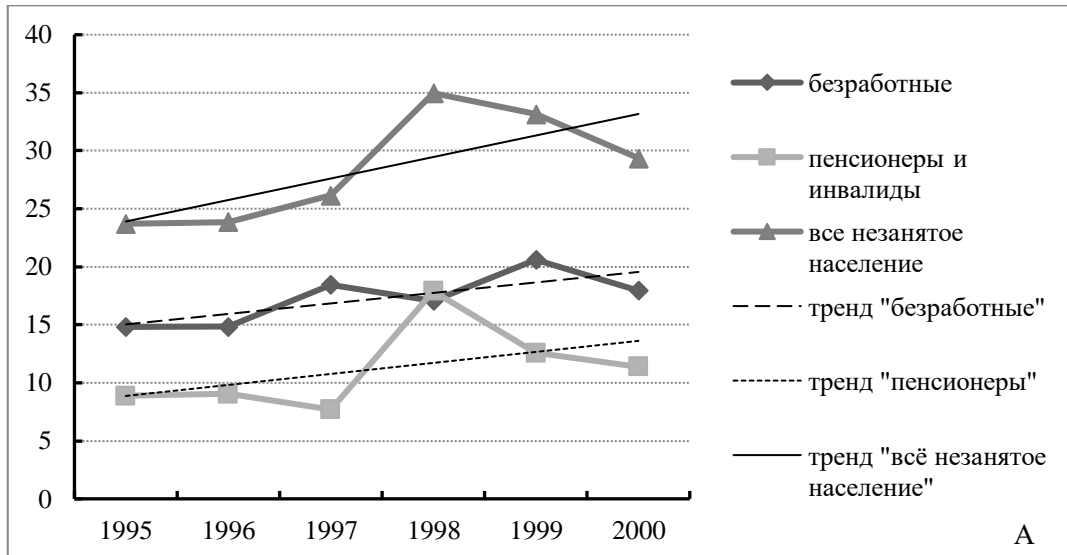


Рис. 7.9. Колебания доли незанятого населения среди больных клещевым энцефалитом за последние 20 лет. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – доля (%) незанятого населения от общего количества больных КЭ.

Среди незанятого населения пенсионеры и инвалиды составляют  $13,1 \pm 0,88$ , безработные –  $18,5 \pm 1,01$ , женщины, находящиеся в декретном отпуске –  $0,3 \pm 0,15$  %. В первой группе (средний возраст 63,1 года) соотношение полов было 1:1, во второй (средний возраст 34,5 года) мужчин было почти в три раза больше. Доля незанятого населения в общем количестве больных КЭ довольно сильно колебалась от года к году (с максимумом в 2001 г.), но видимого изменения общей картины за 20 лет не произошло (рис. 7.9). По временным отрезкам 1995-2000 гг., 2001-2006 гг. и 2007-2015 гг. ситуация менялась (рис. 7.10). В период роста заболеваемости КЭ (1995-2000 гг.) происходил рост относительного количества как группы «незанятое население» в целом, так и ее составляющих в отдельности (рис. 7.10А). В период значительного снижения заболеваемости (2001-2006 гг., рис. 7.10Б) доля незанятого населения среди больных КЭ заметно снизилась, в основном за счет уменьшения относительного количества группы пенсионеров и инвалидов (вероятно, они реже стали посещать леса для сбора дикорастущих трав на продажу). В последние годы (2007-2015 гг., рис. 7.10В) снова прослеживается тренд на увеличение доли незанятого населения среди пациентов с КЭ, в основном за счет группы



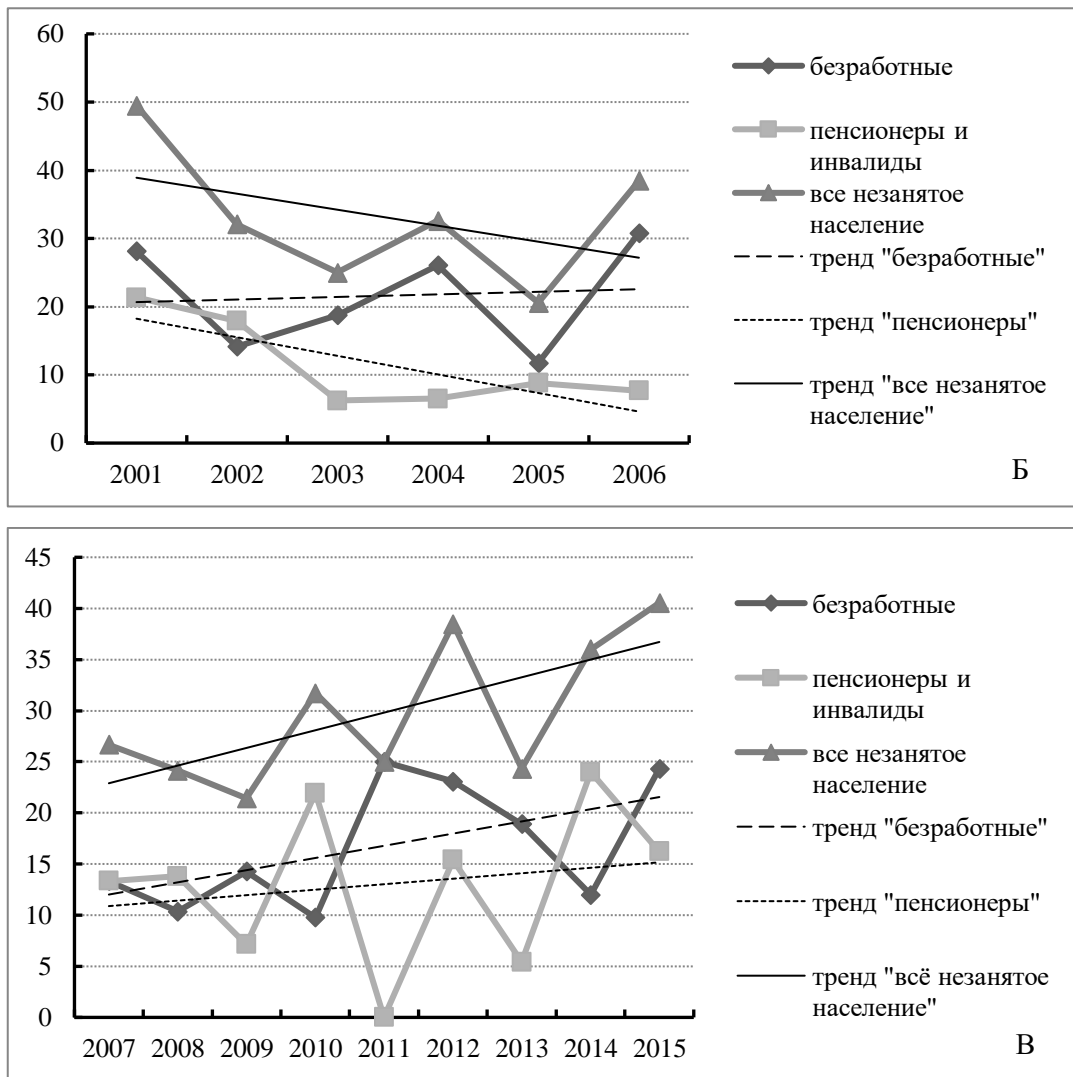


Рис. 7.10. Изменение доли незанятого населения среди больных клещевым энцефалитом по периодам: А – 1995-2000 гг., Б – 2001-2006 гг. и В – 2007-2015 гг. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – доля (%) незанятого населения от общего количества больных КЭ.

безработных, и эта тенденция совпадает с некоторым ростом заболеваемости в данный период.

По другим социальным группам заметных временных колебаний не наблюдалось, за исключением рабочих, доля которых среди больных КЭ в 1995-2000 гг. была значительно больше, чем в другие периоды ( $P < 0,05$ ). Вполне вероятно, что это связано со структурными экономическими изменениями и резким снижением числа промышленных предприятий в Иркутске в конце XX - начале XXI века.

Обстоятельства, приведшие к встрече с зараженным клещом, в нашей базе данных мы разделили на следующие категории:

- отдых на природе, посещение природных достопримечательностей;

- работа на дачном участке или огороде;
- сбор дикоросов;
- выполнение профессиональных обязанностей;
- случайные причины (прогулки в городских парках и скверах, посещение кладбищ, выход из автомобилей на обочины дороги при перемещениях на дальние расстояния и т.п.);
- другие причины (охота, рыбалка, отдых и/или работа в загородных лечебно-оздоровительных и спортивных учреждениях);
- неизвестные обстоятельства (человек отрицает укус клеща и/или не может вспомнить возможную встречу с переносчиком).

Из обстоятельств заражения в архивных материалах Управления Роспотребнадзора по г. Иркутску чаще всего приводится «отдых» или «дача, отдых», что малоинформативно и даже вносит путаницу, поскольку непонятно произошло ли заражение во время пикника в лесу, по дороге на дачу или непосредственно на садовом участке. Доля профессионального заражения –  $0,9 \pm 0,25$  %, все не привитые (рис. 7.11). Следует отметить, что с середины 80-х до середины 90-х годов XX в. среди больных КЭ отмечалась тенденция на снижение вплоть до нуля доли людей, чья профессиональная деятельность связана с пребыванием в природных очагах [Злобин, Горин, 1996]. С середины девяностых годов наблюдается статистически достоверный рост этого показателя ( $P < 0,05$ ). Если в 1995-2000 гг. доля заболеваний, связанных с профессиональной необходимостью пребывания в лесу, составляла всего  $0,2 \pm 0,17$  %, то за последнее десятилетие она поднялась до  $3,7 \pm 1,09$ .

Для сравнения поведения людей, приведшего к встрече с инфицированным клещом, мы выбрали «сбор дикоросов», что является целеполаганием движения человека в природный очаг. В среднем за 20 лет при этих обстоятельствах произошло заражение  $16,7 \pm 0,96$  % заболевших КЭ иркутян, преимущественно мужчин ( $P < 0,05$ ). Если сравнить временные отрезки 1995-2000 гг., 2001-2006 гг. и 2007-2015 гг., оказывается, что в конце 90-х годов (время тяжелого экономического положения в стране и максимального подъема заболеваемости КЭ как по всей России, так и в Иркутской области), гораздо больше людей посещало лес с целью сбора даров природы по сравнению с двумя другими периодами относительного благополучия и снижения заболеваемости ( $P < 0,001$  в обоих случаях). Интересно, что похожие цифры приводит

Л.Д. Щучинова [2013], сравнивая причины заражения клещевым энцефалитом в Республике Алтай в разные периоды, но делая акцент на увеличении доли людей, отдыхающих на природе, в связи с увеличением уровня жизни и вытекающим из него уровнем автомобилизации населения.

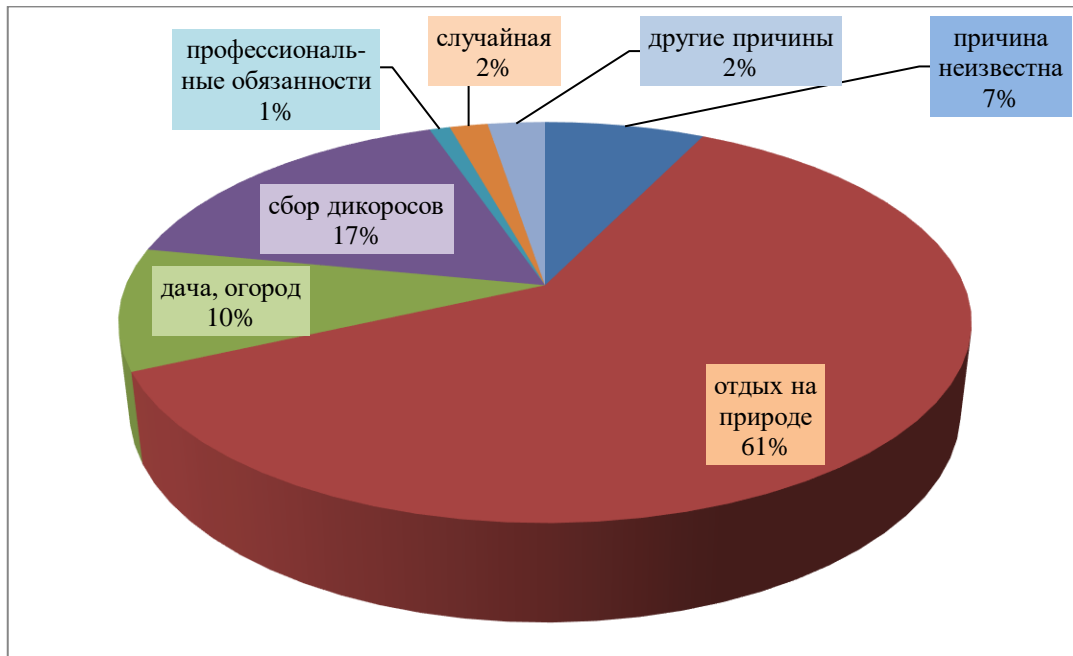


Рис. 7.11. Обстоятельства заражения клещевым энцефалитом жителей г. Иркутска в 1995-2015 гг.

Многолетними наблюдениями установлено, что периодичность и изменчивость свойственны как эпидемиологическим характеристикам заболевания, так и его клиническим проявлениям. Это касается не только пределов всего ареала КЭ, но и одного конкретного очага [Леонова, Сомов, 1989; Шаповал, 1989; Липин и др., 1990; Злобин, Горин, 1996; Борисов и др., 2002б].

В Прибайкалье описаны все известные клинические и субклинические формы КЭ. Соотношение манифестных форм менялось во времени. В 1988-1992 гг. лихорадочная форма зарегистрирована у 36,9 % пациентов, менингеальная – у 50,8, менингоэнцефалитическая – у 11,3, полиомиелитическая – у 0,8, прогрессивная – у 0,3 % (т.е. очаговые в сумме составили 12,4 %). Из них 2-волновое течение отмечено у 16,1 % больных [Борисов и др., 1994]. В конце 90-х – начале 2000-х годов В.А. Борисов и соавт. [2004] констатировали, что на легкие и средней тяжести формы КЭ в Прибайкалье приходится 73,2 % случаев, а на тяжелые – 26,8 %. В начале 2000-х

наблюдается сдвиг в сторону облегченности течения (повышение удельного веса больных с лихорадочными формами) [Аитов и др., 2004; Чумаченко и др., 2004]. С 2006 г. обращает на себя внимание наметившееся снижение удельного веса случаев КЭ с легким течением (в 2006 г. – 37,3 %, а в 2011 г. – 7,9 %) за счет роста случаев со среднетяжелым течением инфекции (76,9 против 58,4%) и тяжелым течением (8,7 против 6,2%) [Аитов и др., 2013]. Тем не менее, по результатам наблюдения 655 больных КЭ, находившихся в Иркутской областной инфекционной клинической больнице в 2005-2014 гг., К.А. Аитов с соавт. [2014] делают вывод об имеющем место патоморфозе с тенденцией к превалированию неочаговых форм, приводя следующее их соотношение: менингеальная – 45,2 %, лихорадочная – 32,8 %, очаговые – 22 % (менингоэнцефалитическую форму диагностировали в 13,3 % случаев, полиомиелитическую – 8,7 %). Сравнив эти цифры с приведенными выше по 1988-1992 гг., видим, что говорить об облегченности течения и тенденции к превалированию неочаговых форм не приходится: доля очаговых форм почти на 10 % выросла, а неочаговых, соответственно, уменьшилась.

За исследуемый нами период (1995-2015 гг.) процентное соотношение клинических форм среди пациентов было следующим: инаппарантная –  $0,5 \pm 0,19$ , лихорадочная –  $62,2 \pm 1,27$ , менингеальная –  $31,1 \pm 1,20$ , очаговые –  $6,1 \pm 0,62$ . КЭ с 2-волновым течением наблюдался в  $2,8 \pm 0,42$  % случаев, летальных исходов в исследованной группе было 13, что составило  $0,9 \pm 0,24$  %. На рис. 7.12. видно как в течение 20 лет менялось соотношение очаговых и неочаговых форм среди пациентов с КЭ в Иркутске.

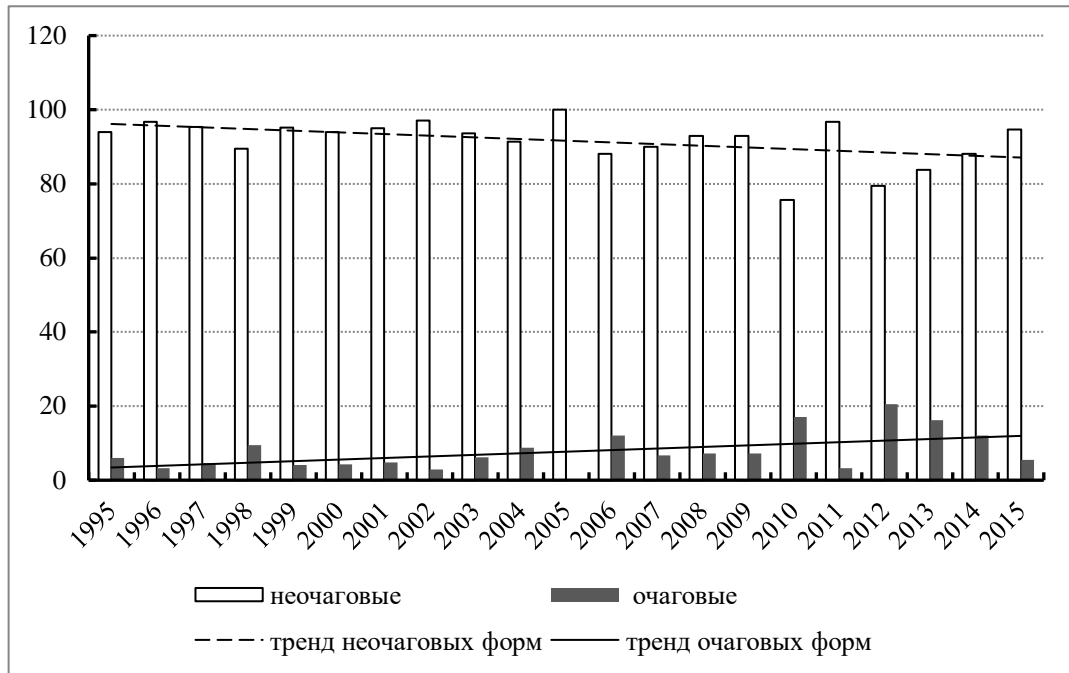


Рис. 7.12. Изменение соотношения манифестных форм КЭ за 1995-2015 гг. По оси абсцисс – годы наблюдения, по оси ординат – доля (%).

Доля форм легкой и средней тяжести (неочаговых) действительно значительно превышает таковую тяжелых, но очевиден тренд на увеличение относительного количества последних.

Соотношение манифестных форм КЭ в периоды 1995-2000 и 2001-2006 гг. было примерно одинаковым (рис. 7.13 А и Б). В 2007-2015 гг. доля очаговых форм статистически достоверно возросла (с 4,8 до 11,4 %;  $P < 0,01$ ), а неочаговых – уменьшилась (с 95 до 88,7 %;  $P < 0,01$ ) относительно обоих более ранних периодов (рис. 7.13 В). В последние годы по сравнению с 2001-2006 гг. существенно снизилось относительное количество лихорадочных форм ( $66,0 \pm 2,49$  против  $57,2 \pm 2,90$ ;  $P < 0,05$ ) и увеличился процент летальных исходов (с  $0,3 \pm 0,28$  до  $2,1 \pm 0,83$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким образом, с 1995 по 2015 гг. в г. Иркутске имело место снижение инцидентности КЭ. Максимум заболеваний приходился на 2-3 декаду июня, с тенденцией сдвига пика присасывания клещей на более ранние, а заболеваемости – на более поздние сроки. Среди больных преобладали лица мужского пола (68,1 %) и старших возрастных групп (50 лет и старше). В то же время, среди пациентов дошкольного возраста доля девочек была в два раза больше, чем мальчиков (10,8 против 5,4 %), среди больных КЭ от 15 до

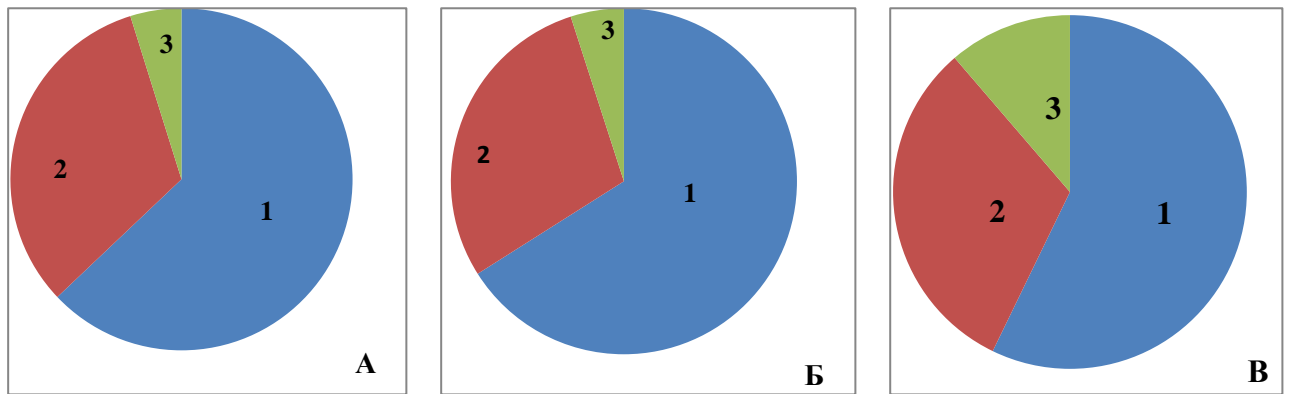


Рис. 7.13. Соотношение манифестных форм КЭ (1 – лихорадочная, 2 – менингеальная, 3 – очаговые) в периоды 1995-2000 (А), 2001-2006 (Б) и 2007-2015 гг. (В).

29 лет сильно преобладали мужчины, а в группе 60-69 лет снова значительно возрастает доля женщин. Возрастная структура больных по сравнению с концом XX в. изменилась в сторону значительного увеличения среди больных доли детей дошкольного возраста (с 6,1 до 12,1 %). С середины 90-х годов к настоящему времени произошёл существенный рост доли профессионального заражения среди больных КЭ, и все эти люди оказались не привитыми против данной инфекции. Более 30 % пациентов с КЭ составили пенсионеры и безработные, причем рост доли этой группы среди больных КЭ совпал с периодом наиболее высокого уровня заболеваемости (1995-2000 гг.) и наблюдается в последние годы. 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. За исследуемый период доля очаговых среди манифестных форм КЭ в г. Иркутске значительно выросла, что может свидетельствовать о патоморфозе инфекции в сторону утяжеления.

### 7.3. Пространственное распределение случаев заражения людей клещевым энцефалитом в природных очагах Прибайкалья

Как уже было сказано выше, заболеваемость КЭ на территории Иркутской области распределяется неравномерно, претерпевая изменения во времени. В начале 1960-х годов районы Иркутской области были разделены на несколько групп в связи с различием структуры заболеваемости и ландшафтно-фаунистическими характеристиками: Тайшетский (с наибольшей летальностью); районы Предсаянской впадины (Нижне-

Удинский, Куйтунский, Тулунский, Зиминский, Заларинский); Иркутский и Усольский; Качугский, Жигаловский, Усть-Удинский; Усть-Ордынский национальный округ и северные районы (Братский, Чунский, Нижне-Илимский, Усть-Кутский, Киренский, Катангский, Мамско-Чунский (КЭ не зарегистрирован) и Бодайбинский. Показано, что клиническая структура заболеваемости в этих группах районов неодинакова. На западных и юго-восточных окраинах преобладали паралитические формы с высокой летальностью (до 17 %); в Присяянье чаще встречаются более легкие случаи, в северных районах – стертые и атипичные формы [Мейерова, 1962].

А.А. Васенин и С.В. Рященко [1967б] предложили ландшафтно-эпидемиологическое районирование Прибайкалья по следующим показателям: тип ландшафта, напряженность природных очагов КЭ, интенсивность контакта населения с клещами, заражаемость населения, суммарное переболевание, заболеваемость на 10 тыс. населения, тип хозяйственного использования территории, плотность населения на 1 км<sup>2</sup>. Исходя из этого, были выделены следующие районы. Саяно-Хамар-Дабанский горнотаежный слабоосвоенный район: низкая напряженность природных очагов, плотность населения – менее 1 человека на 1 км<sup>2</sup>. Присяянский таежный лесопромышленный район с природными очагами высокой напряженности: плотность населения - около 1 чел. на 1 км<sup>2</sup>, контакт с клещами – 80-85 %, переболевание в поселках химлесхозов 30-40 %. Сельскохозяйственный район стыка таежного и лесостепного ландшафтов с природными очагами средней напряженности: плотность населения 5-10 чел. на 1 км<sup>2</sup>. Сельскохозяйственные поселения: контакт с клещами – 30-50 %, суммарное переболевание 20-25 %. Ольхонско-Приангарский лесостепной сельскохозяйственный район с очагами низкой напряженности: плотность населения 20-30 чел. на 1 км<sup>2</sup>, суммарное переболевание 7 %. Ангаро-Удинский район смешанных лесов с развивающейся лесной промышленностью и очагами низкой напряженности: плотность населения более 1 чел. на 1 км<sup>2</sup>, заболеваемость не регистрируется, несмотря на огромный приток населения на строительство Братской ГЭС. Верхнеленский таежный район: очаги высокой напряженности, плотность населения 1,5 чел. на 1 км<sup>2</sup>, 4-6 % положительных результатов при исследовании крови людей в РПГА. Слабоосвоенный район лиственнично-сосновой тайги с природными очагами низкой напряженности: плотность населения менее 1 чел. на 1 км<sup>2</sup>, суммарное переболевание 3-

5 %. Витимо-Патомский горнотаежный слабоосвоенный район: частота контактов с клещами 5-7 %, суммарное переболевание 6-8 %.

В 1980-е годы Т.А. Вершинина и Ю.В. Мирончук [1986] выделили в Прибайкалье 12 акарологических районов, связав их со степенью опасности заражения КЭ и клещевым риккетсиозом (КР). I. Западно-Северобайкальский район: таежный клещ с преобладанием склонового характера расселения; низкая численность; опасность в отношении КЭ невелика. II. Ольхонский район: доминирует *D. nuttalli*; повышенная опасность КР и очень низкая – КЭ. III. Ангарский район: таежный и подтаежный; уровень опасности – от низкой до повышенной. Более неблагоприятны долины рек и ручьев, впадающих в Иркутское водохранилище и Иркут. IV. Хамар-Дабанский район: таежный тип населения иксодид с преобладанием долинного размещения паразитов; очень высокая численность. Наиболее неблагоприятный район в отношении КЭ. V. Селенгинский район: таежный и подтаежный тип населения клещей. Повышенная опасность в отношении КЭ и КР. VI. Итацинский район: абсолютное доминирование таежного клеща; опасность по КЭ. VII. Усть-Баргузинский: близок к Западно-Северобайкальскому, но с большей численностью *I. persulcatus* при долинном размещении. Низкая, местами повышенная опасность в отношении КЭ. VIII. Восточно-Северобайкальский: близок к Западно-Северобайкальскому с большей численностью *I. persulcatus*; низкая опасность в отношении КЭ с некоторым повышением ее по долинам рек, впадающих в Байкал. IX. Кичеро-Ангарский: таежное население клещей, котловинный характер расселения. Очаги КЭ повышенной опасности. X. Верхнеангарский: близок к IX, но есть еще *D. silvarum*. XI. Баргузинский: Значительную роль в размещении клещей играет антропогенный фактор; фауна паразитов разнообразна, а в структуре населения клещей представлены все его типы и виды размещения. Продолжительный период повышенной активности клещей. Наличие очагов КЭ и КР. XII. Тункинский район: близок к Баргузинскому. Опасен по КЭ и КР.

Анализ заболеваемости КЭ по г. Иркутску с 1974 по 2001 г. показал, что в 98,3 % случаев больные подвергались нападению клещей в пределах Иркутской области [Борисов и др., 2002a], и большая их часть – в ближайших пригородах Иркутска. Авторы указывают [Борисов и др., 2004], что в последние годы произошло перераспределение степени опасности пригородных территорий. Ранее самыми опасными считались местности, прилегающие к Байкальскому тракту, где

регистрировалось до половины всех заражений в области и до 70-80 % случаев заболеваемости в городе. В связи с интенсивным освоением местностей вдоль других транспортных магистралей (Александровский, Голоустненский, Грудининский тракты) возросла их роль в формировании заболеваемости инфекциями, передаваемыми через укусы клещей [Холмогорова, 2002]. Выделяются несколько направлений, ассоциированных с транспортными магистралями, вдоль которых происходят встречи с зараженными переносчиками, и указывается на различные соотношения клинических форм заболевания, связанные с этими направлениями [Борисов и др., 2004] (табл. 7.5). Авторы делают вывод об определенной зависимости тяжести течения КЭ на различных территориях Иркутской области от циркуляции и доминирования различных серотипов ВКЭ.

Таблица 7.5

Клинические формы клещевого энцефалита, связанные с заражением на разных участках (по [Борисов и др., 2004])

Форма КЭ	Московский тракт (%)	Качугский тракт (%)	Байкальский тракт (%)
Лихорадочная	63,1±4,9	47,8 ±6,18	51,3±4,9
Менингеальная	31,6±4,4	37,3±5,9	40,3±2,3
Очаговые	5,3±2,3	14,9±4,3	8,4±1,3

Анализ созданной нами базы данных показал, что за исключением девяти случаев (0,6 %), иркутяне заражались КЭ в Прибайкалье, на территории, географически ограниченной с севера на юг 56°51' и 51°18' с.ш., а с запада на восток – 97°40' и 110°18' в.д., т.е. около 500000 км<sup>2</sup> (рис. 7.14).

Мы выделили несколько условных районов и направлений, где, со слов пострадавших, происходило нападение и присасывание инфицированных клещей. Это Александровский, Байкальский, Голоустненский, Качугский, Култукский, Московский и Мельничный (Новогрудининский) 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. 7.15). 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 переносчиком рассматриваемой трансмиссивной инфекции 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 (рис. 7.16). Интересно, что по некоторым направлениям имелись значительные расхождения между относительным количеством спонтанно укушенных 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.).

Инцидентность КЭ непосредственно в черте г. Иркутска заслуживает отдельного рассмотрения. На территории областного центра ежегодно имеют место случаи присасывания иксодид к людям и заболевания «клещевыми» инфекциями. Около семи процентов иркутян, пострадавших от КЭ за последние 20 лет, заразились непосредственно в городе. Мы нанесли на карту каждый случай заражения КЭ и выделили три зоны по степени риска: жилые районы, расположенные по окраинам; парки, скверы, кладбища и садовые участки, расположенные в городской черте; небольшие участки озеленений, расположенные внутри городских построек. Доля заражений в этих зонах соответственно составила  $70,0 \pm 4,58$ ,  $16,0 \pm 3,67$  и  $14,0 \pm 3,47$  % (Приложение 3).

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

Пики активности клещей и заболеваний оказались территориально достаточно специфичны, и по ним можно проследить за развитием процесса в течение сезона (табл. 7.6, Приложение 4).

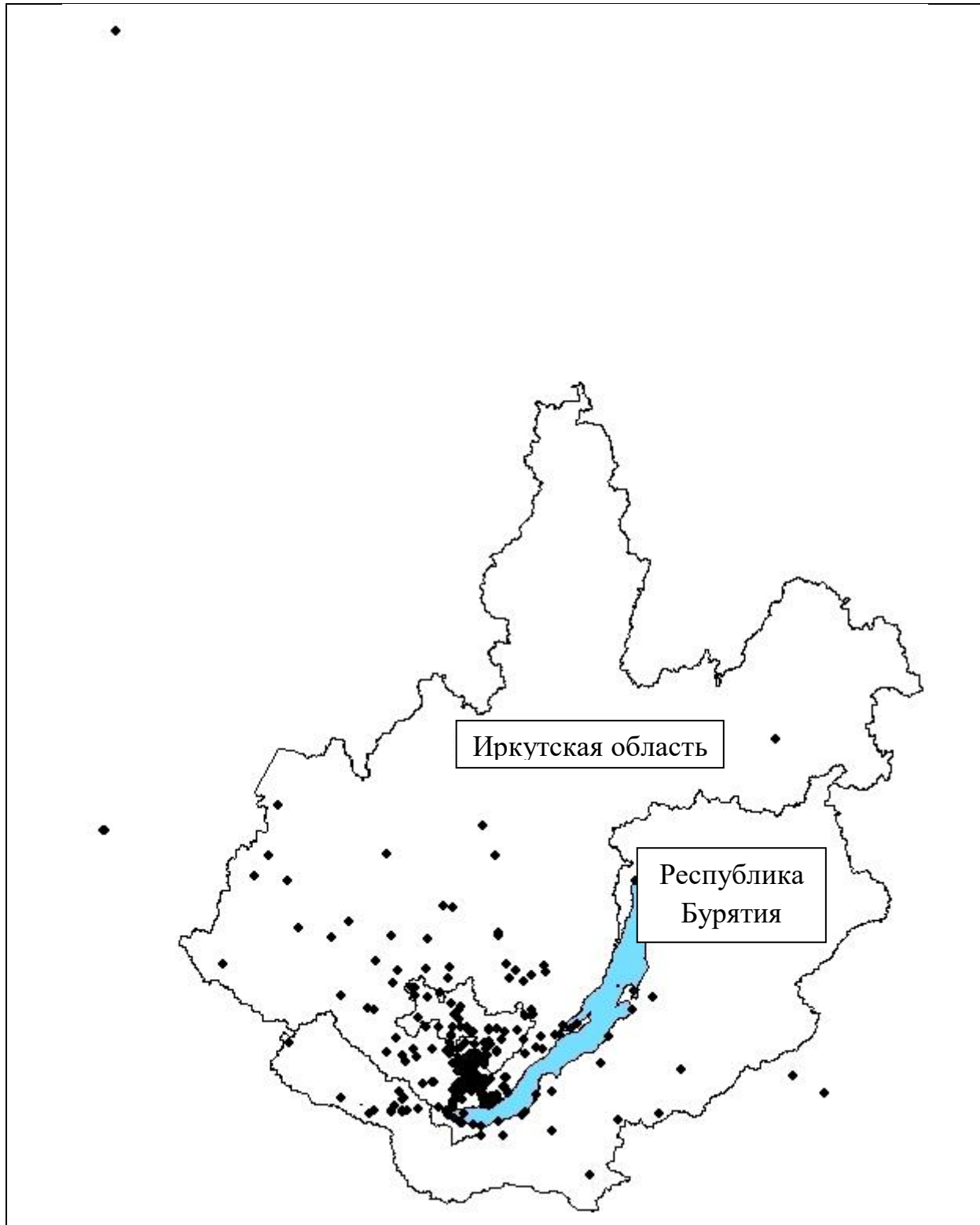


Рис. 7.14. Распределение случаев заражения КЭ жителей г. Иркутска (1995-2015 гг.).

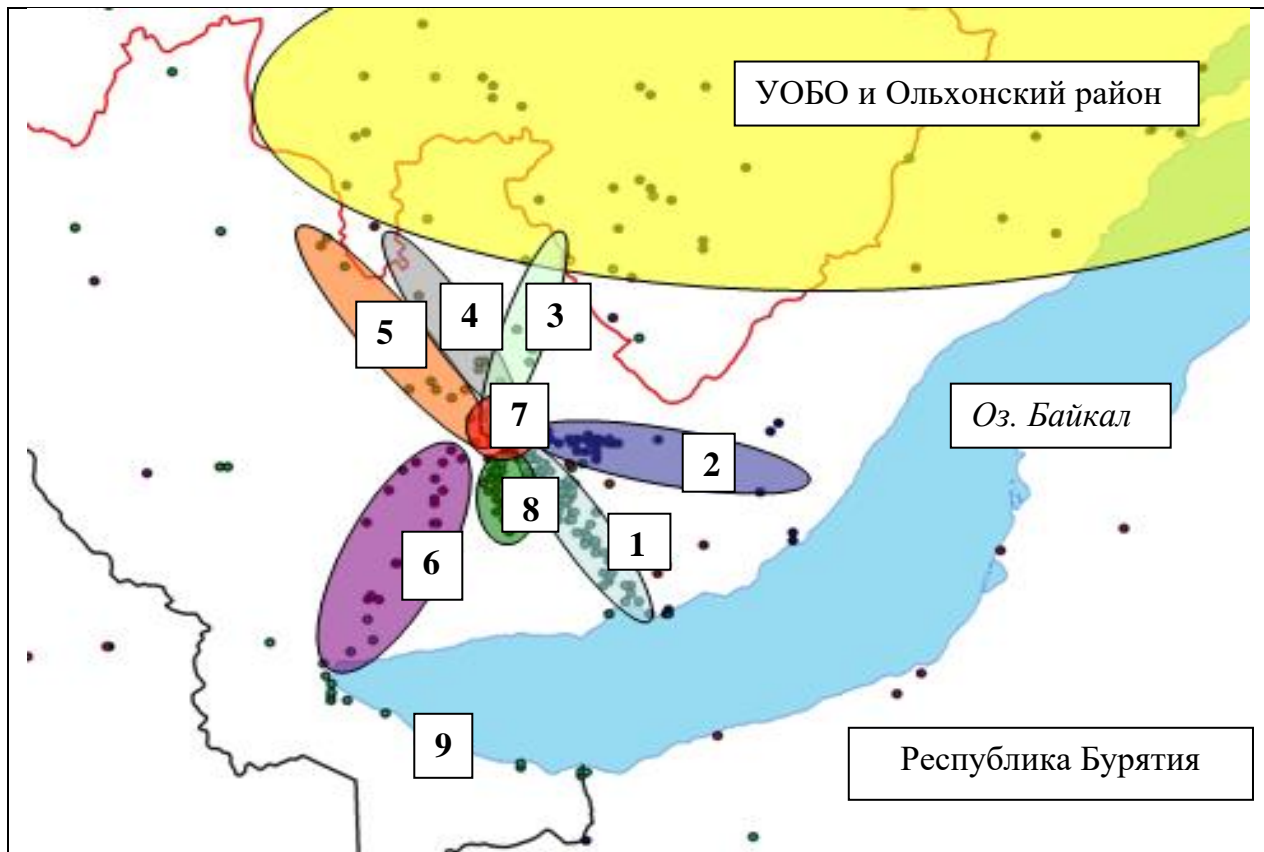


Рис. 7.15. Основные места заражения жителей г. Иркутска клещевым энцефалитом. Цифрами обозначены: 1 – Байкальский тракт, 2 – Голоустненский тракт, 3 – Качугский тракт, 4 – Александровский тракт, 5 – Московский тракт, 6 – Култукский тракт, 7 – г. Иркутск, 8 – Мельничный (Новогрудининский) тракт, 9 – Слюдянский район.

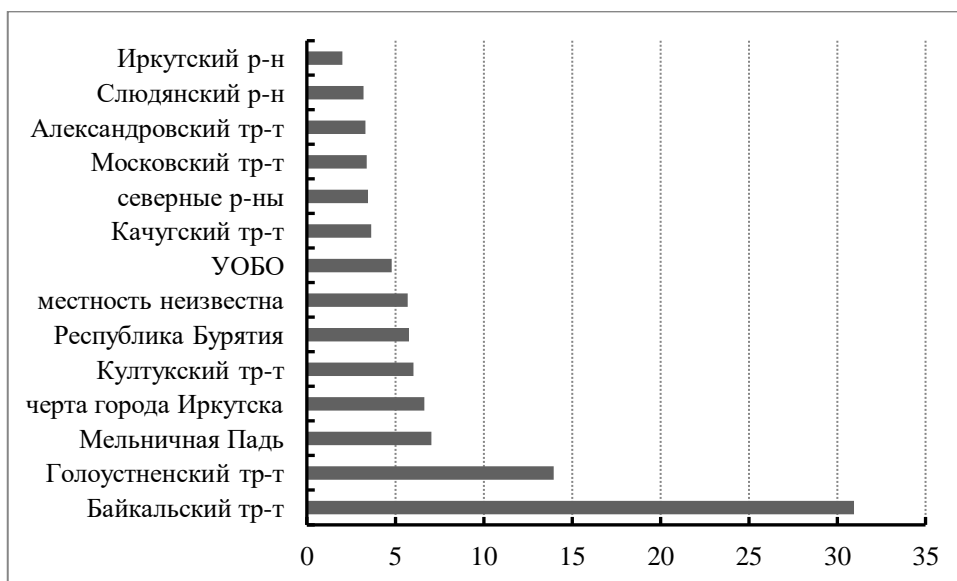


Рис. 7.16. Частота встречаемости случаев заболевания КЭ на разных участках. По оси ординат – территории, по оси абсцисс – доля пациентов с КЭ, заразившихся на данной территории (%).

Таблица 7.6

Пики укусов инфицированных клещей и заболеваний КЭ по территориям и длительность инкубационного периода

Территория	Пик укусов	Пик заболеваний	Инкубационный период (суток)
Черта г. Иркутска	27 мая	8 июня	9,8±1,07
Новогрудининский тракт	2 июня	13 июня	11,2±1,12
Александровский тракт	3 июня	14 июня	9,3±0,83
Голоустненский тракт	6 июня	17 июня	10,2±0,63
Байкальский тракт	7 июня	18 июня	11,2±0,42
Иркутский район	12 июня	23 июня	11,3±1,62
Северные районы Иркутской области	13 июня	22 июня	10,7±1,69
Култукский тракт	14 июня	25 июня	10,1±0,77
Московский тракт	14 июня	27 июня	13,4±1,33
Республика Бурятия	16 июня	1 июля	13,4±0,94
УОБО и Ольхонский район	16 июня	28 июня	8,2±0,77
Качугский тракт	16 июня	26 июня	9,7±1,02
Слюдянский район	23 июня	5 июля	11,0±1,17

Средняя продолжительность инкубационного периода, как указывалось выше, составила 10,8±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 (табл. 7.6;  $P < 0,01$  в обоих случаях).

Лица мужского пола преобладали среди больных КЭ практически на всех территориях, однако среди заразившихся на Новогрудининском направлении их доля минимальна и значительно ниже средней (50,9±4,86 против 68,1±1,20 %,  $P < 0,001$ ), тогда как в Иркутском и северных районах – существенно выше (83,3±6,80 и 82,7±5,25 %,  $P < 0,05$  и  $P < 0,01$  соответственно) (Приложение 5).

Средний возраст пациентов, заразившихся на разных территориях, различался и был значительно ниже среднего по выборке (33,7±0,50) среди пострадавших в УОБО и Ольхонском районе (24,7±1,92,  $P < 0,001$ ), старше всех оказались люди, инфицированные в местностях, прилегающих к Голоустненскому тракту (38,3±1,29,  $P <$

0,01). Характерной чертой для исследуемой группы больных КЭ является значительно большая частота случаев заболеваний детей до шести лет ( $15,0 \pm 3,57$  %) и от 7 до 14 ( $25,0 \pm 4,33$  %) лет 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). Чаще дети до шести лет ( $19,7 \pm 4,72$  % против  $7,1 \pm 0,67$  %;  $P < 0,05$ ) и молодые люди 20-29 лет ( $32,4 \pm 5,55$  против  $16,6 \pm 0,96$  %;  $P < 0,01$ ) заражались КЭ также на территории УОБО и Ольхонского района. 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 –  $26,1 \pm 4,79$  %,  $P < 0,05$ . Наоборот, лица старшего возраста на территории УОБО и Республики Бурятия заражались КЭ значительно реже, чем в среднем по выборке ( $8,5 \pm 3,30$  и  $7,0 \pm 2,76$  %,  $P < 0,001$  в обоих случаях) (Приложение 6).

Различия между территориями имеются и по критерию занятости населения. Больше всего доля незанятых среди лиц, заразившихся в районе Голоустненского тракта ( $40,0 \pm 3,38$  %,  $P < 0,05$ ), а достоверно меньше средней величины по выборке – среди пострадавших в местностях, прилегающих в Московскому тракту и в Республике Бурятия ( $17,7 \pm 5,34$  и  $19,8 \pm 4,29$  %,  $P < 0,05$  в обоих случаях). Частично это может быть связано с большей доступностью мест сбора дикоросов по Голоустненскому тракту. В пользу этого свидетельствует тот факт, что по Московскому тракту и в Республике Бурятия заразились КЭ существенно меньшее относительное количество именно безработных ( $9,8 \pm 4,16$  и  $10,5 \pm 3,30$  % соответственно по сравнению с  $18,1 \pm 0,99$  %,  $P < 0,05$  в обоих случаях), а не пенсионеров. Статистически достоверно меньше пенсионеров заразились в УОБО и Ольхонском районе ( $4,2 \pm 2,35$  % против  $12,8 \pm 0,86$  %,  $P < 0,001$ ), что объясняется в основном молодёжным контингентом отдыхающих в этих местах, а также в северных районах области ( $5,8 \pm 3,23$  %,  $P < 0,05$ ).

По некоторым территориям есть статистически достоверные различия в процентном соотношении манифестных форм КЭ по сравнению с их долей во всей исследуемой выборке (Приложение 7). Лихорадочная форма чаще всего встречалась у пациентов, заразившихся на Московском, Култукском и Новогрудининском трактах

(соответственно  $78,4 \pm 5,76$ ,  $76,7 \pm 4,46$  и  $74,3 \pm 4,27$  % против  $62,3 \pm 1,26$  % в среднем по выборке,  $P < 0,01$  во всех случаях). Менингеальная форма у больных с этих же территорий имела место значительно реже ( $P < 0,05$ ). В совокупности максимальное статистически значимое относительное количество неочаговых форм было у лиц, встретившихся с зараженным клещом в северных районах Иркутской области ( $98,1 \pm 1,90$  против  $93,9 \pm 0,62$  %) (рис. 7.17). 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 [Gritsun et al., 2003] и утяжелением клиники КЭ [Конькова-Рейдман и др., 2013; Конькова-Рейдман, Злобин, 2016].

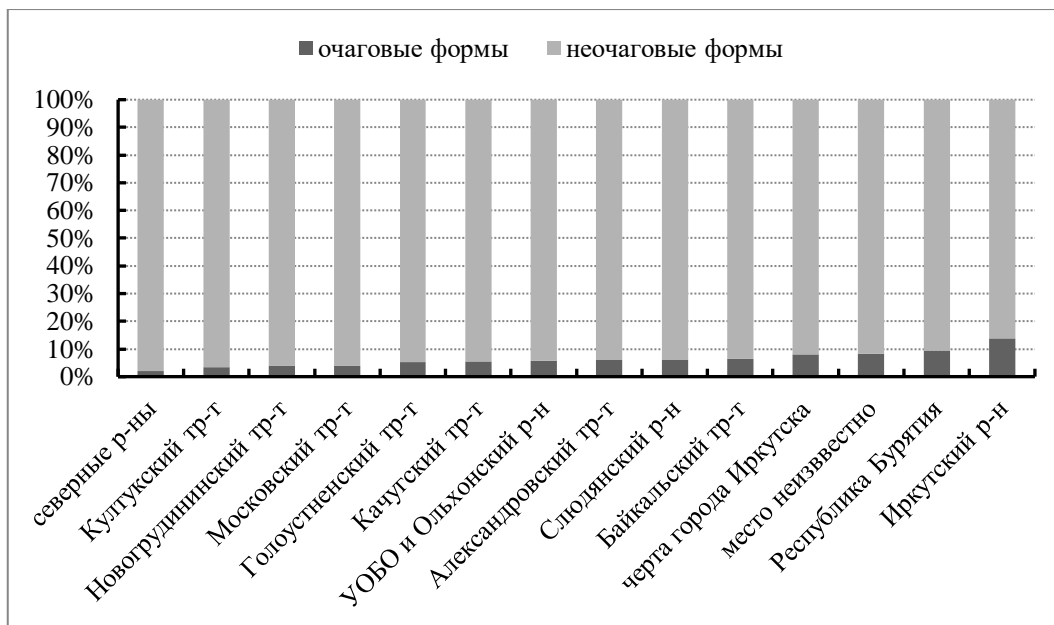
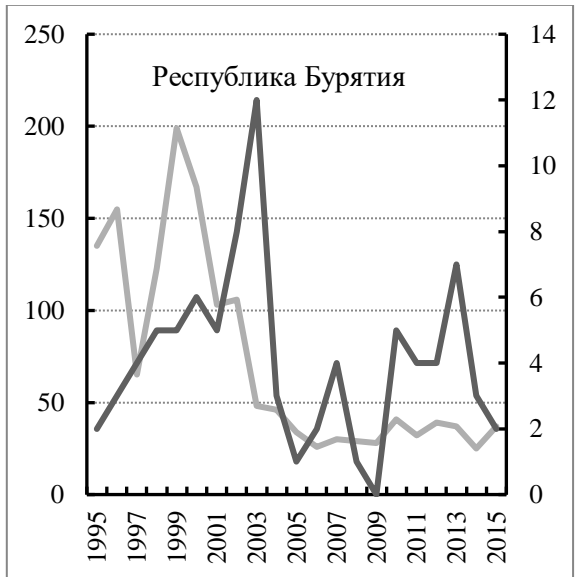
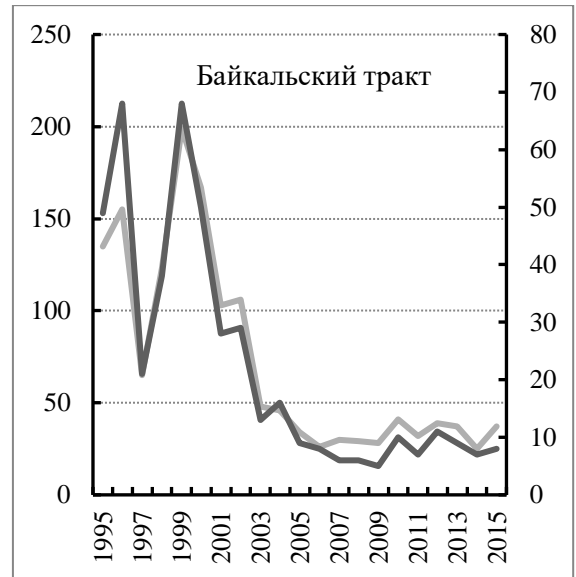
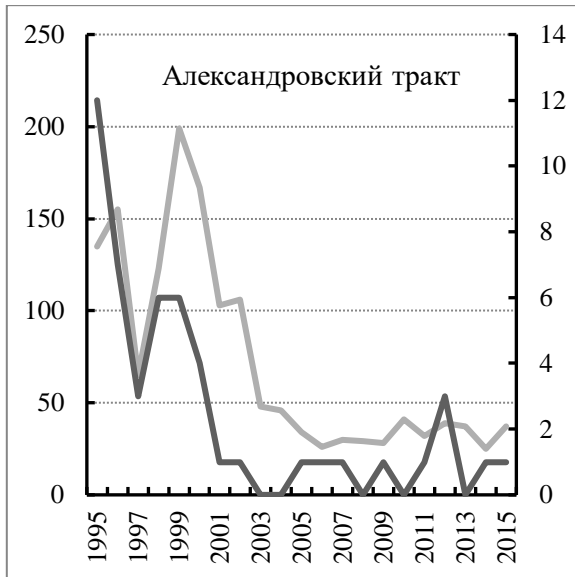


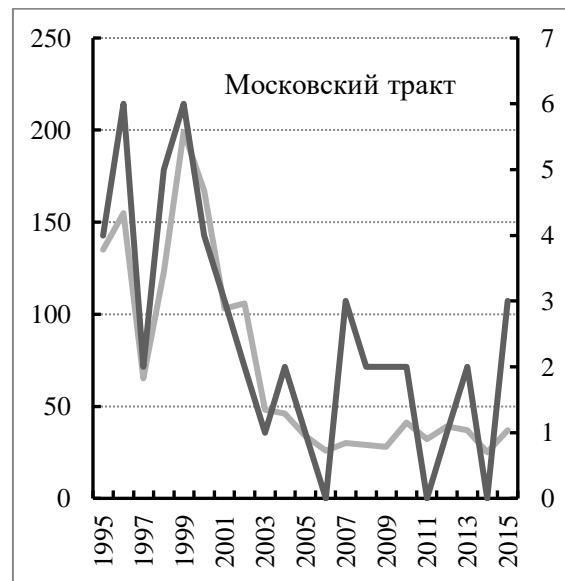
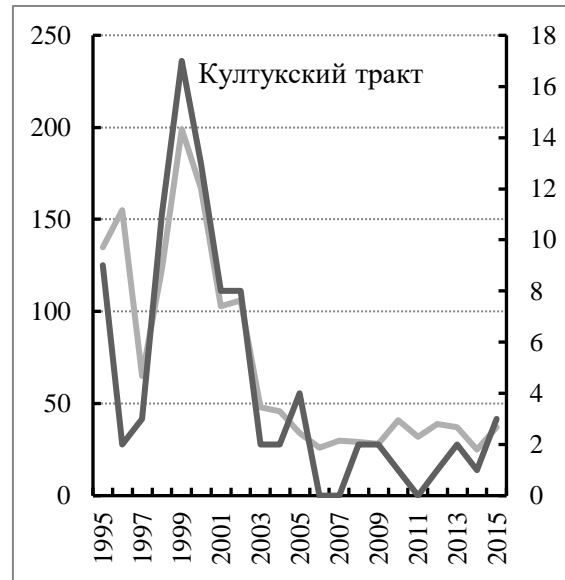
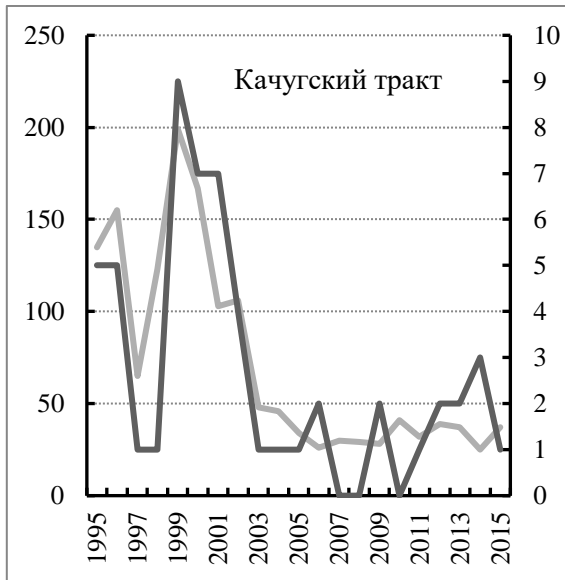
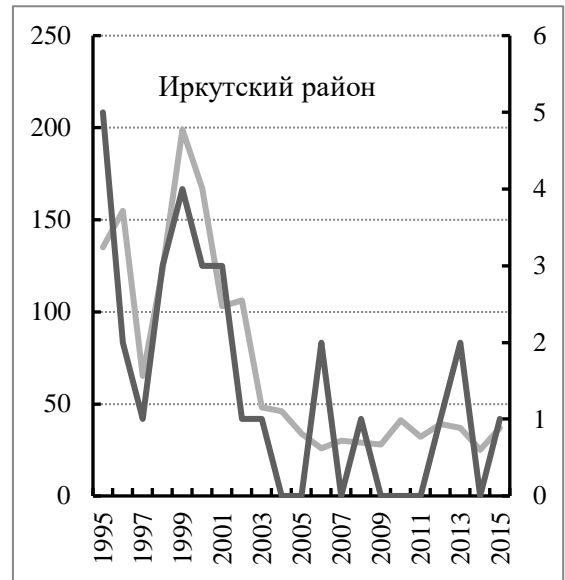
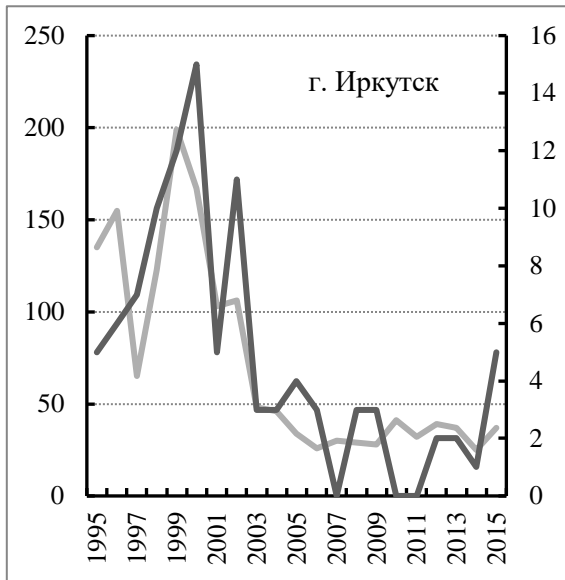
Рис. 7.17. Соотношение очаговых и неочаговых форм у больных клещевым энцефалитом, заразившихся на разных территориях.

Летальные исходы заболевания имели место при заражении на Александровском (1 случай), Байкальском (2), Голоустненском (4), Качугском (2), Московском (1) трактах, в УОБО (Боханский район), у одного больного, который отрицал вероятность укуса клеща и у одного, заразившегося в Красноярском крае.

Динамика случаев заболеваний КЭ по разным участкам за 20 лет, в основном, совпадала с общей, отличаясь по пикам на один-два года в ту или другую сторону (рис. 7.18). Например, максимальное количество людей, заразившихся на Александровском и

Новогрудининском трактах, было в 1998 г., на Байкальском, Голоустненском, Култукском и Московском – в 1999, в г. Иркутске и УОБО – в 2000 г. Пик заболеваемости оказался растянутым на два-три года в северных районах Иркутской области (1999-2000 гг.), в местностях, прилегающих к Качугскому тракту (1999-2001 гг.) и в Слюдянском районе (2000-2002 гг.). Иная картина наблюдалась при инфицировании на территории





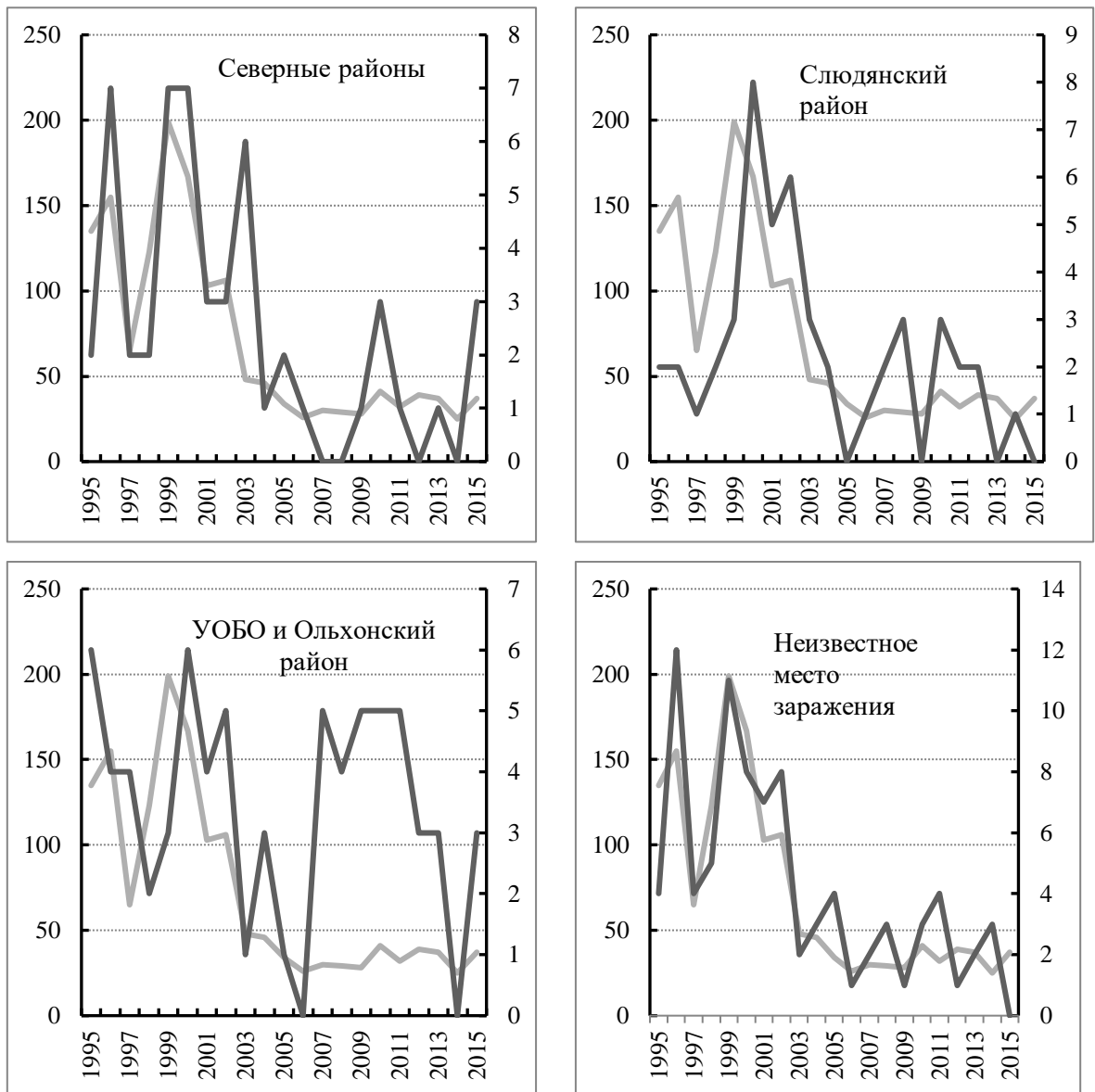


Рис. 7.18. Динамика инцидентности клещевого энцефалита у жителей г. Иркутска, заразившихся на разных территориях. Светлая линия – вся выборка по Прибайкалью, темная линия – обозначенная территория. По оси абсцисс – число случаев, произошедших в данном году, по оси ординат – годы наблюдений.

УОБО и Ольхонского района, а также Республики Бурятия. Пик случаев заражения в Республике Бурятия пришелся на 2003 г., и это полностью совпадает с данными официальной статистики по заболеваемости КЭ в этой республике [Инфекционная заболеваемость...]. Тем не менее, за исследуемый период наблюдается общий линейный тренд на снижение уровня заболеваемости данной нозоформой как по Иркутской области, так и по Республике Бурятия. На территории УОБО и Ольхонского района заболеваемость КЭ имеет свой рисунок, отличающийся от остальных исследуемых территорий.

Таким образом, на разных участках ареала КЭ в Прибайкалье, помимо клинических проявлений, имеют место пространственно-временные различия в динамике заболеваемости, возрастной, гендерной и социальной структуре больных. Причины этих различий не всегда понятны и требуют всестороннего изучения. В литературе накоплен большой фактический материал, касающийся эпидемиологических проявлений КЭ с попытками связи их с социальными и экологическими факторами. В следующем разделе представлен обзор данных, относящихся к тяжести проявлений заболевания в различных гендерных, возрастных и социальных группах больных КЭ в г. Иркутске, а также их связь с некоторыми экологическими факторами.

#### 7.4. 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. В предыдущих разделах данной главы было показано, что пики укусов и заболеваний колеблются как во времени, так и в пространстве, что связано с ежегодными погодными условиями на конкретной территории. Кроме того, существует взаимосвязь сроков нападения клещей, инфицированных ВКЭ, с возрастом пострадавших. Оказалось, что доля детей до 14 лет среди заболевших была значительно выше в самом начале (апрель) и ближе к концу сезона (начало августа), чем в его разгаре ( $P < 0,05$ ) (рис. 7.19). Данный феномен не описан в доступной нам литературе, и мы пока не можем найти ему объяснение.



Рис. 7.19. Сезонность нападения инфицированных клещей на детей и взрослых. По оси ординат – декада, по оси абсцисс – доля укушенных (%).

Мы также сделали попытку оценить 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 укусов (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 (см. Главу 4). Подробнее взаимосвязь заболеваемости с численностью и зараженностью клещей будет рассмотрена в Главе 8.

**Локализация присасывания.** Есть данные о существовании весьма высокого уровня корреляции между локализацией присасывания и возникновением клинически и серологически подтвержденных случаев КЭ. А.Н. Алексеев и соавт. [2008] приводят следующее соотношение числа присасываний клещей к разным участкам тела человека: голова или шея – 55,0 %, грудь и спина – 18,6 %, руки и подмышки – 13,7 %, ноги или пах – 8,8 %. Анализ локализации мест укусов на теле здоровых людей, пострадавших от нападения клещей в Приангарье, показал следующее соотношение: голова и шея – 25 %, туловище – 47,5 %, верхние конечности – 13,4 %, нижние конечности – 11,3 %, множественные укусы имели место в 2,8 % случаев [Козлова, 2008]. А.Н. Алексеев [1993] сравнил данные Н.М. Окуловой и соавт. [1989] с результатами наблюдений А.И. Розенберга [1984], учитывающего частоту присасывания к разным частям тела детей и взрослых незараженных клещей (т.е. присасывание не сопровождалось клиническими

проявлениями болезни) и показал следующее. Голова детей для присасывания незараженных клещей в 7 раз привлекательнее головы взрослых, тогда как для зараженных – лишь в 4 раза. Грудь и спина взрослых в 1,3 раза привлекательнее для зараженных клещей по сравнению с теми же частями тела детей, а пах и половые органы – даже в 2,8 раза.

М. Blasko-Markic и М. Socan [2012] обнаружили, что возраст и пол влияли на локализацию присасывания клеща при КЭ: у мужчин клещ чаще присасывался к туловищу, а у женщин – к ногам. Клещи, присосавшиеся к голове и шее, чаще встречались у дошкольников по сравнению со школьниками и взрослыми. В литературе есть указания, что у больных с множественными укусами клещей чаще регистрируются очаговые формы заболевания [Окулова и др., 1989]. Г.Н. Леонова [2009] отмечает, что самые высокие показатели очаговых форм и общей летальности зарегистрированы в случаях с множественными укусами клещей (67 и 32 % соответственно), а летальные исходы при очаговых формах особенно часто случались при укусе в голову (13 %) и при множественных укусах клещей (5 %). По наблюдениям Н.М. Окуловой и соавт. [1989] максимальным числом летальных исходов в Приморье сопровождаются множественные укусы (23,2 против 10,7 % после единичных укусов). Для детей большую вероятность летальных исходов дают укусы в голову и шею (8,9 %), а для подростков – в подмышечную впадину (22,2 %). В.В. Погодина и соавт. [2007] утверждают, что отягощающими факторами при летальном КЭ, вызванном сибирским подтипом, является принадлежность пациентов к старшей возрастной группе, сопутствующие заболевания, локализация укуса в область головы, высокая вирулентность заражающего штамма.

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  $6,7 \pm 0,70$  %. Очевидны различия с приведенными выше цифрами спонтанного присасывания 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 чаще (рис. 7.20). 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.

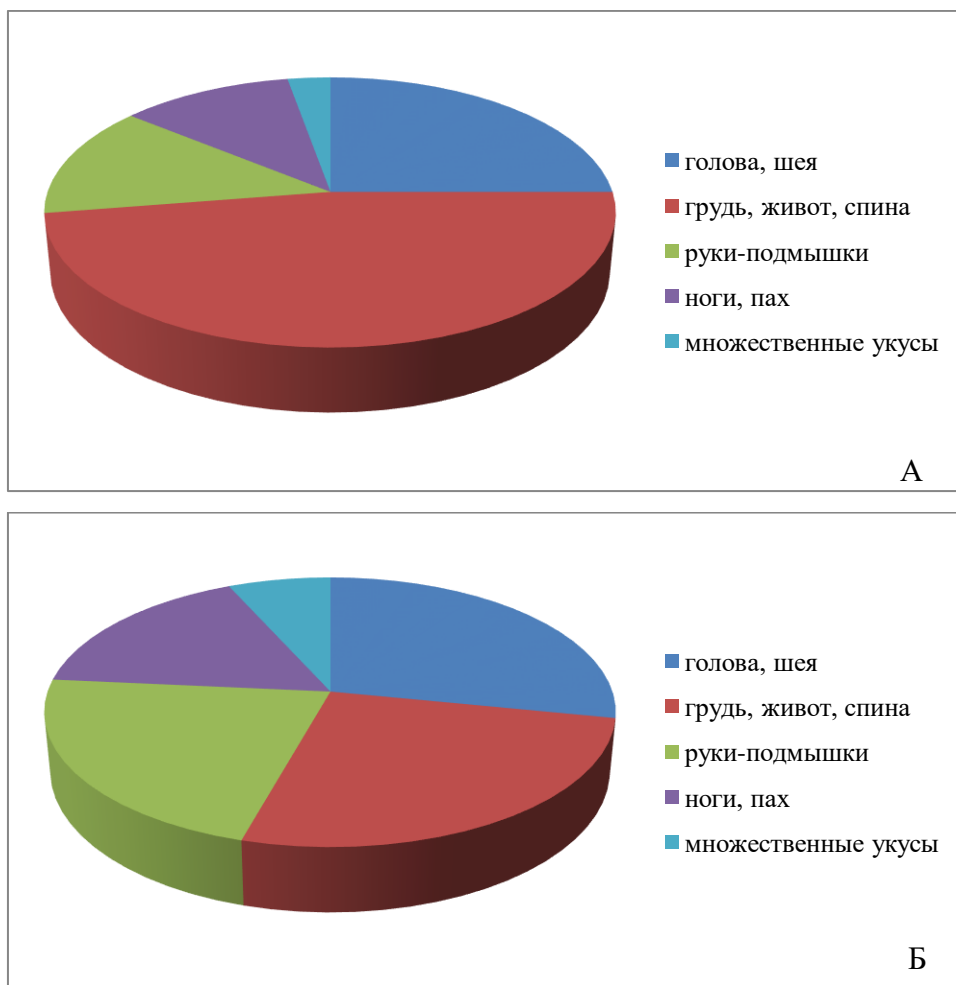


Рис. 7.20. Локализация присасываний клещей на теле людей, обратившихся по поводу укуса (по данным И.В. Козловой, 2008) (А) и больных КЭ (Б).

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 (табл. 7.7). В Приморье доля присасываний в область головы и шеи у детей до 8 лет достигала 84,9 % [Окулова и др., 1989]. В группе 50 лет и старше доля присасываний клещей, зараженных ВКЭ, к голове снижается до  $18,1 \pm 2,19$  %, а преобладающее количество «укусов» приходится на туловище ( $35,3 \pm 2,72$  %). У больных КЭ от 15 до 49 лет клещи присасывались ко всем частям тела почти в одинаковой пропорции, множественные укусы отмечались чаще прочих в группе 40-49 лет.

Локализация присасывания клещей, инфицированных ВКЭ, в разных возрастных группах пациентов

Возраст (лет)	Голова, шея	Туловище	Руки, подмышки	Ноги, пах	Множественные укусы
0-6	78,7±4,22	8,5±2,87	8,5±2,87	3,2±1,81	1,1±1,06
7-14	53,5±3,88	17,6±2,92	13,5±2,62	14,7±2,72	0,6±0,59
15-19	21,9±4,22	33,3±4,81	22,9±4,29	17,7±3,90	4,2±2,04
20-29	20,2±2,72	25,2±2,94	24,3±2,91	22,5±2,83	7,8±1,82
30-39	20,7±2,96	25,0±3,16	25,5±3,18	20,2±2,93	8,5±2,04
40-49	17,7±2,75	29,7±2,90	19,8±2,88	19,8±2,88	13,0±2,43
50 и старше	18,1±2,19	35,3±2,72	26,7±2,52	12,9±1,91	6,8±1,43

Н.В. Шубин [1953] и К.А. Аитов с соавт. [2014] не выявили связи между длительностью инкубационного периода и местом укуса клеща. Анализ исследуемой выборки показал, что 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±3,80 против 6,3±0,85 %). Среди умерших от КЭ в исследуемой выборке было по три случая присасывания к туловищу и нижним конечностям, по два – в область головы и верхних конечностей и в одном случае имели место множественные укусы.

**Гендерные различия.** Как уже было сказано выше, в большинстве работ, касающихся заболеваемости КЭ, отмечается преобладание лиц мужского пола среди пациентов. По информации Роспотребнадзора о случаях КЭ с летальным исходом в 17 субъектах РФ в 2010 г. доля мужчин составила 57,7 %, женщин – 42,3 %. В Курганской области летальность от КЭ (восемь случаев) за последние девять лет была обусловлена очаговыми формами. Преобладали мужчины (6 случаев), в т.ч. имело место три случая молниеносного течения [Травина и др., 2013].

В разделах 7.2. и 7.3. 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 13 летальных исходов, имевших место в течение этого времени, было 8 мужчин и 5 женщин.

Из всех 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 [Bogovic et al., 2010; Grgic-Vitek., Klavs, 2011; Kaiser, 2008, 2012; Rostasy, 2012]. Чаще 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; Bohumír et al., 2013; Stefanoff et al., 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 упомянутых выше случаев КЭ с летальным исходом в РФ в 2010 г. больший удельный вес лиц старше 50 лет выявлен как у мужчин (66,6 %), так и у женщин (63,6 %). В Новосибирске в 2013 г. из 12 летальных случаев было 5 женщин и 7 мужчин; шесть человек из возрастной группы до 40 лет и столько же – от 50 до 80 лет [Бурмистрова и др., 2015].

Из данных, отраженных в таблице 7.8, хорошо видно как с возрастом убывает доля легких и возрастает – тяжелых клинических форм в исследуемой нами выборке. Очаговые формы гораздо реже встречались у детей до 14 лет по сравнению со средним процентом по выборке ( $P < 0,01$ ). Наоборот, существенно больший 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 7.8

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,  $t = 1,84$ ;  $P > 0,05$ ). Н.Б. Мерзлова и М.Н. Самаров [2012] приводят аналогичную продолжительность инкубационного периода у больных КЭ детей в Пермском крае (8,3±2,6 дня). Сравнение длительности инкубационного периода при разных формах заболевания в Иркутске 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). С.Л. Казаковцев [2015] отмечает среднюю продолжительность инкубационного периода у больных КЭ с менингеальной формой равной 18,2±5,8 дней, Хохлова и соавт. [2014] – 13,4±6,1 дня у больных с очаговыми формами. В.И. Злобин и соавт. [2002, стр. 123] констатируют, что наиболее длительный срок инкубационного периода установлен при менингеальной и менингоэнцефалитической формах инфекции (11,3±0,8 и 16,6±2,1 дня соответственно) и минимальный – при двухволновом течении болезни (6,8±1,3 дня), однако зависимости между длительностью инкубационного периода и тяжестью течения заболевания не установлено.

В разделе 7.2 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  $11,6 \pm 2,03$  % случаев, значимо превышая их среднюю долю ( $6,8 \pm 0,70$  %,  $P < 0,05$ ). 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 ( $P < 0,01$ ).

Основной путь передачи клещевого энцефалита – трансмиссивный. В западной части ареала до 10 % случаев заболеваний связывают с употреблением сырого молока, чаще козьего [Мишаева и др., 2009; Pazdiora et al., 2012; Казаковцев и др., 2013]. В некоторых регионах пищевым заражением обусловлено от 15 до 76 % заболеваний [Борисов и др., 2002а]. В Прибайкалье случаи алиментарного заражения крайне редки. В исследуемой выборке таких больных оказалось девять. Из них пятеро детей от трёх до 12 лет и четыре взрослых женщины от 30 до 59. В пригородах Иркутска по Байкальскому тракту заразились двое пациентов, по Московскому – один, трое – в частном секторе на окраинах областного центра, двое – в северных районах Иркутской области и один – в Бурятии. По данным Г.П. Серебрянниковой [1963] клиника клещевого энцефалита при пищевом пути заражения так же вариабельна, как и при заражении через укусы клещей, кроме того возможны и прогредиентные формы течения с летальным исходом. В семи случаях из девяти описываемых нами имела место лихорадочная форма, в двух – менингеальная. Заболевания имели место с конца мая по конец июля, дата заражения в большинстве случаев неизвестна.

**Неясный путь заражения.** Присасывание клеща отрицают, по разным данным, до 50 % заболевших КЭ [Бондаренко и др., 2002, Kaiser, 2002; Казаковцев, 2015; Krbková et al., 2015]. В какой-то части случаев незамеченным может оставаться присасывание преимагинальных стадий, что свойственно, в основном, нимфам *I. ricinus*. В зоне распространения *I. persulcatus* более высока вероятность не обратить внимания на «укус» самца, поскольку он прикрепляется на короткий период [Таёжный клещ...,

1985; Алексеев и др., 2008], которого, по-видимому, бывает достаточно для проникновения вируса в подкожные капилляры.

Факт присасывания клеща отрицали  $5,8 \pm 0,60$  % больных КЭ иркутян. В данное число не вошли девять человек, заразившихся алиментарно, и пять человек, причина заражения которых в архивных материалах не указана. Эта категория больных имеет свои особенности. Во-первых, в возрастном составе бросается в глаза доля группы «дети от 7 до 14 лет», значительно превышающая долю данной возрастной группы в выборке:  $24,7 \pm 4,68$  против  $14,0 \pm 0,89$  %,  $P < 0,05$  – 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 ( $P < 0,001$ ):  $58,5 \pm 5,44$  против  $37,2 \pm 1,25$  %. 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.

**Вакцинация** считается наиболее эффективной защитой от КЭ [Lindquist, Vapalahti, 2008; Kaiser, 2008; Andersson et al., 2010; Šmit, Postma, 2015]. Случаи заболевания среди вакцинированных отмечались и ранее [Борисов и др., 2002б], но на сегодняшний день их число заметно увеличилось, имеются тяжелые формы и даже летальные исходы [Korpi et al., 2011; Погодина и др., 2013; Травина и др., 2013; Злобин и др., 2014; Хохлова и др., 2014; Бурмистрова и др., 2015]. Многолетние сравнительные серо-эпидемиологические исследования, проведенные группой ученых под руководством А.С. Караванова, позволяют предполагать, что под влиянием неблагоприятных для человека экологических факторов происходят изменения восприимчивости населения к ВКЭ. Это отражается на интенсивности эпидемического проявления очагов и на клиническом спектре заболеваний [Караванов и др., 1988]. А.О. Туранов и М.Н. Файзулина [2011] отмечают, что увеличение охвата населения профилактическими прививками против КЭ в Забайкальском крае не имеет достоверной корреляции со снижением уровня заболеваемости. С 2007 по 2013 г. в Республике Алтай переболели клещевым энцефалитом 294 человека, 58 из них (19,7%) – прошли полный

курс вакцинации (3 дозы и более). При этом если заболеваемость привитых взрослых (15–65 лет) оказалась достоверно ниже заболеваемости невакцинированных взрослых ( $P < 0,01$ ), то среди детей до 14 лет статистической разницы между заболеваемостью привитых и непривитых не обнаружено [Щучинова, 2014]. У 11 из 67 больных с очаговыми формами КЭ в Курганской области был прививочный анамнез (из них полноценно привиты 4, из них 1 случай молниеносного течения) [Травина и др., 2013]. В. Weinberger и соавт. [2010; 2012] утверждают, что большинство вакцин менее иммуногенно и менее эффективно у пожилых из-за изменений в иммунной системе, связанных с возрастом. Р. Lindblom с соавт. [2014] исследовали более 500 пожилых людей (средний возраст 61 год) с высокоэндемичного по КЭ архипелага между Швецией и Финляндией. Двумя важнейшими факторами, определяющими иммунологический ответ на вакцинацию, оказались возраст и число доз вакцины. Ответ на каждую дозу вакцины линейно понижался с возрастом. О том же свидетельствуют работы и других авторов: С.Р. Andersson et al. [2010], Т. Baldovin et al. [2012], К. Stiasny et al. [2012] и М. Paulke-Korinek et al. [2013].

Среди людей, обращающихся за помощью в связи с присасыванием клеща в г. Иркутске, доля вакцинированных составляет чуть более 8 %. При этом выявлена тенденция к снижению доли привитых лиц, что может указывать на недостаточную активность органов здравоохранения в вопросах специфической профилактики КЭ [Хаснатинов и др., 2012].

В анализируемом нами 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; Remoli et al., 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 имеются 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. Инкубационный период при повторном заболевании в среднем был на 3 дня длиннее ( $8,6 \pm 2,18$  против  $5,4 \pm 1,29$ ), но статистически недостоверно из-за малой величины выборки. Повторное заражение в двух случаях произошло географически на том же участке, что и первое, т.е. скорее всего близкородственным вариантом вируса.

\*\*\*

Материалы, представленные в главе, показывают, что на эпидемиические 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 природноочаговой 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. Зависимость заболеваемости населения Иркутска от процессов, происходящих в природных очагах КЭ Прибайкалья, рассмотрим в Главе 8.

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

Известно, что уровень эпидемического проявления очага КЭ (т.е. количество заражений людей, которое происходит в конкретном очаге) есть результат

взаимодействия его эпизоотического потенциала и интенсивности контакта людей с этим очагом [Коренберг и др., 2013] (см. Главу 1, рис. 1.2). При реальном взаимодействии популяций возбудителя, переносчика и хозяина складывается множество комбинаций условий, влияющих на возможность размножения и сохранения вируса КЭ в конкретной особи переносчика [Коренберг, Ковалевский: <http://www.infectology.ru/publik/stat18.aspx>].

В Главе 4 данной работы показано, что в среднем не более 1,5 % клещей из природных популяций *I. persulcatus* Прибайкалья содержит ВКЭ в выявляемом ИФА количестве, а в Главе 6 – что не более 20 % от числа выявленных вызывают заболевание с клиническими признаками у лабораторных мышей. Только часть переносчиков инфицирована вирусом в количестве, достаточном для заражения человека. На основании проведенных параллельных исследований напитавшихся иксодид и крови лиц, с которых они были сняты, показано, что инфицирование людей в Приморье происходило лишь в 8,3 % случаев [Леонова, 2009]. Доклиническая инфекция КЭ (наличие вируса в крови) в Иркутской области в период с 2007 по 2010 г. наблюдалась у 3 % людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей [Хаснатинов и др., 2012]. Процент манифестных случаев КЭ от числа покусанных варьирует по регионам от 0,67-1,4 в европейской части России [Бондаренко и др., 2002] до 2,6-5,7 в Западной Сибири [Pоронникова, 2006]. По данным других авторов соотношение зараженности клещей и заболеваемости среди населения разных регионов колеблется от 100:1 до 1000:1 [Злобин и др., 1992; Nuttall, Labuda, 2005].

С начала 2000-х годов во многих частях ареала КЭ отмечается увеличение количества пострадавших от «нападения» клещей [Бондаренко и др., 2002; Tokarevich et al., 2011], однако относительное количество заболевших от числа покусанных остается почти постоянным и тенденции на повышение вирусофорности клещей не наблюдается. Здесь будет уместно отметить, что некоторые исследователи [Никитин и др., 2002; Никитин, Антонова, 2005] считают возможным упростить оценку эпидемиологической опасности территории, учитывая только один параметр – количество людей, пострадавших от присасывания клещей. Авторы полагают, что этот же параметр можно использовать для прогнозирования заболеваемости на конкретной территории, применяя статистические методы анализа временных рядов. Однако уровень заражаемости природноочаговыми инфекциями есть результат взаимодействия двух

нестабильных величин: лоймопотенциала очага и интенсивности контакта людей с природными очагами [Коренберг и др., 2013]. В данном же подходе предлагается не только пренебречь мониторингом экологических параметров, но игнорировать факторы, связанные с поведением людей. Уровень обращаемости пострадавших от присасывания клещей в медицинские учреждения связан не только и не столько с количеством «покусов», сколько с возможностью получения специализированной помощи (наличия Центров экстренной профилактики клещевых инфекций в конкретном регионе) и общей санитарной грамотности населения. Следствием открытия в г. Иркутске в начале 1990-х Пункта экстренной профилактики клещевого энцефалита (ныне – Центр диагностики и профилактики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека») стал резкий рост обращений граждан, в начале 2000-х годов достигший пяти тысяч за сезон [Козлова, 2008], а во втором десятилетии ХХ в. – 6,5-8,5 тысяч [Хаснатинов и др., 2012]. В то же время заболеваемость с 1999 г. снизилась в несколько раз, а максимальная численность клещей в обозримый период наблюдалась по нашим данным в 2005 г. (см. Главу 4), по данным Ю.С. Короткова [2009] – в 2007 г.

Для иллюстрации мы сравнили сведения по обращаемости населения и зараженности присосавшихся клещей из работы И.В. Козловой [2008] за период 1995-2006 гг. с информацией по заболеваемости за те же годы (рис. 8.1). Оказалось, что при неуклонном росте обращений по поводу «укусов» клещей в Центр экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций ИЭМ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, заболеваемость с 1999 г. стала резко снижаться, а доля зараженных клещей оставалась приблизительно на одном уровне. Всего в ЦП ИЭМ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН за эти годы зарегистрировано 56355 обращений по поводу присасывания клеща, а по г. Иркутску – 1207 заболеваний, т.е. примерно одна клиническая форма на 46 присасываний. На самом деле, во-первых, здесь приведены данные лишь по одному учреждению, занимающемуся приемом пострадавших, во-вторых, далеко не все лица с присасыванием клеща обращаются за медицинской помощью. С другой стороны, АГ ВКЭ в клещах и крови укушенных людей был обнаружен в 7773 случаях, и 5152 человека профилактировано иммуноглобулином. Из них заболело 29 человек [Козлова, 2008]. Неясно, сколько клинических случаев удалось предотвратить.

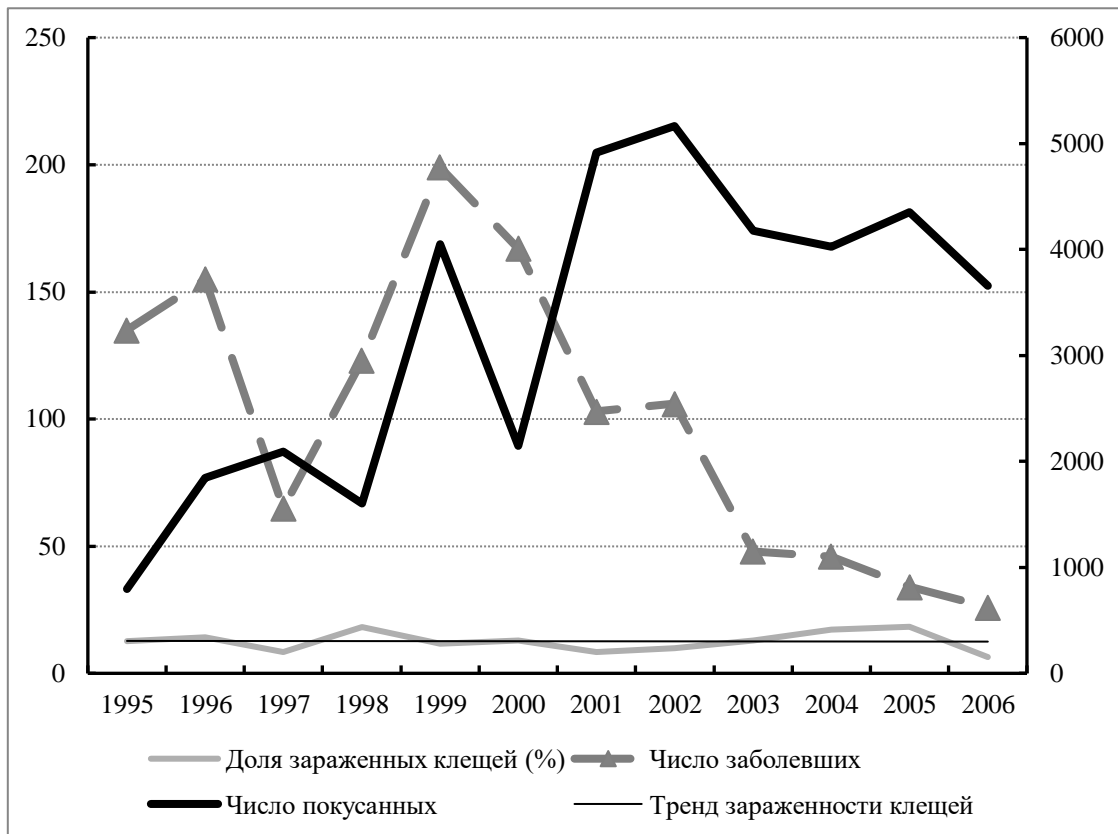


Рис. 8.1. Число обращений с присасыванием клещей, доля клещей, содержащих АГ ВКЭ (по И.В. Козловой, 2008) и случаи заболевания КЭ по г. Иркутску в 1995-2006 гг. По оси ординат слева – число заболевших и доля зараженных клещей, справа – число обратившихся с «укусом», по оси абсцисс – годы.

Достаточно полная информация о результатах обращения в медицинские учреждения по поводу присасывания клеща в нашей базе данных имеется лишь за последние пять лет. За этот период в г. Иркутске зарегистрировано 170 случаев КЭ. Из них 54 человека ( $31,8 \pm 3,51$  %) обратились за помощью по поводу присасывания клеща. Зная, что за медицинской помощью обращается в среднем 7,5 тысяч человек за сезон, путем несложных расчетов можно оценить общее количество «покусанных» в 23585 человек. В среднем за последние пять лет количество больных составляло 34 в год, значит, к выраженному заболеванию приводило  $0,14$  % укусов, то есть реже, чем 1:1000 присасываний.

У  $82,4 \pm 6,78$  % пациентов с КЭ, обратившихся за помощью по поводу присасывания клеща до развития заболевания, в клеще или крови были обнаружены маркеры ВКЭ. Экстренная профилактика иммуноглобулином была проведена лишь в  $29,4$  % случаев (иногда – без проведения исследований). Интересно, что доли разных клинических форм у больных, профилактированных и непрофилактированных

иммуноглобулином почти не различались (табл. 8.1). Одним из объяснений может быть включение в анализ людей, доставивших на исследование уже напивавшихся клещей. В этих случаях иммуноглобулинопрофилактика (ИГ-профилактика) могла оказаться неэффективной [Пеньевская, 2010]. В том же исследовании сообщается, что заболеваемость детей на фоне ИГ-профилактики в 2,5-3 раза достоверно выше, чем взрослых, во всех анализируемых группах. Восемь из 15 заболевших после получения ИГ в нашей выборке – дети до 14 лет.

Таблица 8.1

Процент разных клинических форм у пациентов с КЭ, получивших и не получивших профилактику иммуноглобулином до развития заболевания

Профилактика иммуноглобулином	Манифестные формы (%±m)		
	лихорадочная	менингеальная	очаговые
Получили профилактику (независимо от результатов исследования на ВКЭ) (n=15)	66,7±12,17	26,7±11,42	6,7±6,44
Не получили профилактику (с положительными результатами исследования на ВКЭ) (n=34)	67,6±8,02	23,5±7,27	8,8±4,86

В Главе 7 данной работы приведены сведения о наличии связи манифестации инфекции с такими факторами, как пол, возраст, экологические условия. На вероятность возникновения клинически явного заболевания КЭ из числа исследованных факторов, считает Н.А. Пеньевская [2010], оказывают влияние (по убывающей): количество вируса в присосавшемся клеще, сочетанное воздействие заражающей дозы вируса и специфической активности препарата антител, сочетанное воздействие заражающей дозы вируса и возраста покусанных, возраст покусанных, сочетанное влияние всех четырех факторов. Высказываются предположения о генетических [Пеньевская, 2010; Barkhash et al., 2013; Mickienė et al., 2014; Бархаш и др., 2015] и других (группа крови [Воронцова, 1979], антиген главного комплекса гистосовместимости [цит. по Борисов и др., 2002]) риск-факторах, определяющих предрасположенность и резистентность организма человека к развитию КЭ.

Проявления болезни у человека наиболее тяжелые на востоке ареала (Дальний Восток России), тогда как на западе (Европа) чаще наблюдаются легкие лихорадочные

формы. Это принято связывать с распространением в соответствующих частях ареала дальневосточного, сибирского и европейского субтипов ВКЭ, которые ассоциируются с разной тяжестью заболевания [Злобин и др., 2002; Nuttall, Labuda, 2005; Ruzek et al., 2007]. Между тем, в Иркутской области циркулируют все три субтипа ВКЭ, и различную тяжесть клинических проявлений заболевания объясняли их зональным распределением. Например, доминированием восточного серотипа в более суровых по климатическим условиям природных очагах, а Айна – в степных и лесостепных [Мейерова и др., 1990; Борисов и др., 2004]. Повышенную частоту встречаемости тяжелых форм в суровых климатических условиях отмечали и в других регионах [Ершов, 1977; Болотин, 1991, 1999].

В то же время не обнаружено связи между характером пространственного распределения двух основных для Прибайкалья серотипов ВКЭ и климатическими условиями районов их изоляции. Зато показано, что распределение восточного и Айна-подобного серотипов ВКЭ по территории зависит от ландшафтно-биоценотической структуры природных очагов и степени их антропогенной трансформации [Трухина, 1989].

Однако различные субтипы вируса (по меньшей мере – сибирский и дальневосточный) не отличаются по своему тропизму и патогенности для людей [Погодина, 2008], и прямой корреляционной связи между клинической картиной заболевания, тяжестью течения и субтипом вируса не выявлено [Козлова и др., 2012]. Кроме того, на отдельно взятых территориях клиника КВЭ имеет свои особенности, не всегда совпадающие со сложившимся представлением о доминирующем в данной местности субтипе вируса. Например, на северо-западе Российской Федерации (РФ) преобладает менингеальная форма (60 %), часто встречаются и очаговые формы (19 %) [Леонова, 2009]. В Ярославской области до половины всех случаев приходится на тяжелые формы, а летальность в отдельные годы доходит до 6-10 % [Дружинина и др., 2002]. В Польше среди пациентов, госпитализированных с 1993 по 2008 г., менингит имел место в 41 % случаев, менингоэнцефалит – 51,3 %, менингоэнцефаломиелит – 7,6 % [Czuryna et al., 2010].

Инцидентность клинических случаев, по мнению Р. Nuttall и М. Labuda [2005], зависит от нескольких факторов. 1. Частота встреч с инфицированными клещами. В некоторых эндемичных районах до 45 % населения в течение сезона хотя бы

однажды отмечает присасывание клеща. 2. Зараженность клещей, варьирующая в пространстве и во времени. 3. Концентрация вируса в клеще. В большинстве случаев людей «кусают» клещи, содержащие низкую дозу вируса, и лишь примерно в 15 % случаев она бывает высокой. 4. Вирулентность заражающего штамма ВКЭ, влияющая на тяжесть заболевания.

Э.И. Коренберг и соавт. [2013] считают, что из вышеперечисленных факторов на клиническую картину заболевания с наибольшей вероятностью оказывают влияние концентрация в клеще вируса и вирулентность инфицирующего штамма. При этом, как удалось установить для дальневосточной популяции ВКЭ, основную долю в ней (до 70 %) составляют ненейроинвазивные штаммы [Леонова, 2009]. Большая часть этих штаммов вызывала у людей инаппарантную или стертую форму КЭ. Нейроинвазивные штаммы составили до 30 % дальневосточной вирусной популяции. Такие штаммы, изолированные из крови людей, индуцировали клинику энцефалита у БМ, а у людей – разные формы КЭ [Леонова, 2009]. В нашей работе показано, что за последние десять лет всего 19,4 % клещевых суспензий, положительных в ИФА приводило к заболеванию лабораторных животных (см. Главу 6, табл. 6.1). Единственный штамм, изолированный нами из крови больной КЭ, перенесшей лихорадочную форму средней тяжести, был высоковирулентен для мышей (см. Главу 6, табл. 6.5), а клещ, по данным анамнеза, был положительным в ИФА. К сожалению, нам неизвестна величина экстинкции, поскольку анализ клеща проводился в другом учреждении.

По всей видимости, ненейроинвазивные штаммы ВКЭ не имеют существенного значения в эпидемиологии инфекции, они быстро и самостоятельно элиминируются из организма человека. Тем важнее задача дифференцированной экспресс-диагностики зараженности людей нейроинвазивными или ненейроинвазивными штаммами ВКЭ. А эту задачу можно решить только на основании данных полногеномной молекулярно-генетической характеристики изолятов, что апробировано для дальневосточных штаммов [Леонова и др., 2002; Leonova et al., 2013, 2014; Belikov et al., 2014].

Как уже отмечалось, уровень заражаемости людей природноочаговыми 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. Е.И. Болотин и соавт. [2002а, б] показали, что практически на всей территории Приморского края пространственное распределение заболеваемости (представленное в виде трёх клинических форм) или отсутствие таковой оказалось весьма стабильным при изменении параметров численности таежного клеща. Выявленная значительная устойчивость изучаемой территориальной системы при изменении параметров одного из ведущих факторов объясняется тем, что те или иные потенциальные состояния природных очагов КЭ детерминируются комплексом факторов. Видимо, только их совместные колебания могут кардинально влиять на устойчивость данной системы. Более поздний анализ связи между активностью иксодовых клещей и уровнем заболеваемости населения КЭ в Приморье выявил отрицательную корреляцию между этими показателями: при  $r = -0,768$  ( $P < 0,01$ ). Авторы считают, что одной из причин этого может быть возрастающая настороженность населения, которое все чаще обращается в медицинские учреждения после контактов с иксодовыми клещами [Зверева, Гордейко, 2012].

S. Walk с соавт. [2009] констатируют, что клещевые патогены преобладают в районах с высокой плотностью переносчика, указывая на связь между укорененностью клещей и эндемичностью патогена. Доля инфицированности *I. scapularis* боррелиями в штате Нью-Гемпшир (США) коррелирует с частотой заболеваний людей.

На Юге Дальнего Востока показатели заболеваемости повторяли кривые зараженности клещей и людей, но с отставанием на один год [Леонова и др., 2013]. В Тюменской области эпидемическая активность лесостепного очага по КЭ была существенно выше, чем подтаежного, однако число «покусанных» было существенно

выше в подтаежном очаге. На одно заболевание в лесостепном очаге приходилось 25 контактировавших с клещами, а в подтаежном – 64. Такое несоответствие авторы объясняют различным уровнем зараженности переносчика, однако четкой зависимости между зараженностью клещей и уровнем заболеваемости в течение сезона в пределах одного очага не обнаружено [Валицкая и др., 2002]. В Красноярском крае возрастание заболеваемости коррелирует с увеличением численности клещей и продлением периода их активности. [Подгрушная и др., 2001]. Регистрируемая заболеваемость населения КЭ в каждом из обследованных таежных районов Омской области носит индивидуальный характер и только в редких случаях может быть объяснена состоянием популяции *I. persulcatus* (численностью и уровнем инфицированности) [Якименко, 2004]. В Кировской области корреляционной зависимости между вирусофорностью клещей и уровнем заболеваемости в конкретном году тоже не выявлено [Утенкова, Любезнова, 2011]. Авторы считают, что многолетние наблюдения могут дать другой результат, но М.П. Мошкин с соавт. [Moshkin et al., 2009] продемонстрировали, что и на больших временных отрезках эти показатели слабо коррелируют.

В.Н. Бахвалова [1994] не обнаружила четкой связи заболеваемости людей КЭ с вирусофорностью и численностью переносчика в Приобье. В то же время заболеваемость положительно коррелировала с динамикой серопозитивности мелких млекопитающих, особенно неполовозрелых, при сдвиге последней на 1 год вперед. Тридцатилетний мониторинг природного очага КЭ в окрестностях Новосибирска показал положительную зависимость периодических изменений заболеваемости людей от биологических свойств ВКЭ и параметров паразитарной системы КЭ, связанной с мелкими млекопитающими, среди которых наиболее значимы: 1) гемагглютинирующая активность и нейровирулентность штаммов ВКЭ; 2) длина 3'-нетранслируемой области генома ВКЭ; 3) доля мелких млекопитающих с антигемагглютинидами к ВКЭ; 4) интенсивность прокормления мелкими млекопитающими личинок и нимф клещей [Бахвалова и др., 2011].

Сравнение численности клещей *I. ricinus*, мелких млекопитающих и заболеваемости КЭ в Крыму показали практически полное отсутствие коррелятивной связи между этими показателями [Евстафьев, 2001].

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения о влиянии состояния различных факторов, определяющих степень эпидемического проявления природных очагов, на уровень заболеваемости людей неоднозначны.

Сопоставим аналогичные показатели, полученные в нашем исследовании, добавив данные по обращаемости людей, пострадавших от присасывания клеща с 1995 по 2004 г. [Козлова, 2008] (табл. 8.2). Взаимосвязь между представленными в таблице данными трудноуловима. Это неудивительно, поскольку участки характеризуются

Таблица 8.2

Средняя численность и зараженность основного переносчика вируса клещевого энцефалита на разных участках и доля больных, заразившихся на этих территориях (2005-2015 гг.)

Территория	Численность <i>I. persulcatus</i> (ф/ч)	Вирусофорность <i>I. persulcatus</i> (%)	Доля больных, заразившихся на данном участке, от их общего количества (%)	Доля обратившихся с «укусами» клещей на данном участке *
Байкальский тракт	44,3	1,6±0,11	31,0±1,21	27,2±0,2
Большие Коты	13,4	0,0±0,54	0,5±0,18	Нет данных
Голоустненский тракт	27,0	0,9±0,25	14,0±0,91	10,2±0,2
Култукский тракт	34,4	0,0±0,60	6,0±0,62	11,4±0,2**
Мельничный тракт	10,4	0,7±0,52	7,0±0,67	13,7±0,2
Слюдянский район	24,8	0,7±0,17	3,2±0,46	Нет данных
УОБО и Ольхонский район	5,0	3,5±1,03	4,8±0,56	Нет данных

Примечание. \* от общего числа обратившихся. \*\* Включая ж/д направление Иркутск–Слюдянка. По данным И.В. Козловой [2008].

разнообразием ландшафтно-экологических и биоценологических условий, а также степенью антропогенной трансформации и посещаемости. Рассмотрим взаимосвязь интересующих нас параметров на примере Байкальского тракта, поскольку по нему имеются наиболее полные многолетние данные.

На рис. 8.2 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.). Заражение людей вирусом коррелирует и с сезонной активностью основного переносчика (рис. 8.3):  $r_s = 0,72$ ,  $df = 16$ ,  $P < 0,01$ . Таким образом, в пространстве, при периодических и сезонных изменениях, наблюдается положительная связь между уровнем относительной численности клещей и числом заболевших. В то же время, с постепенным ростом вирусофорности клещей происходит увеличение числа случаев КЭ, что особенно выражено с 2009 года.

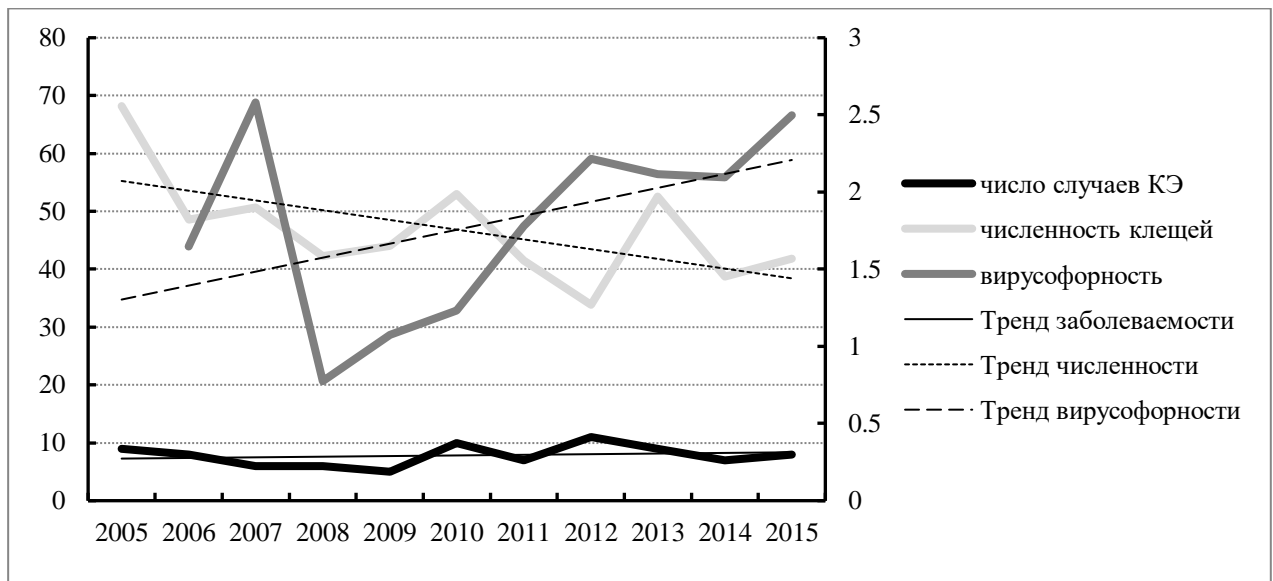


Рис. 8.2. Динамика численности и вирусофорности таёжного клеща и случаев заболевания людей КЭ по Байкальскому тракту (2005-2015 гг.). По оси ординат слева – численность клещей (экз. на флаго-час) и число случаев заболеваний людей, справа – доля зараженных клещей (%), по оси абсцисс – годы.

При сравнении динамики инфицирования людей ВКЭ с динамикой совокупной численности мелких млекопитающих на Байкальском тракте и их заклещевленности в течение 2005-2015 гг., можно увидеть несовпадение тенденции заболеваемости людей КЭ как с численностью мелких млекопитающих, так и с их поражённостью незрелыми стадиями таёжного клеща (рис. 8.4).

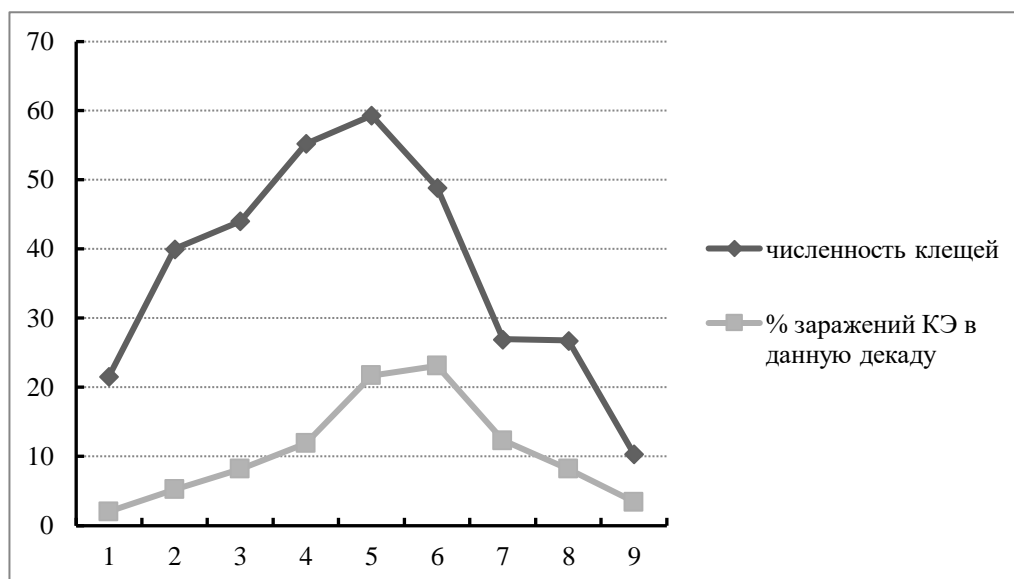


Рис. 8.3. Сезонная динамика численности таёжного клеща и заражения людей клещевым энцефалитом на Байкальском тракте (2005-2015 гг.). По оси ординат – численность клещей (на ф/ч) и доля пострадавших от присасывания инфицированного клеща в данную декаду (%). По оси абсцисс – код декады, начиная с третьей декады апреля.

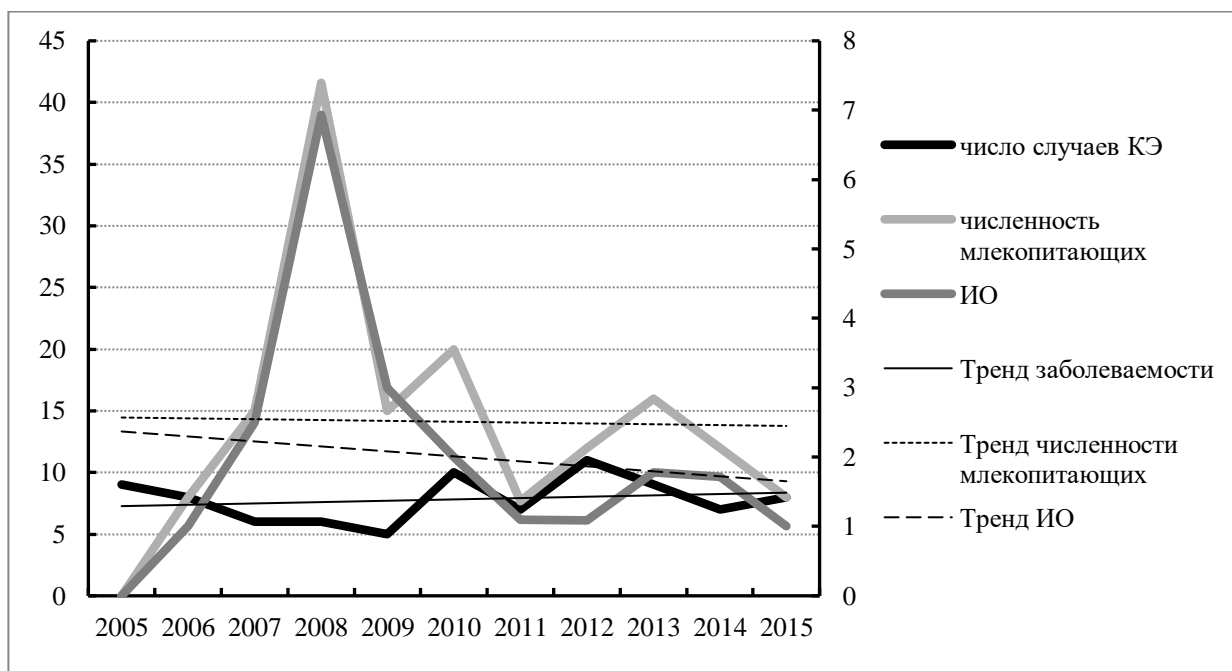


Рис. 8.4. Изменения численности мелких млекопитающих, индекса обилия (ИО) преимаго таёжного клеща и числа людей, заболевших в данный год на Байкальском тракте. По оси ординат слева – численность млекопитающих (на 100 л/с) и доля людей, заболевших в данном году (%), справа – ИО. По оси абсцисс – годы наблюдений.

Поскольку роль разных видов мелких млекопитающих как резервуара ВКЭ неодинакова (см. Главу 5), сравним уровень заболеваемости КЭ людей на Байкальском тракте (по числу случаев) с относительной численностью основных (по результатам нашего анализа) прокормителей преимаго иксодид на исследуемых участках: красно-серой полёвки и бурозубок (рис. 8.5).

Связи заболеваемости с численностью бурозубок не просматривается (рис. 8.5А), однако на второй части рисунка (рис. 8.5Б) можно заметить, что кривая заболеваемости во многом повторяет кривую численности полёвок с лагом в 1 год. Такой результат наводит на мысль о большей значимости красно-серых полёвок в паразитарной системе

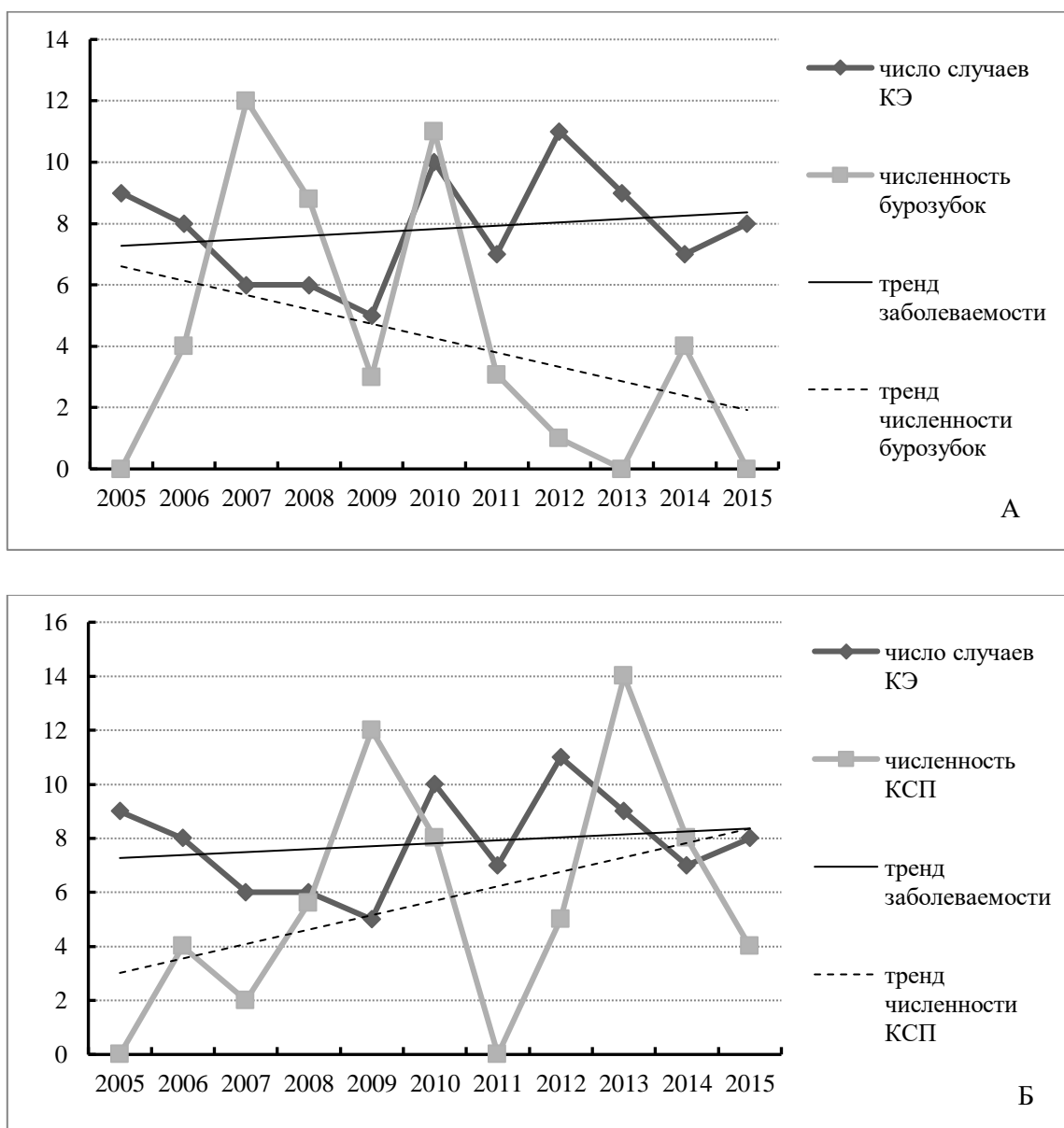


Рис. 8.5. Динамика заболеваемости людей КЭ и численности мелких млекопитающих на Байкальском тракте (2005-2015 гг.). По оси ординат – число случаев

заболеваний людей и относительная численность зверьков на 100 л/сут. (А – бурозубки, Б – красно-серая полёвка), по оси абсцисс – годы.

КЭ на Байкальском тракте, несмотря на сходную с бурозубками численность в обследованных биотопах (см. Главу 5). Статистически достоверной связи между исследуемыми показателями не обнаруживается, что может быть обусловлено небольшой продолжительностью анализируемых временных рядов.

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 параметр, от которого зависит лоймопотенциал природного очага – это абсолютная численность высоко инфицированных клещей. Расчет корреляции по Пирсону, проведенный А.Н. Алексеевым с соавт. [2008, с. 46] подтвердил наличие прямой (между вирулентностью изолируемых штаммов и уменьшением заболеваемости,  $r = 1,0$ ) и обратной (между падением уровня вирусифорности и ростом числа больных КЭ,  $r = -1,0$ ) корреляцией. Показатели нейровирулентности штаммов, выделенных от клещей в год максимальной заболеваемости в окрестностях Новосибирска, были достоверно выше по сравнению со штаммами в период с низкой заболеваемостью [Бахвалова и др., 2011].

Мы сопоставили число случаев заболеваний людей в районе Байкальского тракта и долю клещей с высокими показателями экстинкции в ИФА (рис. 8.6), но не обнаружили зависимости заболеваемости людей от этого параметра за десятилетний период.

Проанализируем сезонную взаимосвязь инфицируемости людей и доли клещей с разным содержанием вируса. На рис. 8.7 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. 8.8). Некоторые исследователи считают, что число особей клещей с высокими титрами вируса

возрастает к концу сезона активности как в связи с высокими температурами среды, так и с изменением физиологического состояния особей, чаще присасывающихся к человеку [Alekseev, Dubinina, 2006; Алексеев и др., 2008].

Однако существует и иная точка зрения. Н.П. Мишаева [1985, цит. по Коренберг и др., 2013, с. 128] полагает, что увеличению титра вируса в клещах способствует умеренное потепление в верхнем слое почвы во время послезимовочного периода.

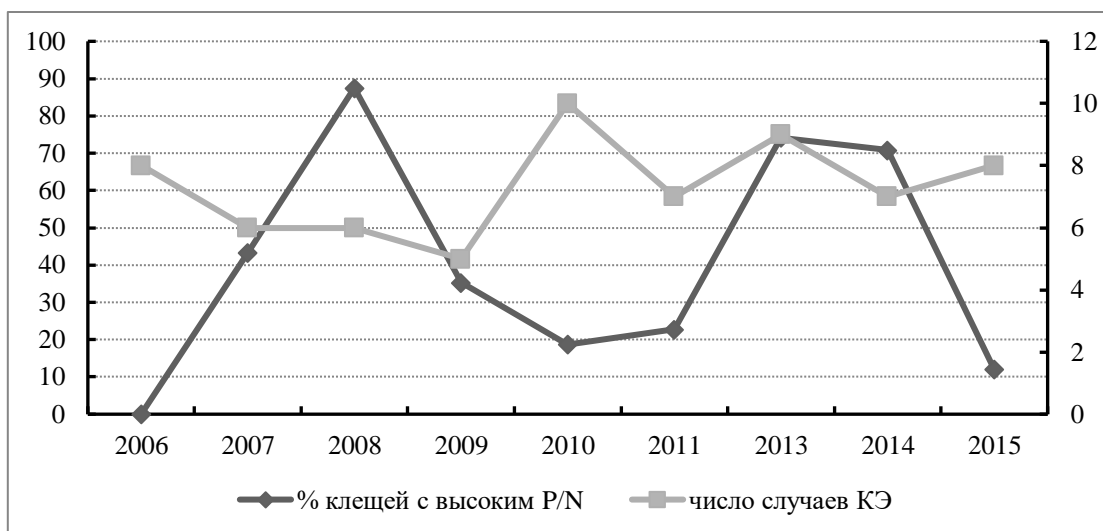


Рис. 8.6. Соотношение числа случаев заболеваний КЭ и доли клещей с высоким содержанием антигена ВКЭ на Байкальском тракте (2006-2015 гг.). По оси ординат слева – доля (%) клещей с высоким содержанием АГ ВКЭ из числа положительных в ИФА, справа количество случаев КЭ. По оси абсцисс – годы.

Примечание: 2012 г. выведен из анализа, поскольку исследование клещей проводилось на другой тест-системе.

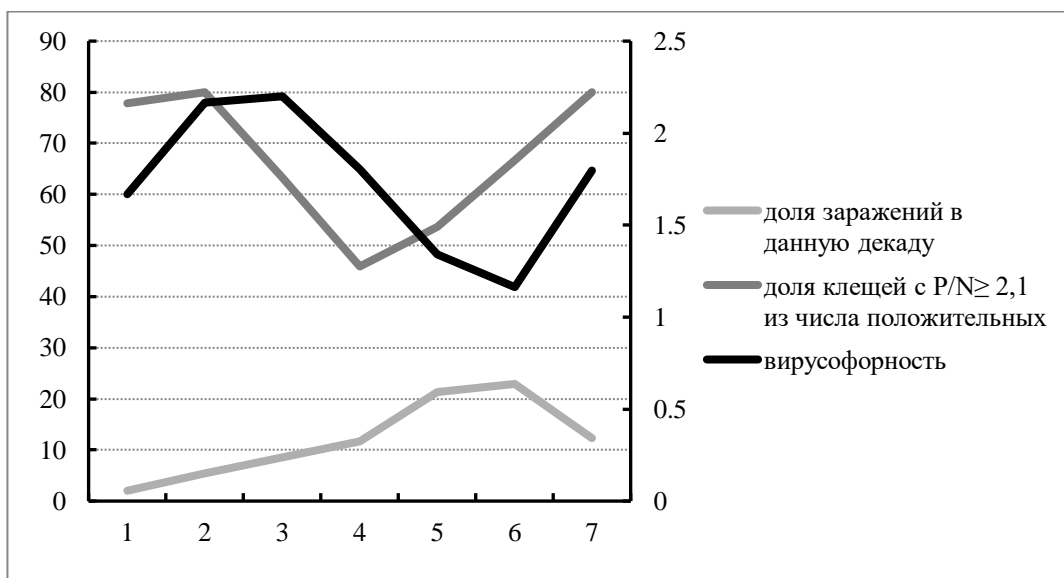


Рис. 8.7. Взаимосвязь заражения людей клещевым энцефалитом на Байкальском тракте в течение сезона активности клещей (в среднем за 2006-2015 гг.) с долей клещей, содержащих разное количество вируса. По оси ординат слева – доля клещей с высоким содержанием вируса и доля лиц, заразившихся в данную декаду (%), справа – вирусофорность (%); по оси абсцисс – кодировка декад, начиная с 3 декады апреля.

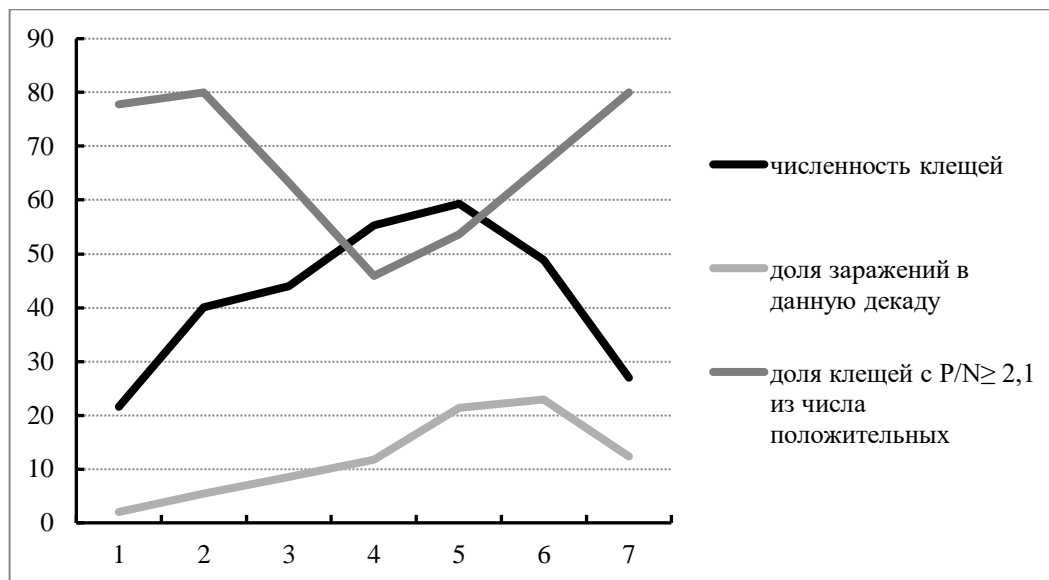


Рис. 8.8. Связь заражения людей клещевым энцефалитом с численностью клещей и долей переносчика с высоким содержанием вируса. По оси ординат численность (на ф/ч), доля клещей (%) с экстинкцией выше 2,1 и доля лиц, заразившихся в данную декаду от общего числа пациентов (Байкальский тракт, 2005-2015 гг.). По оси – абсцисс кодировка декад, начиная с 3 декады апреля.

То есть, теоретически, максимум клещей с высокой дозой вируса должен приходиться на начало сезона. К концу сезона, при температуре 18 °С и выше титры вируса довольно быстро уменьшаются, и чем дольше клещи остаются без пищи, тем ниже титры вируса [Мишаева и др., 1990]. В то же время, экспериментально показано [Мишаева, 1985, по Коренберг и др., 2013, с. 129], что ВКЭ более интенсивно размножается в клещах, развивающихся без диапаузы. Весной и в начале лета гемипопуляции взрослых *I. persulcatus* состоят из клещей по крайней мере двух абсолютных возрастов: развившихся без диапаузы на стадии нимфы и с диапаузой. К концу сезона активизируются только клещи, развившиеся без диапаузы.

С другой стороны, как было сказано выше, отнюдь не все клещи, в которых обнаружены АГ и/или РНК ВКЭ даже в большом количестве, способны вызвать заболевание. 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. 8.9 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.

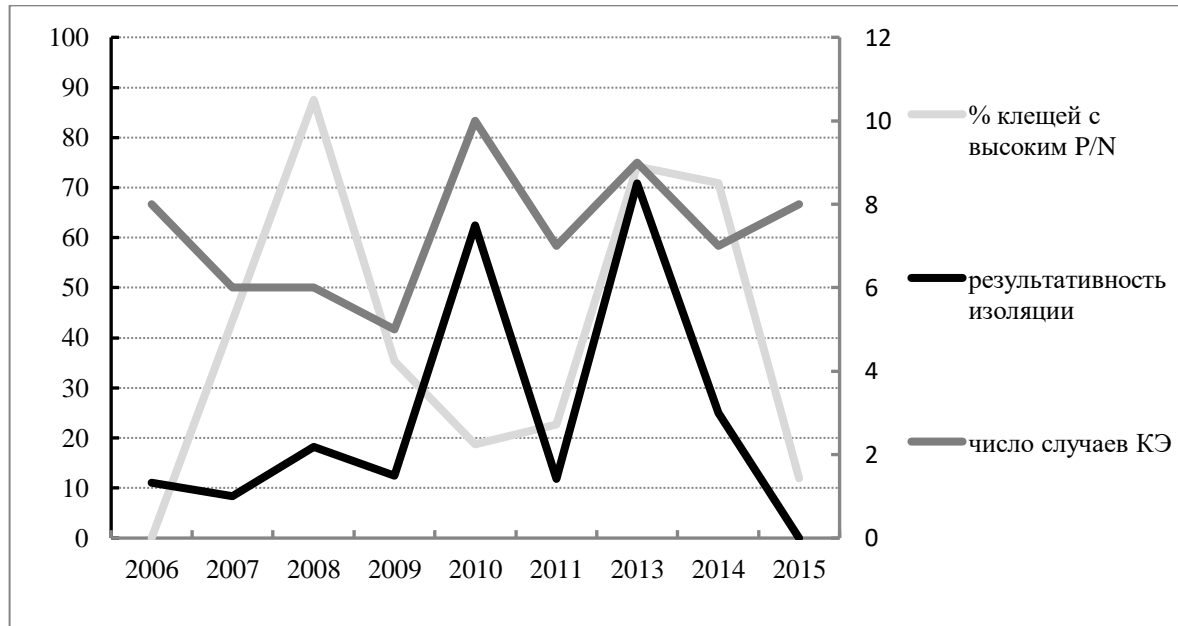


Рис. 8.9. Динамика заболеваемости, доли клещей с высокой экстинкцией в ИФА и патогенных для БМ на Байкальском тракте с 2006 по 2015 г. По оси ординат слева – доля клещей с высоким P/N (%), справа – число случаев КЭ у людей, по оси абсцисс – годы.

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

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.

\*\*\*

Анализ представленных материалов свидетельствует о том, что заражение людей связано с такими параметрами отдельных элементов паразитарной системы природного очага КЭ, как общая численность основных прокормителей предимагинальных фаз клещей и самих переносчиков. Число заболеваний положительно коррелирует с сезонной активностью основного переносчика. При периодических многолетних изменениях кривая заболеваемости во многом повторяет кривую численности таёжного клеща и красно-серых полёвок с лагом в 1 год. 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. В то же время, с постепенным ростом вирусофорности клещей происходит увеличение числа случаев КЭ, что особенно выражено с 2009 г.

Вместе с тем нельзя недооценивать социальные и поведенческие факторы, подробно рассмотренные нами 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2017 году исполнилось 80 лет с начала изучения клещевого энцефалита комплексной экспедицией Наркомздрава СССР под руководством Л.А. Зильбера. За это время проблема КЭ не потеряла своей актуальности и продолжает иметь важное медико-социальное значение для населения большей части территории Российской Федерации. В Заключении проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», принятом по итогам Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (Москва, 8 октября 2013 г.) [[http://poliomielit.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=69&Itemid=84](http://poliomielit.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=69&Itemid=84)], очерчен ряд вопросов, требующих пристального внимания и изучения. Одним из них является несовершенство методов мониторинга и выявления вируса в биоматериалах, что не позволяет адекватно прогнозировать эпидситуацию и определить современные границы распространения вируса КЭ. Существующая система мониторинга эпидемиологической ситуации пока не привела к созданию информационной карты РФ и мира, отражающей риск заболевания КЭ, а уровень долгосрочного и краткосрочного прогнозирования пока еще далек от идеала.

Несмотря на накопленный большой объем информации в области взаимоотношения иксодовый клещ – возбудитель, остается до конца неясной роль других отдельных видов иксодовых клещей, не являющихся основными переносчиками для вируса КЭ, в поддержании очагов этой инфекции.

Пристальное внимание, по мнению проблемной комиссии, следует уделить особенностям формирования очагов переносимых клещами инфекций в городских и пригородных биотопах крупных Российских мегаполисов, роли различных видов иксодовых клещей в этих очагах и мониторингу их состояния в режиме реального времени. Эта работа должна быть подкреплена исследованием генетического разнообразия возбудителя КЭ – всех выявляемых геновариантов вируса КЭ, их географическому распространению в России и этиологической роли в развитии различных клинических форм. Многообразие клинических случаев клещевых инфекций в эндемических регионах и разные подходы к оценке клинического течения острых и хронических форм болезни затрудняют полноценное изучение и анализ специфики клинических проявления заболевания на всей территории России.

Остается еще много нерешенных проблем в области вакцинопрофилактики и ее стратегии на территориях с разным уровнем риска заражения.

Одной из первоочередных задач, связанных с КЭ, является, комплексное изучение природных очагов этой болезни, получение знаний о ключевых факторах, ответственных за распространение и пространственно-временное разнообразие патогена КЭ. Для этого важно исследование функционирования конкретных природных очагов, протекающих в них долговременных популяционно-экологических процессов, взаимодействие всех компонентов паразитарной системы хозяин – переносчик – вирус. С целью обеспечения эпидемиологического благополучия нашего региона необходимо изучение современного состояния наиболее эпидемически значимых природных очагов КЭ Прибайкалья, обуславливающих большую долю заболеваемости людей.

Для постоянного наблюдения нами было выбрано несколько участков, различающихся по ландшафтно-климатическим условиям, частоте заражения людей КЭ и характеру антропогенной трансформации (см. Главу 3, рис. 3.1). Комплексный мониторинг выбранных участков включал в себя следующие компоненты, предложенные для системной оценки природных очагов КЭ [Верхозина, 2014]: 1) экологический мониторинг (изучение климатических и ландшафтно-биоценологических особенности очага), 2) эпизоотологический мониторинг (изучение популяций членистоногих переносчиков и теплокровных животных – прокормителей клещей, включая видовой состав, численность, хорологическую структуру, динамику изменений и зараженность вирусом), 3) вирусологический мониторинг (изоляция вируса из клещей и теплокровных носителей; изучение биологических свойств выделенных штаммов), 4) молекулярно-генетический мониторинг (изучение генетического разнообразия штаммов и изолятов РНК ВКЭ, выделенных из природных объектов и от больных людей; изучение связи распределения генетических вариантов возбудителей с экологическими особенностями и ландшафтно-биоценологической характеристикой очагов, степенью их антропогенной трансформации), 5) эпидемиологический мониторинг (исследование территориального распределения, структуры и динамики заболеваемости КЭ).

При районировании ареала КЭ прибайкальские очаги отнесены к Среднесибирско-Забайкальской группе очаговых регионов [Коренберг, Ковалевский, 1981; Коренберг и др., 2013]. В соответствии с топологической характеристикой очагов И.И. Богданова и Ф.Ф. Бусыгина [1991] здесь преобладают персультатусные лесные

очаги, преимущественно монодоминантные. Гораздо меньшее значение и ограниченное распространение имеют смешанные очаги с участием *H. concinna* и клещей рода *Dermacentor*. Именно таёжный клещ – *I. persulcatus* – составил 88,4 % при учетах и сборах членистоногих переносчиков в данном исследовании. Показано разнообразие структуры популяций этого вида на обследуемых участках. Сравнение распределений частот показателей обилия на всех ключевых участках по критерию хи-квадрат выявило высокую степень их неоднородности.

На сегодняшний день существует два основных способа 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]. Разные исследователи отдают предпочтение тому или иному способу в зависимости от целей своей работы, и это различие в единицах оценки затрудняет сравнение и анализ данных. Наше исследование показало, что учеты обилия клещей, проводимые в единицу времени (ф/ч) и на единицу длины проходимого участка (ф/км) отличаются между собой, особенно при крайних значениях численности. Мы рассчитали коэффициенты для перевода величин численности из ф/км во ф/ч и обратно, что позволяет исследователям пользоваться удобным в конкретной обстановке методом учета. В нашем исследовании все учеты клещей проводились в единицу времени (экз. на ф/ч).

Рассчитаны средние показатели относительной численности клещей на всех участках наблюдения. При наличии как многолетних, так и сезонных колебаний, минимальное обилие таёжного клеща наблюдалось в лесостепных малоувлажненных районах вдоль Качугского тракта и в УОБО, максимальное – на Байкальском тракте. В основном оно не отличалось от показателей обилия клещей, зафиксированных нами 20-30 лет назад на тех же участках [Мельникова, 1994; Данчинова и др., 1996]. Отмечено своеобразие сезонного изменения обилия клещей на разных участках Байкальского тракта, что может служить доводом в пользу существования на них самостоятельных популяций.

Зафиксированы различия в сроках активации самцов и самок: самцы преобладают в сборах в начале и конце сезона активности ( $P < 0,05$ ), на пике численности (конец мая – начало июня) доминируют самки. Как следствие, при репрезентативной выборке, фазу

сезонной активности клещей можно определить по соотношению самцов и самок непосредственно в процессе учетов на той или иной территории.

Вероятность заражения человека КЭ в природном очаге зависит от количества имеющихся там зараженных клещей. В среднем доля клещей, спонтанно зараженных ВКЭ в Прибайкалье, за последнее 10-летие 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 доля зараженных ВКЭ клещей значимо выросла в Иркутском районе ( $P < 0,001$ ) и УОБО ( $P < 0,01$ ). Скорее всего, причиной является повышение уровня антропогенного пресса в виде лесохозяйственных, коммуникационно-транспортных и рекреационных видов деятельности, приводящих к преобразованию ландшафтов и изменению микроклиматических условий.

Ежегодная интенсивная циркуляция вируса происходит в основном в «пятнах» со стабильно высокой численностью клещей, как правило, значительно превышающей их обилие в природном очаге в целом [Коренберг и др., 2013]. Доля инфицированных клещей на отдельных участках, прилегающих к 43 км Байкальского тракта, достигала 29,6 %, и АГ ВКЭ в членистоногих выявлялся ежегодно. Вероятно, именно эти участки и представляют собой ядра природного очага.

Доля зараженных клещей варьирует на протяжении сезона. По результатам наших исследований, максимум клещей с АГ ВКЭ на каждом из участков приходится на разное время, но в целом сезонная динамика находок клещей с АГ ВКЭ совпадала с динамикой численности. При этом пик вирусифорности отмечался в 1-2 декадах мая и 3 декаде июня.

В 2005-2015 гг. доля самцов *I. persulcatus*, содержащих АГ ВКЭ, оказалась существенно меньшей, чем самок, аналогично ситуации, наблюдавшейся в 1989-1993 гг., в то время как количество членистоногих разного пола в сборах было примерно одинаковым.

В популяции основного переносчика по годам изменяются не только доля и абсолютное количество зараженных особей, но и соотношение их числа с различной дозой вируса. Абсолютная численность высоко инфицированных клещей – это ключевой параметр, от которого зависит лоймопотенциал природного очага [Коренберг и др., 2013]. 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. 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 ( $P < 0,05$ ). Соотношение клещей с разным содержанием АГ ВКЭ, а также среднее значение концентрации антигена у самцов и самок существенно не различались. Среди самцов и самок, исследованных в период 1990-1993 гг., соотношение групп с разной концентрацией антигена тоже было практически одинаковым, однако доля взрослых голодных клещей обоего пола с низкой концентрацией АГ ВКЭ за два с половиной десятилетия стала значительно меньше, а с высокой – существенно выше ( $P < 0,001$  во всех случаях).

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 существенное эпидемиологическое 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 потенциала 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.

Возбудитель может существовать только в определенной паразитарной системе, причем функциональные связи со всеми ее главными сочленами для него жизненно необходимы [Коренберг, 1983; Коренберг и др., 2013]. Каждый из сочленов выполняет определенную функцию, без которой длительное существование паразитарной системы в целом (эпизоотического процесса) невозможно. Первостепенное значение мелких

млекопитающих как важного элемента абсолютно всех паразитарных систем (природных очагов) КЭ состоит в том, что они являются основными хозяевами личинок и важными прокормителями нимф таёжного и лесного клещей и обеспечивают само существование этих членистоногих на всем протяжении их ареалов. Популяционные циклы мелких млекопитающих во многом определяют циклические колебания численности таежного клеща и эпидемического процесса в очагах КЭ [Коротков, 2009]. 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, нахождению АТ к вирусу в сыворотках их крови, выявлению маркеров и изоляции вируса из клещей, питавшихся на том или ином животном. Важным свидетельством участия данного вида млекопитающего в функционировании паразитарной системы КЭ является степень его участия в прокормлении разных стадий развития основного переносчика ВКЭ в данном регионе.

В наших отловах мелких млекопитающих 2004-2015 гг. основную часть составили, по мере убывания, красно-серая полёвка, бурозубки, красная полёвка и восточноазиатская мышь. Полёвка-экономка, лесной лемминг и домовая мышь встречались только в сборах с Байкальского тракта. Фоновыми были красно-серые полёвки и бурозубки, хотя по территориям их индексы доминирования различались. Красные полёвки в районе Байкальского тракта встречались значительно реже, чем на восточном побережье Байкала ( $t = 3,0; P < 0,01$ ). Относительная численность зверьков разных видов варьировала и по месту отлова и циклически колебалась во времени. Значительных изменений численности грызунов и насекомоядных за исследуемый период в целом не выявлено, в то же время в районе Байкальского тракта отмечена тенденция к снижению этого показателя у бурозубок и повышению – у красно-серых полёвок.

В начале 90-х годов XX в. на юго-западном (район Байкальского тракта) и юго-восточном (Хамар-Дабан) побережьях Байкала структура многовидовых сообществ мелких млекопитающих, по нашим наблюдениям, отличалась от современной. В лесных массивах вдоль Байкальского тракта преобладали бурозубки и восточноазиатская мышь, а в подножьях Хамар-Дабана фоновым видом была 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, а на Хамар-Дабане уменьшилась ( $P < 0,001$  в обоих случаях). Наоборот, восточноазиатская мышь в районе Байкальского тракта стала встречаться существенно реже ( $P < 0,001$ ), а красная полёвка на Хамар-Дабане – чаще, чем в начале 90-х годов XX в. ( $P < 0,05$ ). Это свидетельствует о трансформации структуры многовидовых сообществ мелких млекопитающих на исследуемой территории, что может изменять (ускорять или замедлять) процесс циркуляции ВКЭ (в том числе – долю инфицированных клещей), влиять на генотипический состав вирусной популяции, а также способствовать отбору штаммов с высокой или низкой вирулентностью. Вполне вероятно, что в нашем случае росту вирусофорности клещей в очагах вдоль Байкальского тракта в течение последних двух десятков лет способствовало изменение соотношения фоновых видов грызунов с усилением роли красно-серой полёвки.

Значение млекопитающих-хозяев для экологии «клещевых» инфекций разнообразно и зависит от нескольких факторов, в том числе численности хозяев в пик активности клещей, их доступности для голодных клещей и возможности хозяина одновременно питать на себе разные стадии (например, личинок и нимф). В данном исследовании клещи были обнаружены на 30,6 % осмотренных зверьков. 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). ИО и ИВ N были выше у восточноазиатской мыши; ИО L оказался в среднем почти одинаковым у бурозубок и двух видов лесных полёвок (красной и красно-серой), однако ИВ L на красных полёвках был значительно ниже. С учетом показателя прокормления (ПП) оказывается, что на долю красно-серой полёвки приходится 45,4, а бурозубок – 30,0 % от числа всех прокармливаемых личинок. При изучении роли исследуемых видов в прокормлении нимф наблюдается несколько иная картина. Лидирующая роль при этом остаётся у красно-серой полёвки (45,7 % от числа всех прокармливаемых нимф), но роль бурозубок заметно снижается. ПП обеих предимагинальных стадий таёжного клеща также выше всех у красно-серой полёвки (39,4 %), красная полёвка прокармливает 27,8 % незрелых клещей, а бурозубки в совокупности – 21,1 %.

Большой интерес с точки зрения эпизоотологии КЭ представляет поражённость зверьков предимагинальными стадиями развития таёжного клеща в течение сезона активности млекопитающих и членистоногих, поскольку предполагается, что

существенным фактором поддержания ВКЭ в природе является передача вируса от инфицированных нимф неинфицированным личинкам в процессе совместного питания на млекопитающем при отсутствии виремии. По результатам нашего исследования поражённость зверьков незрелыми стадиями таёжного клеща возрастала от весны к осени. ПП личинок выше в июле, нимф – в августе. Одновременно L и N встречались на отловленных мелких млекопитающих только в июне и июле. Сезонность поражения грызунов и насекомоядных L и N не совпадала с сезонностью квестирующей активности имаго.

Часть мозговых суспензий мелких млекопитающих, была исследована на наличие АГ ВКЭ с положительным результатом в  $22,6 \pm 4,56$  % случаев. Это на порядок превышает долю спонтанно зараженных имаго таёжного клеща в Прибайкалье по данным многолетних наблюдений. Зараженными оказались красно-серые полёвки ( $13,1 \pm 3,64$  %), бурозубки ( $8,3 \pm 2,97$  %) и полёвки-экономки ( $1,2 \pm 1,17$  %). Все зверьки, в мозге которых был обнаружен АГ ВКЭ, были отловлены во второй половине лета, что хорошо соотносится с фактами о заклещевлённости зверьков, изложенными выше. Мозговыми суспензиями с АГ ВКЭ заражали сосунков лабораторных мышей. Вирус удалось изолировать от красно-серой полёвки и от бурозубки. Оба зверька были отловлены на 43 км Байкальского тракта – в месте расположения предполагаемого ядра очага КЭ.

Изоляция вируса от носителей и переносчиков, а также изучение биологических свойств выделенных штаммов было вирусологической частью комплексного мониторинга выбранных эпизоотических участков. За 10 лет разными методами из природных объектов и из крови больной выделено 65 штаммов ВКЭ и 11 изолятов РНК, которыми пополнена коллекция штаммов лаборатории природноочаговых вирусных инфекций ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. Успешность изоляции штаммов из клещей по годам отрицательно коррелировала с вирусофорностью ( $r_s = -0,697$ ,  $P < 0,05$ ). Высокое содержание АГ ВКЭ в суспензии увеличивало вероятность изоляции штаммов ( $P < 0,001$ ). 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 ( $51,7 \pm 6,45$  %). Результативность выделения штаммов от самцов существенно выше, чем от самок (штаммы удалось изолировать в  $45,6 \pm 6,04$  % случаев от всех положительных в ИФА самцов против  $22,9 \pm 3,67$  % 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. Пенъевской [1989, 2010] была в 4,5 раза выше, чем после укусов зараженных самок. Вышеизложенное еще раз доказывает реальную опасность самцов таёжных клещей как переносчика ВКЭ.

Среди многочисленных свойств арбовирусов, используемых для их дифференциации, можно выделить патогенные свойства для различных видов животных, определённые при разных путях введения вируса. Степень вирулентности штаммов ВКЭ в данной работе оценивали по двум показателям: среднему инфекционному титру при внутримозговом (mN<sub>ic</sub>) и подкожном (mN<sub>sc</sub>) заражении беспородных БМ массой 6-8 г. Диапазон колебаний церебральной активности штаммов составлял 3,3-11,5 lg ЛД<sub>50</sub>/мл при среднем значении  $9,3 \pm 0,17$ . Критерием оценки показателя церебральной активности штаммов служила медиана значений mN<sub>ic</sub> 8,5 lg ЛД<sub>50</sub>/мл. Ниже этой цифры церебральная активность была у 13 штаммов. Очень низкую вирулентность – 3,3 lg ЛД<sub>50</sub>/мл – проявил один штамм. Подавляющее большинство (88,7 %) исследованных штаммов были высоковирулентны и при периферическом пути введения (6 и более lg ЛД<sub>50</sub>/мл), 6 оказались умеренновирулентны (от 4,1 до 5,9 lg ЛД<sub>50</sub>/мл) и только 2 слабовирулентны (меньше 4 lg ЛД<sub>50</sub>/мл). Диапазон колебаний – от 2,4 до 9,9 lg ЛД<sub>50</sub>/мл, среднее значение –  $7,5 \pm 0,18$ .

Широкое применение для характеристики штаммов ВКЭ, нашел Индекс инвазивности (ИИ), который определяется разницей логарифмов ЛД<sub>50</sub> при заражении мышей в мозг и под кожу. Принято считать, что значение ИИ в пределах 1-2,5 свидетельствует о высоких инвазивных свойствах штамма, значение ИИ  $\geq 3$  указывает на сниженную инвазивную активность штамма [Трухина, 1989; Козлова, 2008; Андаев, 2009; Верховина, 2015]. В целом по выборке ИИ превышал 2,5 lg у 19,4 % штаммов и лишь в трёх случаях совпал с умеренной и низкой вирулентностью для мышей при периферическом пути введения.

Базой для дальнейшего совершенствования и развития методов диагностики и профилактики КЭ может стать исследование генетической изменчивости, особенностей генетической организации вируса. Однако об изменениях в генотипической структуре

популяции ВКЭ можно судить только на основании изучения большого числа изолятов, полученных на протяжении ряда лет в конкретном очаге [Коренберг и др., 2013]. Именно этот подход был реализован в нашем исследовании.

Для дифференциации штаммов, изолированных в 2006-2014 гг. были использованы молекулярно-генетические методы. Генотипирование (ген E, 1195 п.н.) 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. Изучение литературных источников, касающихся соотношения разных серотипов (впоследствии – субтипов) ВКЭ в Прибайкалье со времени открытия серотипа Айна/1442 (впоследствии субтипа 3 – сибирского), и сравнение их с результатами данного исследования демонстрирует кардинальное изменение штаммового пейзажа в нашем регионе в течение 50 лет. При этом наблюдается постепенное увеличение частоты встречаемости сибирского субтипа и уменьшение дальневосточного.

Изоляты сибирского субтипа разделились на две большие группы: подавляющее большинство (74,7 %) оказались подобны прототипному штамму Васильченко, остальные – прототипному штамму Заусаев. Эти результаты отличаются от полученных другими авторами в результате исследований коллекций ВКЭ Прибайкалья более ранних лет [Дёмина, 2013; Верховина, 2014], что говорит о постепенном изменении соотношения субгенотипов сибирского субтипа вируса в нашем регионе. Следует отметить, 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 и др., 2013; Конькова-Рейдман, Злобин, 2016].

Штаммы европейского субтипа были изолированы из разных источников (бурозубка и таёжные клещи) в течение трех лет подряд на участках, прилегающих к 43 и 47 км Байкальского тракта, что является безусловным доказательством циркуляции этого субтипа в природном очаге. При этом впервые в Сибири было проведено полногеномное секвенирование этих изолятов [Adelshin et al., 2015] и показано 97,2 % их сходства с прототипным штаммом европейского субтипа Neudoerfl (U27495) и 99,8 % со штаммом 84.2 (HM120875), выделенным на территории Алтая.

Филогеографический анализ дендрограммы изолятов (Глава 6, рис. 6.5) приводит к выводу об их большей связи с местом, чем с годом и источником выделения.

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 сторон в аспекте эволюции вируса и инфекции в меняющейся экологической и эпидемиологической обстановке.

Медико-экологический мониторинг представляет собой систему мероприятий, обеспечивающих наблюдение за состоянием среды обитания, здоровья населения, их оценку, прогнозирование, а также действий, направленных на выявление, предупреждение и устранение влияния вредных факторов среды обитания (факторов риска) на здоровье населения [Куролап, 1998]. Природноочаговые инфекции тесно связаны с природными, антропогенными и социально-экономическими особенностями территории и требуют ежегодного слежения за всеми составляющими, характеризующими эпидемический процесс. В результате мониторинга накапливается большое количество разрозненной эпизоотолого-эпидемиологической информации, нуждающейся в систематизации, унификации и объединении в единую структуру базы данных. Эпидемиологическая информация разнообразна как по содержанию, так и по источникам; 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. Нами создана пополняемая база данных, совместимая с программой Arc GIS, в основу которой положены архивные материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваний КЭ в г. Иркутске с 1995 по 2015 г. [Мельникова и др., 2013]. С

помощью созданной базы проводится мониторинг и анализ динамики заболеваемости жителей г. Иркутска КЭ.

В 1995-2015 гг. в г. Иркутске было зарегистрировано 1505 больных КЭ. Проведен пространственно-временной анализ этой совокупности по экологическим, половозрастным, социальным и поведенческим характеристикам и их возможной связи с тяжестью заболевания.

Исследуемый период можно разделить на три временных отрезка, соответствующих росту и высокому уровню заболеваемости (1995-2000 гг.), ее достоверно резкому снижению (2001-2006 гг.) и относительной стабильности (2007-2015 гг.). В целом с 1995 по 2015 гг. имело место снижение инцидентности КЭ среди жителей г. Иркутска. Сезонный максимум заболеваний приходился на 2-3 декаду июня, с тенденцией сдвига пика присасывания клещей на более ранние, а заболеваемости – на более поздние сроки. Среди больных преобладали лица мужского пола (68,1 %) и старших возрастных групп (50 лет и старше). В то же время, среди пациентов дошкольного возраста доля девочек была в два раза больше, чем мальчиков (10,8 против 5,4 %), среди больных КЭ от 15 до 29 лет сильно преобладали мужчины, а в группе 60-69 лет снова значительно возрастает доля женщин. Возрастная структура больных по сравнению с концом XX в. изменилась в сторону значительного увеличения среди больных 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. Кроме того, заметно выросла доля вакцинированных среди заболевших (с  $0,5 \pm 0,24$  % в начале периода до  $2,3 \pm 0,88$  % – в конце;  $P < 0,05$ ). Отмечены случаи повторного заражения. Более 30 % пациентов с КЭ составили пенсионеры и безработные, причем доля этой группы была максимальной 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. За исследуемый период доля очаговых среди манифестных форм КЭ в г. Иркутске значительно выросла, что может свидетельствовать о патоморфозе инфекции в сторону утяжеления.

За исключением нескольких случаев, 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 удобства анализа было выделено несколько условных районов и направлений, где, со слов пострадавших, происходило нападение и присасывание инфицированных клещей (Глава 7, рис. 7.15). Основная 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). На остальных участках инфицировались от двух до девяти процентов пострадавших. Значимым в эпидемиологическом отношении фактом является то, что около семи процентов иркутян заразились непосредственно в городской черте. Важно, что по Байкальскому, Голоустненскому и Московскому трактам доля пострадавших от присасывания [Козлова, 2008] 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.).

В исследованной совокупности имели место значительные территориальные различия по всем анализируемым группам признаков. Сезон случаев присасывания клещей и заболеваний КЭ начинался в г. Иркутске и на Новогрудининском направлении, а заканчивался в Слюдянском районе. Продолжительность инкубационного периода в УОБО и Ольхонском районе была почти на трое суток короче, а в Бурятии – почти на трое суток длиннее средней по выборке ( $P < 0,01$  в обоих случаях). Среди заразившихся на Новогрудининском направлении доля лиц мужского пола 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). 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 7–14 ( $25,0 \pm 4,33$  %) лет непосредственно на территории г. Иркутска заболевали чаще 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). Аналогичная картина наблюдалась для групп «до шести лет» ( $19,7 \pm 4,72$  % против  $7,1 \pm 0,67$  %;  $P < 0,05$ ) и «20-29 лет» ( $32,4 \pm 5,55$  против  $16,6 \pm 0,96$  %;  $P < 0,01$ ) на территории УОБО и Ольхонского района. 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. Различия между территориями имеются и по критерию занятости населения: больше всего доля незанятых среди лиц, заразившихся в районе Голоустненского тракта ( $40,0 \pm 3,38$  %,  $P < 0,05$ ), а меньше – среди пострадавших в местностях, прилегающих в Московскому тракту и в Республике Бурятия ( $17,7 \pm 5,34$  и  $19,8 \pm 4,29$  %,  $P < 0,05$  в обоих случаях). Частично это может быть связано с большей доступностью мест сбора дикоросов по Голоустненскому тракту.

Кроме пространственно-временных различий и взаимодействий, обнаруживается взаимосвязь экологических, социально-демографических и поведенческих факторов с эпидемическими проявлениями КЭ. Некоторые из них труднообъяснимы. Например, оказалось, что доля детей до 14 лет среди заболевших была значительно выше в самом начале (апрель) и ближе к концу сезона (начало августа), чем в его разгаре ( $P < 0,05$ ). В литературе мы не обнаружили аналогичных наблюдений. В течение сезона менялось и соотношение форм заболевания: в конце сезона активности клещей лихорадочных форм было значительно больше, чем менингеальных и очаговых ( $P < 0,001$ ).

Локализация присасывания клеща на теле человека имеет половозрастные различия и может влиять на продолжительность инкубационного периода. 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  $6,3 \pm 0,85$  %). Важно, что у детей на область головы и шеи приходится  $78,7 \pm 4,22$  % «укусов», а инкубационный период в случае присасывания клеща в области головы и шеи длился в среднем был на сутки и более короче, чем при другой локализации ( $P < 0,05$ ). Инкубационный период у детей до 6 лет был самым коротким ( $8,9 \pm 0,79$  дней), отличаясь от такового всех возрастных групп. Сравнение длительности инкубационного периода при разных формах заболевания в Иркутске 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).

Многие исследователи обращают внимание на факт зависимости тяжести заболевания от возраста пациента [Bogovic et al., 2010; Grgic-Vitek., Klavs, 2011; Kaiser, 2008, 2012; Rostasy, 2012]. Чаще речь идет о превалирующей среди больных КЭ доле лиц старшего возраста и о более тяжелом течении заболевания у них. В исследованной нами выборке с возрастом очевидно 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 больший 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.

Значительно больше менингеальных и очаговых форм, отмечалось и среди незанятого населения по сравнению с занятым ( $41,7 \pm 2,29$  и  $34,5 \pm 1,47$  % соответственно,  $P < 0,01$ ). При этом заболеванию в группе безработных множественные «укусы» предшествовали в  $11,6 \pm 2,03$  % случаев, значимо превышая их среднюю долю ( $6,8 \pm 0,70$  %,  $P < 0,05$ ). Почти треть безработных в качестве обстоятельств, приведших к заражению, назвали сбор дикоросов, что существенно больше как среднего относительного количества по выборке ( $P < 0,001$ ), так и доли пенсионеров ( $P < 0,01$ ).

Основной путь передачи клещевого энцефалита – трансмиссивный. В исследуемой выборке факт присасывания клеща отрицали  $5,8 \pm 0,60$  % больных КЭ иркутян. В данное число не вошли девять человек, заразившихся алиментарно, и пять человек, причина заражения которых в архивных материалах не указана. Примечательно, что в возрастном составе этой группы больных доля детей 7-14 лет значительно превышала долю данной возрастной группы в выборке:  $24,7 \pm 4,68$  против  $14,0 \pm 0,89$  %,  $P < 0,05$ , – очевидное свидетельство родительского недосмотра. Кроме того, частота встречаемости тяжелых форм (менингеальных и очаговых в совокупности) среди пациентов, отрицающих присасывание клеща, существенно превосходит таковую в среднем ( $P < 0,001$ ):  $58,5 \pm 5,44$  против  $37,2 \pm 1,25$  %. Наконец, 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.

Итак, на эпидемические проявления КЭ в человеческой популяции оказывает влияние множество факторов различной природы, в том числе экологические, демографические и социальные. 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.

Уровень заражаемости людей природноочаговыми 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.

Анализ представленных материалов свидетельствует о том, что заражение людей связано с такими параметрами отдельных элементов паразитарной системы природного очага КЭ, как общая численность основных прокормителей предимагинальных фаз клещей и самих переносчиков. Число заболеваний положительно коррелирует с сезонной активностью основного переносчика. При периодических многолетних изменениях кривая заболеваемости во многом повторяет кривую численности таёжного клеща и красно-серых полёвок с лагом в 1 год. 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. В то же время, с постепенным ростом вирусофорности клещей происходит увеличение числа случаев КЭ, что особенно выражено с 2009 г.

Вместе с тем нельзя недооценивать социальные и поведенческие факторы. 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.

Таким образом, уровень заболеваемости людей КЭ в Прибайкалье определяется комплексным влиянием экологических, демографических, этологических и социальных факторов, взаимодействие которых требует дальнейшего изучения.

В свете вышеизложенного можно назвать несколько перспективных направлений исследования. Одним из них является разработка унифицированной системы мониторинга эпизоотической и эпидемической ситуации, включая изучение современной генетической структуры популяции вируса КЭ на всей территории Российской Федерации, создание постоянно обновляемой карты РФ, отражающей распространение КЭ и других опасных арбовирусных инфекций. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, изучение природной генетической варибельности вируса и его эволюции принесут новые данные, которые позволят улучшить методы и средства диагностики и профилактики, а также смогут пролить свет на патоморфоз заболевания.

Знания об особенностях процессов, происходящих в очагах, включая пятна высокой численности клещей, в том числе зараженных и с высокой концентрацией вируса, определение участков и территорий высокого риска заражения людей позволит более правильно организовывать борьбу с клещами. Последняя может включать в себя разные методы – как широко известные (обработка ограниченных территорий акарицидами, применение специальной противоклещевой одежды [Никитин, Антонова, 2005; Шашина, 2007]), так и новые. В качестве перспективных могут выступать экологические методы, базирующиеся на особенностях поведения переносчика [Романенко, 2007] и на использовании его естественных врагов (например, жужелиц, муравьев) [Волков, 1969; Вшивкова, 2015]. Необходимо продолжение изучения биологии клещей для проведения оценки роли разных видов членистоногих в переносе

возбудителей. Большое значение имеет развитие геномики таёжного клеща для восполнения недостатка знаний по нуклеотидной последовательности его митохондриального и полного геномов. Важным является проведение исследований взаимоотношений вирус–хозяин с особым вниманием к основным хозяевам. Первостепенное значение имеет также разработка подходов к прогнозированию эпизоотической и эпидемической ситуации под влиянием различных природных, социальных и других факторов. наконец, новейшие достижения науки нужно внедрять в деятельность органов и организаций здравоохранения страны, проводить активную санитарно-просветительную работу с населением по разъяснению эффективности мер специфической и неспецифической профилактики клещевого энцефалита и других заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами.

## 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 значимо 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 полевки 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 нами 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:  $31,0 \pm 1,21$  % от всех зарегистрированных случаев. Значительную опасность представляет также Голоустненское направление ( $14,0 \pm 0,91$  % 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  $0,5 \pm 0,24$  % до  $2,3 \pm 0,88$  %). 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 «укусы» 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Антиген
АТ	Антитела
БМ	Белые мыши
ВКЭ	Вирус клещевого энцефалита
ГИС	Гео-информационные системы
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ИВ	Индекс встречаемости
ИД	Индекс доминирования
ИИ	Индекс инвазивности
ИО	Индекс обилия
ИФА	Иммуноферментный анализ
КК	Культура клеток
ККЭ	Комплекс клещевого энцефалита
КЭ	Клещевой энцефалит
ЛД <sub>50</sub>	Доза вируса, вызывающая гибель 50 % зараженных животных
л/с	Ловушко-сутки
НБМ	Новорожденные белые мыши
н.о.	Нуклеотидный остаток
ОТ-ПЦР	Обратная транскрипция полимеразной цепной реакции
ПП	Показатель прокормления
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РН	Реакция нейтрализации
СПЭВ	Перевиваемая культура клеток почек эмбриона свиньи
УОБО	Усть-Ордынский бурятский округ
ф/ч	Флаго-час
ф/км	Флаго-километр
ЦПЭ	Цитопатогенный эффект
L	Личинка
N	Нимфа

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ<sup>1</sup>

**Активность очага эпизоотическая:** уровень интенсивности (напряженности) эпизоотического процесса, свойственный конкретной природноочаговой территории в определенное время.

**Ареал возбудителя** природноочаговой болезни: часть земной поверхности, занятой его природными очагами.

**Биотоп:** абиотическая часть геобиоценоза, участок земной поверхности с более или менее однородными условиями существования животных, растений и микроорганизмов.

**Биоценоз:** живая часть геобиоценоза, устойчивая система, представляющая совокупность растений, животных и микроорганизмов, населяющая данный участок суши и водоема, и характеризующаяся определенными отношениями между собой и приспособленностью к условиям окружающей среды.

**Вирусемия:** появление и циркуляция вируса в крови животного.

**Вирусофорность:** количественное выражение зараженности вирусом популяции переносчика в определенный момент (отрезок) времени.

**Вирулентность:** количественная характеристика степени патогенности данного штамма для конкретного вида животных.

**Восприимчивость:** видовая характеристика способности организмов отвечать на внедрение возбудителя развитием инфекционного процесса, независимо от исхода последнего.

**Геобиоценоз:** относительно пространственно ограниченная внутренне неоднородная природная система, слагаемая функционально взаимосвязанными элементами абиотической среды (атмосферы, гидрологических условий, почвы) и живыми существами (растениями, животными, микроорганизмами).

**Группа природных очагов:** занимающие определенную территорию очаги с одинаковыми паразитарными системами. Друг от друга очаги одной группы отделены физическими или биотопическими преградами, которые исключают или затрудняют занос возбудителя из одного очага в другой.

---

<sup>1</sup> Термины приведены по: Кучерук, Росицкий, 1984; Верета, Воробьева, 1990; Колясникова, Погодина, 2008.

**Динамика заболеваемости:** изменение частоты случаев заболеваний людей или животных.

**Динамика (движение, колебание) численности:** изменение численности животных в естественных условиях на протяжении года или нескольких лет.

**Заболеваемость:** число случаев заболеваний (больных) относительно численности населения конкретной территории за тот или иной отрезок времени. Наиболее часто выражается коэффициентом на 100 тыс. индивидов.

**Зараженность хозяев и переносчиков:** доля инфицированных возбудителем хозяев и переносчиков (в процентах, промилле) от числа исследованных за определенный отрезок времени в пределах очага или его части.

**Зона природной очаговости болезни:** ареал возбудителя этой болезни.

**Индекс встречаемости:** выраженная в процентах доля единиц учета (хозяева, норы и т.д.), на которых обнаружены особи учитываемого вида.

**Индекс доминирования:** выраженная в процентах доля особей учитываемого вида по отношению к суммарному обилию всех сравниваемых между собой особей видов в изучаемом материале (в общем сборе или на единицу учета).

**Индекс обилия:** среднее число особей данного вида на единицу учета (для паразитов – особь хозяина, нора и т.д.).

**Летальность (смертельность):** отношение числа умерших от данной болезни к числу заболевших, выраженное в процентах.

**Лоймопотенциал:** интенсивность передачи инфекции в данном очаге в данный момент, определяющая долю лиц в населении, в организм которых за единицу времени фактически проникает (или мог бы проникнуть) возбудитель данной инфекции в форме и дозе, достаточной для заражения восприимчивого индивида.

**Локальные популяции:** исходная часть **природной** вирусной популяции; представляют собой совокупность клонов одного вида, имеющих общее место обитания и длительно существующих в определенной части ареала.

**Механизм передачи:** эволюционно сложившийся способ, с помощью которого возбудитель передается от зараженного организма восприимчивому. Различают три пути передачи возбудителя: контактный, механический (алиментарный, аэрогенный, собственно механический), трансмиссивный.

**Микроочаги:** см. ядра очага.

**Микропопуляция:** термин, не имеющий общепринятого толкования. Применяется для обозначения части популяции вида или для совокупности особей вида в пределах четко ограниченного компонента биоценоза (нора, гнездо).

**Надзор эпидемиологический:** выявление природных очагов, наблюдение за их эпизоотической активностью и риском заражения людей с целью проведения необходимых профилактических мероприятий.

**Нозоареал:** совокупность территорий земного шара, в пределах которых происходит постоянное возникновение заболеваний определенной болезни.

**Очаг антропоургический:** природный очаг, возникший в результате преобразований природной среды человеком, или существующий в преобразованной среде.

**Очаг природный:** наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов, где в современных геобиоценозах циркуляция возбудителя, без заноса извне, осуществляется неопределенно долгий срок (много следующих друг за другом циклов). Природный очаг – явление индивидуальное. Его границы могут быть определены на местности и очерчены на карте.

**Очаг элементарный:** место непосредственного пребывания в природном очаге возбудителя болезни (нора больного грызуна и т.д.).

**Очаговая территория:** группа природных очагов, объединенных общей территорией, с одинаковыми паразитарными системами (одним или одними основными хозяевами; одним или одними переносчиками), но ограниченных физическими или биотопическими преградами, которые почти исключают или затрудняют занос возбудителя из одного очага в другой.

**Очаговость природная:** общебиологический феномен, когда возбудитель болезни циркулирует среди диких животных и при определенных условиях, разными путями может передаваться человеку и домашним животным.

**Патогенность:** способность возбудителей вызывать специфический инфекционный процесс у определенного вида животных.

**Переносчик:** кровососущее членистоногое, способное в естественных условиях передавать возбудителя от донора к реципиенту.

**Переносчик основной:** вид(ы) членистоногих, которые в силу особенностей жизненного цикла, численности и способности передавать возбудителя обеспечивают постоянную передачу его в природном очаге.

**Переносчик случайный:** вид(ы) членистоногих, который в естественных условиях тем или иным способом может передавать возбудителя, но благодаря экологическим и морфофизиологическим особенностям, как правило, не имеет значения в его циркуляции.

**Переносчик факультативный** (дополнительный, второстепенный): вид(ы) членистоногих более или менее регулярно вовлекаемый в эпизоотический процесс, могущий в определенных условиях передавать возбудителя при кровососании, но неспособный самостоятельно или вместе с другими второстепенными переносчиками поддерживать длительную циркуляцию возбудителя. По характеру жизненного цикла или по другим причинам не может обеспечивать существование энзоотии.

**Переход возбудителя трансвариальный:** переход возбудителя из организма самки к её потомству через яйца.

**Переход возбудителя трансфазовый:** переход возбудителя в следующие фазы метаморфоза членистоногих переносчиков.

**Популяция:** генетически и экологически взаимосвязанная группировка особей одного вида, способная к длительному (сотни последовательных поколений) автономному существованию и относительно обособленная от других популяций. Применительно к вирусу различают внутриклеточную популяцию и популяцию на уровне организма, включающую популяции, размножившиеся в разных органах хозяина. Последние обозначают как **микрорепуляции** или **локальные популяции**.

**Природная популяция вируса КЭ:** вся популяция вируса на различных стадиях вирусного цикла, циркулирующая в определенном ландшафтно-географическом районе.

**Районирование природных очагов:** объединение сходных очагов по региональному принципу.

**Резервуар возбудителя природно-очаговой болезни:** животное или объект внешней среды, в котором возбудитель сохраняется в межэпизоотические периоды.

**Резистентность:** устойчивость организма к действию патогенных факторов.

**Риск заражения индивидуума:** вероятность заражения неиммунного человека за определенное время пребывания на территории природного очага.

**Смертность:** отношение числа умерших от данной инфекции к численности населения данного района. Обычно вычисляется на 100000 или на 1000000 жителей.

**Сообщество:** группа организмов, существующих в определенном местообитании.

**Сочетанные очаги:** природные очаги различных инфекций, совместно существующие на одной и той же территории.

**Спорадические заболевания:** единичные находки зараженных или переболевших особей, между которыми трудно или невозможно установить связи.

**Структура ареала пространственная:** хорология участков «сходного благоприятствования среды», отличающихся в первую очередь размерами, густотой, взаиморасположением пригодных для вида местообитаний и плотностью его населения.

**Структура очага биоценотическая:** состав и обилие хозяев, переносчиков, свойства циркулирующих вариантов возбудителя и взаимоотношения между компонентами паразитарной системы природного очага.

**Структура очага пространственная:** соотношение и особенности размещения участков различной эпизоотической значимости (ядра очага, участки периодического пребывания возбудителя, участки, постоянно свободные от возбудителя внутри очага). Ни один из этих участков в отдельности не может обеспечить циркуляцию возбудителя неопределенно долгий срок.

**Структура популяции:** хорологический, половозрастной, генетический, фенетический и т.п. состав популяции.

**Типизация очагов:** группировка очагов по степени сходства на основе ландшафтной характеристики, видового состава хозяев и переносчиков, свойств возбудителя и т.д.

**Триада эпизоотическая:** возбудитель, носитель и переносчик, взаимоотношения между которыми обеспечивают существование природного очага.

**Урбанизация животных:** приспособление диких животных к обитанию в черте города.

**Участки очаговости:** см. ядра очага.

**Учет численности животных:** определение их количества в естественных условиях. Различают учеты численности абсолютные и относительные (определение числа особей на единицу учета).

**Факторы эпизоотические:** условия, определяющие возможность возникновения, развития и угасания эпизоотий.

**Хозяин возбудителя:** вид(ы) животных, обеспечивающий циркуляцию возбудителя в природном очаге. Хозяева могут быть основными, второстепенными, дополнительными, случайными.

**Хозяин второстепенный** (факультативный, дополнительный, аксессуарный): вид(ы) животных, часто вовлекаемый в эпизоотический процесс, способствующий в той или иной мере распространению и интенсификации эпизоотий, но в силу особенностей экологии и взаимоотношений с возбудителем неспособный самостоятельно обеспечить его постоянную циркуляцию в природном очаге.

**Хозяин основной:** вид(ы) животных, который в силу особенностей образа жизни и взаимоотношений с возбудителем обеспечивает постоянство циркуляции возбудителя в конкретном очаге.

**Хозяин потенциальный:** вид(ы) животных, таксономически или по экологической характеристике близкий или идентичный основным хозяевам, населяющий территории, сходные с природными очагами по ландшафту, на которых возбудитель данной инфекции до настоящего времени не обнаружен.

**Хозяин случайный:** вид(ы) животных, способный в естественных условиях заражаться и болеть той или иной инфекцией, но не играющий роли в развитии эпизоотического процесса.

**Хорология:** раздел науки о закономерностях пространственного (топографического) размещения организмов и их сообществ в биосфере.

**Цикл передачи возбудителя:** завершение всех последовательных этапов передачи возбудителя от одного инфицированного индивида к другому. Характеризуется средней продолжительностью и коэффициентом передачи (средним числом индивидов, заражающихся от одного инфицированного).

**Цикл эпизоотический:** период от одного подъема интенсивности эпизоотического процесса до другого. Выделяют следующие повторяющиеся фазы эпизоотического цикла: нарастания, пика, падения. Различают циклы сезонные и многолетние.

**Чувствительность инфекционная:** количественное выражение тяжести инфекционного процесса, свойственного определенному виду позвоночных животных.

**Штамм:** лабораторные «фиксированные» культуры вируса, адаптированные к размножению на лабораторных животных или в культурах клеток.

**Экосистема:** единство всех живых организмов, обитающих на любой площади и взаимодействующих с физической средой таким образом, что поток энергии создает четко определенную трофическую структуру, видовое разнообразие и круговорот веществ внутри системы.

**Эндемия:** постоянная приуроченность инфекционной болезни людей к определенной местности, обусловленная природными и социальными факторами.

**Энзоотия:** постоянная приуроченность болезни диких или домашних животных к определенной местности, обусловленная природными факторами. Природная очаговость представляет собой частный случай энзоотии.

**Эпидемия:** конкретное проявление эпидемического процесса, охватывающее волну подъема заболеваемости от ее начала до окончания. Для природноочаговых инфекций это сумма независимых друг от друга, одиночных или групповых актов заражения людей от животных или загрязненных возбудителем объектов внешней среды.

**Эпизоотия:** конкретное проявление эпизоотического процесса, охватывающее волну подъема заболеваемости животных от ее начала до окончания. При ней происходит цепь последовательных заражений, сопровождающаяся накоплением инфицированных животных и распространением заболевания по территории.

**Ядра очага:** (микроочаги, участки очаговости, активная часть очага): сравнительно небольшие участки очага, наиболее благоприятные для существования паразитарной системы, благодаря чему возбудитель здесь сохраняется, переживая депрессии эпизоотического процесса. Однако площадь каждого ядра недостаточна для сохранения возбудителя неопределенно долгий срок. Разные межэпизоотические периоды возбудитель может переживать то в одном, то в другом ядре. Во время очередного максимума эпизоотической волны большая часть, а иногда и все ядра получают возбудителя.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматизированные информационные технологии в экономике: Учебник / Под ред. проф. Г.А. Титоренко. – М.: ЮНИТИ, 2003. – 399 с.
2. Агафонов В.И., Гольдин Р.Б., Абушкевич П.В. и др. К сравнительной оценке методов выявления и идентификации вирусов клещевого энцефалита // Военно-медицинский журн. – 1973. – № 10. – С. 54–58.
3. Аитов К.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И. Возможности экстренной профилактики клещевого энцефалита // Медицинский совет, 2013. – № 3. – С. 102-105.
4. Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И. и др. Сравнительная эпидемиология клещевого энцефалита в условиях природных очагов Восточной и Западной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 59–66.
5. Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И. и др. Характеристика клещевого энцефалита в Иркутской области // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 18–20.
6. Алексеев А.Н. Система клещ-возбудитель и ее эмерджентные свойства. – СПб, 1993. – 203 с.
7. Алексеев А.Н. Современное состояние знаний о переносчиках клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии – 2007. – № 5. – С. 21–26.
8. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Юшкова О.В. Функционирование паразитарной системы «клещ-возбудители» в условиях усиливающегося антропогенного пресса. – СПб., 2008. – 146 с.
9. Андаев Е.И. Научно-организационные основы эпидемиологического надзора за природно-очаговыми и особо опасными вирусными инфекциями в Восточной Сибири: дис....докт. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 324 с.
10. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. и др. Результаты генотипирования штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от таёжных клещей в Приангарье // Материалы IX Межгосударственной науч.-практической конф. – Волгоград, 2008. – С. 21–22.
11. Архангельская М.В. Материалы к изучению очага клещевого энцефалита Иркутской области // Тр. Иркутского НИИЭМ, Иркутск, 1965. – Вып. VIII. – С. 135–141.

12. Арумова Е.А. Активация взрослых клещей *Ixodes persulcatus* с разным характером развития в фазе нимфы // Мед. паразитология и паразитарные болезни. –1981.– № 1.– С. 49–53.
13. Атлас: Иркутская область (экологические условия развития). – М., Иркутск, 2004. – 90 с.
14. Атутова Ж.В. Современные ландшафты юга Восточной Сибири. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2013. – 125 с.
15. Балашов Ю.С. Коэволюция клещей и наземных позвоночных // Паразитология, 1989. – Т. 23, вып. 6. – С. 457-467.
16. Балашов Ю.С. Паразитизм клещей и насекомых на наземных позвоночных. – СПб.: Наука, 2009. – 357 с.
17. Бархаш А.В., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Связь полиморфизма генов интерлейкинов и хемокинов с предрасположенностью человека к клещевому энцефалиту // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням (30 марта – 1 апреля 2015 г.) – М., 2015.– С. 35.
18. Бахвалова В.Н. Эпизоотическое состояние природного очага клещевого энцефалита и особенности вирусной популяции в лесостепном Приобье (Западная Сибирь): Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Новосибирск (Кольцово), 1994. – 24 с.
19. Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Матвеева В.А. и др. Взаимоотношение клещей *Ixodes persulcatus* и вируса клещевого энцефалита с красной полевкой (*Clethrionomys rutilus*) в Западной Сибири // Паразитология. – 2003. – Т. 37, вып. 1. – С. 18–30.
20. Бахвалова В.Н., Панов В.В., Чичерина Г.С. и др. Анализ параметров паразитарной системы клещевого энцефалита в окрестностях Новосибирска и их влияния на заболеваемость населения с 1980 по 2010 г. // Современные аспекты природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1–2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – 228 с.
21. Беликов С.И., Леонова Г.Н., Кондратов И.Г. и др. Анализ полногеномных последовательностей штаммов дальневосточного субтипа вируса клещевого

- энцефалита, обладающих различной нейровирулентностью для человека // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4 (126). – С. 22–28.
22. Беликов С.И., Леонова Г.Н., Кондратов И.Г. и др. Анализ геномов штаммов вируса клещевого энцефалита, обладающих различной вирулентностью для человека // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 23–26.
23. Белова О.А., Буренкова Л.А., Карань Л.С. и др. Эффективность детекции вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах (Acari: Ixodidae) с помощью иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции в реальном времени // Вопр. вирусологии – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 38–43.
24. Бериков В.Б., Лбов Г.С., Полякова Г.Л. и др. Анализ факторов, влияющих на заболеваемость клещевым энцефалитом, с использованием логико-вероятностных и корреляционно-регрессионных моделей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2011. – 6 (61). – С. 25–34.
25. Беспятова Л.А., Бугмырин С.В., Курхинен Ю.П. Численность *Ixodes trianguliceps* (Acari: Ixodidae) и роль разных видов млекопитающих в его прокормлении при лесовозобновлении таёжных экосистем в Карелии // Паразиты Голарктики / Сб. научн. статей Международного симпоз (4-8 октября 2010 г.). – Петрозаводск. – Т. 2. – С. 13–16.
26. Богданов И.И., Бусыгин Ф.Ф. Топологическая характеристика природного очага клещевого энцефалита // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 12. – С. 73–76.
27. Болотин Е.И. Особенности очагов клещевого энцефалита на юге Дальнего Востока. Владивосток, 1991. – 95 с.
28. Болотин Е.И. Анализ географических различий проявления клещевого энцефалита // Паразитология. – 1999. – Т. 33, вып. 5. – С. 369–376.
29. Болотин Е.И. Медико-географическая оценка территории Приморского края относительно клещевого энцефалита с некоторыми замечаниями о структурной организации очагов данной инфекции // Паразитология. – 2000. – Т. 34, вып. 6. – С. 371–379.
30. Болотин Е.И. О функциональной организации природных очагов клещевого энцефалита и прогнозе их эпидемического проявления: анализ одномерных

- временных рядов заболеваемости // Паразитология. – 2001. – Т. 35, вып. 5. – С. 386–387.
31. Болотин Е.И., Цициашвили Г.Ш., Голычева И.В. Некоторые аспекты и перспективы факторного прогнозирования эпидемического проявления очагов клещевого энцефалита на основе многомерного анализа временных рядов // Паразитология.– 2002а. – Т. 36, вып.2. – С. 89–95.
32. Болотин Е.И., Цициашвили Г.Ш., Голычева И.В. и др. Возможности факторного прогнозирования заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае // Паразитология. – 2002б. – Т. 36, вып.4. – С. 280–285.
33. Бондаренко А.Л., Русских Г.А., Хмелевская Н.С. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Кировской области // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2002 – № 3.– С. 42–45.
34. Борисов В.А., Аитов К.А., Малов И.В. и др. Клинические формы клещевого энцефалита в зависимости от инфицированности в различных регионах Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 92–95.
35. Борисов В.А., Аитов К.А., Малов И.В. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002а. – Т. 2, № 4. – С. 39–41.
36. Борисов В.А., Аитов К.А., Муляр Н.Ф. Клиника клещевого энцефалита в г. Иркутске // Восточно-Сибирский журнал инфекционной патологии. –1994. – № 1. – С. 25–26.
37. Борисов В.А., Малов И.В., Ющук Н.Д. Клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 2002б. – 184 с.
38. Борисова О.Н., Горковенко Л.Е. ситуация по заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2000. – № 3. – С. 18–21.
39. Ботвинкин А.Д., Мельникова О.В., Данчинова Г.А. и др. Распределение инфицированных вирусом клещевого энцефалита клещей вдоль линейного учетного маршрута // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 3. – С. 24–28.
40. Ботвинкин А.Д., Мельникова О.В., Куликова Е.В. и др. Динамика вирусофорности и численности таежных клещей в рекреационной зоне Иркутска на фоне циклических изменений уровня заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибири // Природноочаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика,

- тактика защиты населения: тез. докл. Всероссийской науч.-практической конф. – Омск, 1998. – С. 60–61.
41. Бугмырин С.В., Романова Л.Ю., Беспятова Л.А. и др. Оценка зараженности таежного клеща *Ixodes persulcatus* вирусом клещевого энцефалита в различных районах Карелии // Мед. вирусология. Тр. Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Т. XXV. – М., 2008. – С. 53–58.
42. Бурмистрова Т.Г., Мельникова О.В., Рыловникова Е.Б. Корреляция клинических данных и исходов клещевого энцефалита (КЭ) с результатами ИФА по материалам ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3, приложение. – С. 26–27.
43. Валицкая А.В., Рязанцева Г.А., Катин А.А. и др. Сравнительная характеристика риска заражения клещевым энцефалитом в очагах с различной ландшафтной приуроченностью // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – № 4. – С. 11–14.
44. Васенин А.А. Вирусологические исследования в очаге клещевого энцефалита на территории юго-западной части Иркутской области // Тр. ИркНИИЭМ. – Вып. VII. – Иркутск, 1962. – С. 48–57.
45. Васенин А.А. Итоги изучения очага клещевого энцефалита на юго-западе Иркутской области // Материалы науч. конф. – Иркутск, 1965а. – С. 11–14.
46. Васенин А.А. К вопросу о прогнозировании клещевого энцефалита // Тр. Иркутского НИИЭМ, Иркутск, 1965б. – Вып. VIII. – С. 123–134.
47. Васенин А.А. Вирусологическая и эпидемиологическая характеристика очага клещевого энцефалита в юго-западной части Иркутской области : автореф. ...канд. мед. наук. – Томск, 1966.
48. Васенин А.А. Экологические аспекты проблемы клещевого энцефалита в Восточной Сибири // Природноочаговые инфекции Восточной Сибири. – Иркутск, 1986. – С. 7–14.
49. Васенин А.А., Коган В.М., Некипелова Г.А. и др. Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в переходных ландшафтах Восточной Сибири // Вопр. краевой эпидемиологии и иммунологии. – Л., 1977. – С. 10–15.

50. Васенин А.А., Рященко С.В. К характеристике природных очагов клещевого энцефалита в Иркутской области // Материалы науч. конф. – Иркутск, 1967а. – С. 3–7.
51. Васенин А.А., Рященко С.В. К ландшафтно-эпидемиологическому районированию Иркутской области по клещевому энцефалиту // Материалы науч. конф. – Иркутск, 1967б. – С. 8–12.
52. Васильева И.С., Ганушкина Л.А., Гутова В.П. и др. Влияние изменения климата на клещей рода *Ixodes* (Ixodidae) и связанные с ними природно-очаговые инфекции // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2013, № 3. – С. 55–63.
53. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. – Л.: Медицина, 1990. – 124 с.
54. Верета Л.А., Скоробреха В.З., Николаева С.П. и др. О передаче вируса клещевого энцефалита с коровьим молоком // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1991. – № 3. – С. 54–55.
55. Вержуцкий Д.Б., Вержуцкая Ю.А. Предварительные результаты изучения пространственной организации населения таёжного клеща *Ixodes persulcatus* по Байкальскому тракту (Южное Прибайкалье) // Байкальский зоологический журнал. – 2015. – № 1 (16). – С. 71-74.
56. Верховина М. М. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: дис...докт. биол. наук. – Иркутск, 2014. – 369 с.
57. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В. и др. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ популяции вируса клещевого энцефалита в Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3 (55). – Приложение, с. 79–85.
58. Вершинин Е.А., Мельникова О.В., Морозов И.М. Клещи рода *Haemaphysalis* в южной части Прибайкалья // Известия Иркутского гос. ун-та. Серия «Биология. Экология». – 2014. – Т. 8. – С. 92–95.
59. Вершинина Т.А., Вершинин А.А., Зазуля Г.Г. и др. Рекреационная, ландшафтно-эпидемиологическая характеристика пригородной зоны г. Иркутска. АН СССР СО Ин-т географии. – Иркутск, 1991. – 121 с. / Отчет, деп. в ВИНТИ, 1991 г. № 4442-В91.

60. Вершинина Т.А., Мирончук Ю.В. Иксодонаселение Прибайкалья и акарологическое районирование региона // Природноочаговые инфекции Восточной Сибири. – Иркутск, 1986. – С. 74–84.
61. Вершинина Т.А., Столбов Н.М. Значение подвижности мышевидных грызунов и птиц в эпизоотологии клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит. – Минск, 1965. – С. 282–283.
62. Вершинский Б.В. Палеогеографические факторы становления природных очагов клещевого энцефалита и современная структура нозоареала // Паразитологический сборник. – Л.: Наука, 1984. – Вып. 32. – С. 124–137.
63. Вирусология. Методы: Пер. с англ. / Под ред. Б. Мейхи. – М.: Мир, 1988. – 344 с.
64. Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа: Методические рекомендации. – М., 1986. – 15 с.
65. Волков В.И. Экологические особенности Ixodidae и вопросы оздоровления природных очагов клещевого энцефалита в Хабаровском крае: автореф. ...канд. биол. наук. – Воронеж, 1969. – 29 с.
66. Воллер А., Бидуэлл Д., Бартлет А. Иммуноферментные реакции в диагностической медицине // Бюл. ВОЗ. – 1977. – Т. 53, № 1. – С. 38–48.
67. Воронцова Т.А. Группы крови и иммунная прослойка к вирусу клещевого энцефалита // Тез. докл. X Всесоюзной конф. по природной очаговости болезней. – Т. 2. – Душанбе, 1979. – С. 45–47.
68. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. Вопр. экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции. – Новосибирск: Наука, 2002. – 437 с.
69. Вшивкова О.А. Исследование популяционной динамики иксодовых клещей: качественное и имитационное моделирование: дис...канд. физ.-мат. наук. – Пущино, 2015. – 119 с.
70. Гаврилова Н.И., Краснова Е.И., Извекова И.Я. и др. Клещевой энцефалит у детей г. Новосибирска // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014. – С. 67.

71. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2012. – 26 с.
72. Глотов Н.Н. Биометрия / Н.Н. Глотов, Д.А. Животовский, Н.В. Хованов, Н.Н. Хромов-Борисов. – Л.: ЛГУ, 1982. – 264 с.
73. Горин О.З., Васенин А.А., Ценев Л.В. и др. Результаты серологического обследования на арбовирусы населения южных районов Восточной Сибири // Вопр. краевой эпидемиологии и иммунологии – Л., 1977. – С. 15–18.
74. Горин О.З., Малых Т.К., Ковшаров А.Ф. и др. Современные особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в Иркутской области // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 33–43.
75. Григорьев М.А. Краткосрочный прогноз заболеваемости населения клещевым энцефалитом на основе данных о солнечной активности и гидротермическом режиме системы «воздух — почва» (на примере Тарского очага в Омской области) // Биосфера Земли: прошлое, настоящее и будущее: Материалы конф. молодых ученых, 21-25 апреля 2008 г. / ИЭРиЖ УрО РАН. – Екатеринбург: Изд-во «Голицынский», 2008. – С. 67–68.
76. Дампилова И.Г., Туранов А.О. Вопросы эпидемиологического надзора за клещевым энцефалитом в Забайкальском крае // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 33–36.
77. Данилов А.Н. Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в саратовской области на основе ГИС-технологии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Саратов, 2005. – 12 с.
78. Данчинова Г.А. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей трансмиссивных инфекций в Прибайкалье и на сопредельных территориях: автореф. дис. ...докт. биол. наук. – Иркутск, 2006. – 45 с.
79. Данчинова Г.А., Липин С.И., Шихарбиев Б.В. Некоторые особенности размещения иксодовых клещей в нарушенных ландшафтах // Природноочаговые болезни Сибири и Дальнего Востока: Науч. тр. СО АН СССР. – Новосибирск, 1984. – С. 39–45.
80. Данчинова Г.А., Мельникова О.В., Ботвинкин А.Д. и др. Медико-экологические исследования в Прибайкальском национальном парке // Материалы юбилейной

- науч.-практической конф. «Сохранение экосистем и организация мониторинга особо охраняемых территорий» (4-6 июля 1996 г.). – Иркутск, 1996. – С. 61–63.
81. Данчинова Г.А., Мельникова О.В., Макарьчик Н.А. и др. 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.
82. Данчинова Г.А., Наумов Р.Л., Лопин В.В. Многолетние изменения заболеваемости населения клещевым энцефалитом в Иркутской области // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 1. – С. 62–65.
83. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Арбатская Е.В. и др. Распространение клещевых инфекций в бассейне р. Селенга на территории республик Бурятия и Монголия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 206–209.
84. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И. и др. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюл. сибирской медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 137–143.
85. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Козлова И.В. и др. Антропогенная трансформация природных очагов трансмиссивных инфекций в Восточной Сибири // Журнал инфекционной патологии. – 2003. – № 4, Т. 10. – С. 38–39.
86. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Ляпунов А.В. и др. Опыт геокодирования местообитаний иксодовых клещей и создание ГИС-технологий в Прибайкалье // Национальные приоритеты России. – 2016. – № 4. – С. 21–26.
87. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Шулунов С.С. и др. Фауна и экология популяций иксодовых клещей – переносчиков клещевых инфекций в Прибайкалье // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3 (55). – Приложение. – С. 86–89.
88. Дворцова И.В., Москвитина И.А., Пичурина Н.Л. и др. Результаты предэпидемической диагностики клещевого вирусного энцефалита в Ростовской области // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 46–49.
89. Демина Т.В. Вопросы генотипирования и анализ генетической variability вируса клещевого энцефалита: автореф. дис. ...докт. биол. наук: 03.02.02 / Демина Татьяна Васильевна. – М., 2013. – 46 с.

90. Деминцева Е.В., Аитов К.А. Клещевые инфекции в северных районах Иркутской области // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3, приложение. – С. 31–32.
91. Джигоев Ю.П., Беликов С.И., Демина Т.В. и др. Характеристика генетической дифференциации штаммов вируса клещевого энцефалита на территории Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, т. 3. – С. 112–116.
92. Дмитриева Г.М., Салямова Л.В., Кострыкина Т.В. Опыт практического применения системы эпидемиологического надзора за клещевым вирусным энцефалитом в Красноярском крае // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 63–65.
93. Добротворский А.К., Бахвалова В.Н., Ткачев А.В. и др. Характеристика очага клещевого энцефалита в лесопарковой зоне Новосибирского Академгородка // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита. – Иркутск, 1990. – С. 34–35.
94. Добротворский А.К., Ефимов В.М., Умнов Ю.В. и др. Анализ пространственно-временных изменений заболеваемости клещевым энцефалитом в Новосибирской области // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 1. – С. 10–12.
95. Дрокин Д.А., Злобин В.И., Карганова Г.Г. и др. Изменение геномов штаммов вируса клещевого энцефалита в результате пассажей на мышах // Вопр. вирусологии – 1994. – № 4. – С. 160–162.
96. Дружинина Т.А., Погодина В.В., Бочкова Н.Г. и др. Клещевой энцефалит в Ярославской области: эпидемиологические аспекты, профилактика // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 5. – С. 13–16.
97. Дубянский В.М., Куличенко А.Н., Семенко О.В. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями с использованием геоинформационных систем // ЖМЭИ. – 2014. – № 1. – С. 85–91.
98. Евстафьев И.Л. Клещевой энцефалит в Крыму (итоги 20-летнего изучения) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2001. – № 2. – С. 53–57.
99. Ершов В.А. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Пермской области // Тр. Пермского мед. ин-та, 1977. – 140. – С. 71–78.
100. Ефимова А.Р., Соколов В.М., Дроздова О.М. Эпидемические аспекты клещевого энцефалита в Кемеровской области // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014. – С. 99.

101. Живоляпина Р.Р. Материалы к изучению штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в Иркутской области // Доклады Иркутского противочумного ин-та. – Иркутск, 1971. – Вып. 9. – С. 163–166.
102. Журкин И.Г., Шайтура С.В. Геоинформационные системы. – М.: КУДИЦ-ПРЕСС, 2009. – 273 с.
103. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. – 598 с.
104. Захарычева Т.А. Новые и возвращающиеся клещевые природноочаговые инфекции в Хабаровском крае // Актуальные проблемы природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 70-летию теории акад. Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2009. – С. 68–69.
105. Зверева Т.В., Гордейко Н.С. Возможность оценки эпидемиологической обстановки по инфекциям, передаваемым иксодовыми клещами, на основании данных о численности и активности переносчика // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5(87), Ч. 1. – С. 86–88.
106. Зеленков Ю.А. Введение в базы данных. [Электронный ресурс] <http://www.mstu.edu.ru/study/materials/zelenkov/toc.html>
107. Злобин В.И. Молекулярно-биологическое определение и генотипическая дифференциация вируса клещевого энцефалита: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 67 с.
108. Злобин В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.
109. Злобин В.И., Борисов В.А., Верховина М.М. и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002 – 183 с.
110. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит: этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996. – 177 с.
111. Злобин В.И., Джигоев Ю.П., Щучинова Л.Д. и др. Клещевой энцефалит: современные тенденции в развитии эпидемиологической ситуации и вопросы профилактики // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М. 2014. – С. 107.

112. Злобин В.И., Коган В.М., Васенин А.А. Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных заболеваний в Восточной Сибири // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 9–26.
113. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. – Новосибирск, 2001. – 359 с.
114. Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / отв. ред. В.В. Власов, В.Е. Репин; Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Ин-т хим., биол. и фонд. медицины. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – 395 с.
115. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2000-2010 гг.: Информационные сборники статистических материалов – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2001-2011.
116. Казаковцев С.Л. Клинико-лабораторная характеристика менингеальной формы клещевого вирусного энцефалита в Республике Коми // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3, приложение, с. 39–40.
117. Казаковцев С.Л., Катков В.Н. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Республике Коми // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням (30 марта – 1 апреля 2015 г.). – М. 2015.– С. 143–144.
118. Казаковцев С.Л., Катков В.В., Сологуб Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого вирусного энцефалита в республике Коми // Инфекционные болезни. – 2013. – № 11 (приложение 1). – С. 177.
119. Караванов А.С., Пиванова Г.П., Бычкова М.В. и др. Динамика гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения трех регионов // Вопр. вирусологии. – 1988. – № 5. – С. 633–638.
120. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4. С. 34 – 40.
121. Карань Л.С., Погодина В.В., Колясникова Н.М. и др. Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита, доминирующий на территории России. 2. Генетические кластеры // Мед. вирусология. – 2013. – Т. XXVII (1). – С. 87.
122. Карганова Г.Г. Механизмы микроэволюции вируса клещевого энцефалита: автореф. дис...докт. биол наук. – М., 2009. – 42 с.

123. Катин А.А., Якина Н.Х. Показатель зараженности таёжных клещей как основной критерий оценки степени эпидемической активности очагов клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита. – Иркутск, 1990. – С. 43–44.
124. Кисленко Г.С., Коротков Ю.С., Чунихин С.П. Мелкие млекопитающие в природных очагах клещевого энцефалита Средней Сибири. Сообщение 2. Иммунная структура полевок и ее связь с прокормлением преимаго переносчика вируса // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1995. – № 1. – С. 36-40.
125. Климатические параметры Восточно-Сибирского и Дальневосточного экономических районов / Под ред. Л.Е. Анапольской, И.Д. Копанева. – Л.: Гидрометеиздат, 1979.
126. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И. Факторы, определяющие возможность заражения клещевым энцефалитом. Сообщение 3. Вероятность контакта людей с зараженным переносчиком в среднетаежных лесах Хабаровского края // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1990. – № 3. – С. 5–8.
127. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Лев М.И. и др. Факторы, определяющие возможность заражения клещевым энцефалитом. Сообщение 2. Вирусофорность переносчика в среднетаежных лесах Хабаровского края // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1988. – № 3. – С. 22–27.
128. Козарь Е.В., Хазова Т.Г. Результаты мониторинга состояния природных очагов клещевых инфекций в лесостепной западной зоне Красноярского края // Сибирь-Восток. – 2006, май. – С. 12–15.
129. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: дис. ...докт. мед. наук. – Иркутск, 2008. – 307 с.
130. Козлова Ю.А. Динамика численности кровососущих членистоногих и совершенствование профилактических мероприятий в антропобиоценозах Предбайкалья: автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 2009. – 22 с.
131. Козлова И.В., Верхозина М.М., Дорощенко Е.К. и др. Результаты генотипирования штаммов и изолятов РНК вируса клещевого энцефалита, выделенных от больных людей в Иркутской области и Республике Бурятия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 87, № 5, Ч. 1. – 231–235.

132. Колясникова Н.М., Погодина В.В. основные термины популяционной генетики и их использование в работах по клещевому энцефалиту (КЭ) // Мед. вирусология. – 2008. – Т. 25. – С. 71–79.
133. Кондратов И.Г., Беликов С.И., Леонова Г.Н. Ключевые мутации в геноме вируса клещевого энцефалита, влияющие на патогенность // Гетерогенность популяций бактерий и вирусов и ее отражение в эпидемиологии и клинике инфекционных болезней. – Владивосток, 2013. – С. 43–45.
134. Кондратьев В.Г., Быкова Л.А., Полторацкая Т.Н. и др. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту и болезни Лайма в г. Томске // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1998. – № 1. – С. 52–53.
135. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В., Злобин В.И. Изучение генетической структуры природных популяций вируса и эпидемиология клинических форм клещевого энцефалита на Южном Урале // Инфекционные болезни. – 2013. – Т.11, приложение 1. – С. 204–205.
136. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Патоморфоз клещевого энцефалита на Южном Урале: современное состояние проблемы // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2016. – С. 141.
137. Коренберг Э.И. Что такое природный очаг. – М.: Знание, 1983. – 64 с.
138. Коренберг Э.И. Рецензия на книгу «Вопросы эпидемиологии клещевого энцефалита и биологические закономерности его в природном очаге» // Зоологический журнал. – 1970. – Вып. 1. – С. 169–172.
139. Коренберг Э.И. Биохорологическая структура вида (на примере таёжного клеща). – М.: Наука, 1979. – 171 с.
140. Коренберг Э.И. О содержании кадастра природных очагов клещевого энцефалита // ЖМЭИ. – 1981. – № 11. – С. 93–99.
141. Коренберг Э.И. Экология и эпизоотология. // ЖМЭИ, 1985. – № 3. – С. 99–103.
142. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – № 3. – С. 3–9.
143. Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований // Зоологический журнал. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 1–13.

144. Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Ковалевский Ю.В. и др. Внутрипопуляционные различия инфицированности взрослых *Ixodes persulcatus* P. Sch. вирусом клещевого энцефалита и оценка его суммарного содержания в клещах // Вопр. вирусологии. – 1988. – № 4. – С. 456–460.
145. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита // Итоги науки и техники: Мед. география. ВИНТИ. – М., 1981. – Т. 11. – 148 с.
146. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Основные черты эко-эпидемиологии клещевого энцефалита // Вестник инфектологии и паразитологии. [Электронный ресурс] <http://www.infectology.ru/publik/stat18.aspx>
147. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М., 2013. – 463 с.
148. Коротков Ю.С. Циклические процессы в динамике численности таежного клеща и их связь с погодными и климатическими условиями // Паразитология, 1998. – Т. 32., вып. 1. – С. 21–31.
149. Коротков Ю.С. Экология таежного клеща (*Ixodes persulcatus* Schulze, 1930) в условиях изменения климата Евразии: автореф. дис. ...докт. биол. наук. – М., 2009. – 46 с.
150. Коротков Ю.С. Изменения климата и динамика клещевого энцефалита // Материалы Российской науч. конф. с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (8-10 октября 2013 г.), Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, М.. Мед. вирусология. – 2013. – Т. XXVII (1). – С. 72.
151. Коротков Ю.С. Жизненный цикл таежного клеща *Ixodes persulcatus* в темнохвойных лесах низкогорий Восточно-Саянского хребта // Паразитология. – 2014. – Т. 48, вып. 1. – С. 20–36.
152. Коротков Ю.С., Буренкова Л.А., Рукавишников М.Ю. и др. Вирусофорность голодных взрослых клещей *Ixodes persulcatus* в среднетаежных лесах Карелии (северо-запад Прионежья) // Мед. вирусология: Тр. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Т. XXIII. – М., 2006. – С. 90–94.
153. Краминская Н.Н., Живоляпина З.З., Перевозников В.А. К вирусологической и иммунологической характеристике некоторых очагов клещевого энцефалита в Восточной Сибири // Клещевой энцефалит. – Минск, 1965. – С. 211–212.

154. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Своеобразный штамм вируса КЭ, выделенный от больного с прогрессивным течением заболевания // Актуальные проблемы вирусных заболеваний. – М., 1965а. – С. 190–191.
155. Краминский В.А. Млекопитающие как резервуар ВКЭ в Сибири и на Дальнем Востоке // Докл. Иркутского противочумного ин-та. – Иркутск, 1971, вып. 9. – С. 153–155.
156. Краминский В.А. Проблемы природной очаговости клещевого энцефалита в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке: Доклад ...док. мед. наук. – М., 1973. – 94 с.
157. Краснова Е.И., Бурмистрова Т.Г., Галеева С.Р. и др. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирске в эпидемическом сезоне 2013 г. // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014.– С. 155.
158. Культура животных клеток. Методы: Пер. с англ. / Под ред. Р. Фрешни. – М.: Мир, 1989. – 333 с.
159. Куролап С.А. Геоэкологические аспекты мониторинга здоровья населения промышленных городов // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 6. – С. 21–28.
160. Кучерук В.В. Избранные труды по природной очаговости болезней / сост.: Э.И. Коренберг, Л.Я. Хляп. – М.: РУСАКИ, 2006. – 306 с.
161. Кучерук В.В., Земская А.А., Ковалевский Ю.В. и др. Методика крупномасштабного картографического изучения пространственной структуры природных очагов болезней человека // Методы медико-географических исследований. – М., 1965. – С. 169–177.
162. Кучерук В.В., Rosisky V. Природно-очаговые болезни: основные термины и понятия // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии (Прага). – 1983. – № 4. – С. 377–392.
163. Кучерук В.В., Росицкий Б. Природная очаговость инфекций – основные термины и понятия // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1984. – № 2. – С. 7-16.
164. Ландшафты юга Восточной Сибири (карта масштаба 1:1500000) / В.С. Михеев, В.А. Ряшин. – М.: ГУГК, 1977.

165. Лебедева Н.Н., Коренберг Э.И. О соотношении показателей обилия имаго *Ixodes persulcatus* P. Sch. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1974. – Т. 43, № 4. – С. 407–410.
166. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д. и др. Вирусы комплекса клещевого энцефалита. – Л.: Медицина, 1967. – 246 с.
167. Левкович Е.Н., Карпович Л.Г., Засухина Г.Д. Генетика и эволюция арбовирусов. – М.: Медицина, 1971. – 262 с.
168. Леонова Г.Н. Исторические этапы изучения клещевого энцефалита на Дальнем Востоке // ЖМЭИ. – 1997.–№ 5.– С. 91–93.
169. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. – М.: Издатель И.В. Балабанов, 2009. – 168 с.
170. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Джигоев Ю.П. Филогенетический анализ штаммов, вызвавших клещевой энцефалит в Приморском крае с различной тяжестью течения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 1. – С. 53–56.
171. Леонова Г.Н., Борисовец Е.Э. Эпидемическое проявление природных очагов клещевого энцефалита на территории Приморского края. Сообщение 1. Пространственная структура заболеваемости // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1990. – № 3. – С. 9–12.
172. Леонова Г.Н., Борисовец Е.Э. Эпидемическое проявление природных очагов клещевого энцефалита на территории Приморского края. Сообщение 2. Пространственные различия сезонности клещевого энцефалита // Мед. паразитология и паразит. болезни. – 1991. – № 3. – С. 7–10.
173. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Борисевич В.Б. Антигенемия у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. – 1996. – № 6.– С. 260–263.
174. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Крылова Н.В. и др. Взаимосвязь основных показателей эпидемического процесса и зараженности людей и клещей вирусом клещевого энцефалита в очагах юга дальнего Востока // Гетерогенность популяций бактерий и вирусов и ее отражение в эпидемиологии и клинике инфекционных болезней. – Владивосток, 2013. – С. 62–63.

175. Леонова Г.Н., Мураткина С.М., Кругляк С.П. Изучение вирулентности штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных на юге советского Дальнего Востока // *Вопр. вирусологии.* – 1990. – № 5. – С. 399–401.
176. Леонова Г.Н., Сомов Г.П. Клещевой энцефалит в Приморском крае // *ЖМЭИ.* – 1989. – № 7. – С. 43–48.
177. Ливанова Н.Н., Ливанов С.Г., Рар В.А. и др. Зоологические предпосылки существования на Северном Урале инфекций человека, передающихся иксодовыми клещами // *Актуальные проблемы природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 70-летию теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней (24-25 нояб. 2009 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов.* – Омск: ИЦ «Омский науч. вестн.», 2009. – С. 53–55.
178. Липин С.И., Злобин В.И., Данчинова Г.А. и др. Проблемы экологии клещевого энцефалита и пути их решения в Восточной Сибири // *Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. всесоюзного симпозиума.* – Иркутск, 1990. – С. 47.
179. Лисак О.В., Козлова И.В., Сунцова О.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация в отношении трансмиссивных клещевых инфекций в северных районах Иркутской области // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2012. – № 5(87), Ч. 1. – С. 97–101.
180. Локтев В.Б., Терновой В.А., Нетесов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии* – 2007. – № 5. – С. 10–16.
181. Лопатин А.Н., Львов Д.К., Бабкин П.С. Случай повторного заболевания клещевым энцефалитом // *Вопр. вирусологии* – 1962. – № 6. – С. 741.
182. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014. – 2(75). – С. 32–39.
183. Львов Д.К., Покровский В.И. Руководство по зоонозам. – Л.: Медицина, 1983. – 170 с.
184. Лямкин В.Ф. Видовая структура и распределение населения мелких млекопитающих в северной части котловины озера Байкал // *Биогеографические исследования в бассейне озера Байкал.* – Иркутск, 1986. – С. 54–69.

185. Малхазова С.М., Миронова В.А., Котова Т.В. и др. Медико-географический атлас России «Природно-очаговые болезни» // Национальные приоритеты России. – 2014а. № 3 (13). – С. 21–24.
186. Малхазова С.М., Миронова В.А., Орлов Д.С. и др. Медико-географический атлас России «Природно-очаговые болезни» как средство для анализа заболеваемости населения // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2014б. – № 4. – С. 3–7.
187. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. – М: Мир, 1984. – 480 с.
188. Манин Е.А. Научное обоснование применения ГИС-технологий в эпидемиологическом надзоре за бруцеллёзом (на примере Ставропольского края): автореф. дис...канд. мед. наук. – Ставрополь, 2012. – 22 с.
189. Мансуров П.Г., Наволокин О.В., Пиценко Н.Д. и др. Индикация, количественная оценка и выделение вируса клещевого энцефалита методами микроанализа // Природноочаговые болезни человека. – Омск, 1988. – С. 54–64.
190. Мейерова Р.А. К вопросу о клинической структуре заболеваемости клещевым энцефалитом в некоторых районах Иркутской области // Тр. ИркНИИЭМ. – Вып. VII. – Иркутск, 1962. – С. 58–67.
191. Мейерова Р.А., Кожова И.И., Малых Т.К. К вопросу эпидемиологии прогредиентных форм клещевого энцефалита в Иркутской области // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. – Иркутск, 1990. – С. 77–79.
192. Мельникова О.В. Вирусологический мониторинг природных очагов клещевого энцефалита в Прибайкалье на основании индивидуального исследования иксодовых клещей: дис. ...канд. биол. наук. – Иркутск, 1994. – 135 с.
193. Мельникова О.В., Андаев Е.И., Вершинин Е.А. и др. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Иркутске / Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2013620219 от 31 января 2013 г.
194. Мельникова О.В., Ботвинкин А.Д., Данчинова Г.А. Сравнительные данные о зараженности вирусом клещевого энцефалита голодных и питавшихся таёжных клещей (по результатам иммуноферментного анализа) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 1. – С. 44–49.

195. Мельникова О.В., Вершинин Е.А., Корзун В.М. и др. Особенности территориального распределения заболеваемости клещевым энцефалитом среди жителей г. Иркутска // Бюл. ВСНЦ СО РАМН – 2012а. – № 2 (84), Ч. 1. – С. 104–109.
196. Мельникова О.В., Корзун В.М., Вержуцкая Ю.А. и др. Соотношение показателей численности имаго *Ixodes persulcatus* в Прибайкалье при различных способах учета // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2012б. – № 3. – С. 39–42.
197. Мерзлова Н.Б., Самаров М.Н. Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции у детей Пермского края (алгоритм дифференциальной диагностики) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2012 – № 2. – С. 23–27.
198. Мерзлова Н.Б., Серова И.А., Ягодина А.Ю. Классификации инфекционных и паразитарных болезней по социологическим критериям // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 2. – С. 35–39.
199. Мишаева Н.П., Азарова И.А., Тарасенко А.Б. Особенности накопления и возможность длительного хранения вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1990. – № 1. – С. 36–39.
200. Мишаева Н.П., Самойлова Т.И., Верещако Н.С. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевым нейроинфекциям в республике Беларусь в условиях глобального потепления // Актуальные проблемы природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 70-летию теории акад. Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней. Омск: ИЦ «Омский научный вестник». – 2009. – С. 52–53.
201. Морозова Л.Ф. Применение географических информационных систем в здравоохранении // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – № 3. – С. 46–50.
202. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Чичерина Г.С. и др. Ограничения молекулярных методов при анализе природных популяций РНК-содержащих вирусов // Молекулярная диагностика. Сб. тр. / колл. авт., под ред. В.И. Покровского. – Т. 1 – М.: ООО "Издательство МБА", 2014. – С. 512–513.
203. Мураткина С.М., Леонова Г.Н. Изучение степени вирулентности дальневосточных штаммов вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии – 1992. – № 4. – С. 211–215.

204. Наволокин О.В., Субботина Л.С., Злобин В.И. и др. Индикация вируса клещевого энцефалита в отдельных особях иксодовых клещей // Природноочаговые болезни человека. – Омск, 1986. – С. 3–11.
205. Наумов Р.Л., Гутова В.П. Зараженность млекопитающих и птиц вирусом клещевого энцефалита (обзор литературы) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1979. – № 1. – С. 44–49.
206. Наумов Р.Л., Чунихин С.П., Гутова В.П. Экспериментальное изучение взаимоотношений позвоночных с вирусом клещевого энцефалита. Сообщение 1. Крупные и средние млекопитающие // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1983. – № 3. – С. 78–81.
207. Наумов Р.Л., Чунихин С.П., Гутова В.П. Экспериментальное изучение взаимоотношений позвоночных с вирусом клещевого энцефалита. Сообщение 2. Мелкие млекопитающие // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1984. – № 2. – С. 83–86.
208. Нафеев А.А. Антропогенное преобразование окружающей среды и заболеваемость природноочаговыми инфекциями в Ульяновской области // ЖМЭИ, 2002. – № 2. – С. 121-122.
209. Никитин А.Я. Динамика численности популяций членистоногих и совершенствование приемов борьбы с видами-переносчиками болезней человека: автореф. дис. ...докт. биол. наук. – Иркутск, 2006. – 47 с.
210. Никитин А.Я., Антонова А.М. Учеты, прогнозирование и регуляция численности таёжного клеща в рекреационной зоне города Иркутска. – Иркутск: Иркутский ун-т, 2005. – 116 с.
211. Никитин А.Я., Антонова А.М., Чистофорова Г.А. и др. Прогноз динамики заболеваемости населения Иркутска клещевым энцефалитом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – № 4. – С. 83–86.
212. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И. и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009-2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. // Проблемы особо опасных инфекций – 2015. – Вып. 1. – С. 46–50.

213. Окулова М.М., Чунихин С.П., Вавилова В.Е. и др. Локализация заражающего укуса клеща и тяжесть течения клещевого энцефалита // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 5. – С. 78–85.
214. Опыт создания карты иксодовых клещей Азиатской России / отв. редактор Б.Б. Прохоров. Иркутск, 1974. – 84 с.
215. Остапович В.В., Худолеев А.А. Сравнительный анализ географических информационных систем, применяемых в здравоохранении различных стран // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактической медицины. – Ставрополь, 2014. – С. 38–40.
216. Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекций: Методические указания МУ 3.1.1029-01 от 6 апреля 2001 г. – 83 с.
217. Официальный сайт Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области: <http://irkutskstat.gks.ru>
218. Пенъевская Н.А. Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики: дис. ...канд. мед. наук. – М., 1989. – 187 с.
219. Пенъевская Н.А. Методологические подходы к оценке эффективности этиотропной противовирусной иммунопрофилактики (на примере препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 70–84.
220. Пенъевская Н.А. Новые подходы к обоснованию оптимальной тактики экстренной иммунопрофилактики клещевого энцефалита // Тез. докл. VI Всероссийского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. – Н. Новгород, 1991. – Т. II. – С. 266–267.
221. Пенъевская Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2010. – 232 с.
222. Пенъевская Н.А., Злобин В.И. Экстренная профилактика клещевого энцефалита с помощью гомологичного специфического иммуноглобулина: теория и практика // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3 (70). – С. 81–89.

223. Петрова Ю.А., Рудакова С.А., Любенко А.Ф. Лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в сочетанных природных очагах Омской области // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3, приложение. – С. 70.
224. Платонов А.Е., Лупян Е.А., Титков А.В. и др. Применение дистанционного спутникового мониторинга для контроля и прогноза заболеваемости природно-очаговыми трансмиссивными инфекциями // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014. – С. 243.
225. Платонов А.Е., Колясникова Н.М., Авксентьев Н.А. и др. Социально-экономический ущерб от клещевого вирусного энцефалита и других трансмиссивных инфекций в Российской Федерации // Мед. вирусология. – 2015. – Т. XXIX (2). – С. 116–117.
226. Плетнев А.Г. Структура, организация и детекция генома вируса клещевого энцефалита: дис...докт. хим. наук. – М. – 1990. – 304 с.
227. Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биоорганическая химия. – 1989. – Т.15. – № 11. – С. 1504–1521.
228. Погодина В.В. Вариабельность вирусов группы клещевого энцефалита в отношении вирусемии и других биологических показателей // Тр. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. – 1965. – № 7. – С. 22–23.
229. Погодина В.В. Вирусы антигенного комплекса клещевого энцефалита (биология, дифференциация, нейровирулентность и связанные с нею особенности патогенеза и иммунологии): автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 1966. – 42 с.
230. Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на современном этапе // Мед. вирусология. – 2013. – Т. XXVII (1). – С. 11–15.
231. Погодина В.В. Клещевой энцефалит: эволюция болезни и проблема эволюции возбудителя // Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития / Под ред. Ю.А. Рахманина – РАЕН. М., 2008. – С. 302–307.
232. Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на рубеже XX-XXI веков // Мед. вирусология. – 2015. – Т. XXIX (2). – С. 24–32.

233. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // *Вопр. вирусологии* – 2004. – № 4. – С. 20–25.
234. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Корешкова Г.В. Свойства штаммов вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 // *Вопр. вирусологии* – 1981. – № 6. – С. 741–745.
235. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // *Вопр. вирусологии*. – 2007. – № 5. – С. 16–20.
236. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // *Вопр. вирусологии* – 2013. – № 2. – С. 33–37.
237. Погодина В.В., Левкович Е.Н. Сравнительное изучение вирусов группы клещевого энцефалита на овцах // *Тр. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. – 1965. – № 7. – С. 25–27.
238. Погодина В.В., Левкович Е.Н., Родин И.М. и др. Изучение вариаций патогенности вирусов группы клещевого энцефалита на разных видах животных // *Acta virol.* – 1964. – Т. 8, вып. 6. – С. 521–531.
239. Погодина В.В., Фролова П.М., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 1986. – 233 с.
240. Подгрушная Т.С., Гаевская Г.П., Бородина Т.Н. Особенности природных очагов клещевого энцефалита в Красноярском крае // *Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии*. – Томск, 2001. – С. 137.
241. Подоплекина Л.Е., Стронин О.В., Черный Н.Б. Результаты совместного применения иммуноферментного анализа и реакции непрямой гемагглютинации для выявления антигена вируса клещевого энцефалита в клещах, питавшихся на людях // *Мед. паразитология и паразитарные болезни*. – 1999. – № 3. – С. 11–13.
242. Попов В.Ф. К клинике клещевого энцефалита в южных районах Кировской области // *Клещевой энцефалит*. – Минск, 1965. – С. 332–339.
243. Предбайкалье и Забайкалье. – М.: Наука, 1965. – 492 с.

244. Пуховская Н.М., Долгих А.М., Верета Л.А. и др. Природные очаги клещевого энцефалита на юго-западном побережье Сахалина // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1991. – № 2. – С. 48–50.
245. Реймерс Н.Ф. Птицы и млекопитающие южной тайги Средней Сибири. – М., 1966. – 420 с.
246. Ржанова Т.Г., Дубинина О.А., Лютая Н.И. Эпидемиологические особенности распространения клещевого вирусного энцефалита на территории Тюменской области // Актуальные проблемы природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 70-летию теории акад. Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней. Омск: ИЦ «Омский научный вестник». – 2009. – С. 55–56.
247. Розенберг А.И. Места присасываний таёжного клеща (*Ixodes persulcatus*, Ixodidae) у детей и взрослых // Паразитология. – 1984. – Т. 18, вып. 5. – С. 383–392.
248. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. – Минск: Вышэйшая школа, 1967. – 327 с.
249. Романенко В.Н. Эколого-этологические аспекты изучения иксодовых клещей (Parasitiformes, Ixodidae) различных ландшафтов: автореф. дис....докт. биол. наук. – Томск, 2007. – 43 с.
250. Романенко В.Н., Кондратьева Л.М. Зараженность иксодовых клещей, снятых с людей, вирусом клещевого энцефалита, на территории города Томска и его окрестностей // Паразитология. – 2011. – Т. 45, № 1 – С. 3–10.
251. Рыбачук В.Н., Леонова Г.Н., Кругляк С.П. Сравнение близкородственных видов грызунов в селекции различных штаммов вируса клещевого энцефалита // Эволюционное и генетическое исследование млекопитающих: Тез. докл. Всесоюзного совещ., Владивосток, 22-28 сент., 1990. Ч. 2, С. 48–50.
252. Савицкий Б. П. Опыт количественной оценки роли различных видов мышевидных грызунов в очагах клещевого энцефалита Белоруссии // Клещевой энцефалит. – Минск, 1965. – С. 290–294.
253. Салдан И.П., Прейдер В.П., Безруков Г.В. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Алтайском крае // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – № 2. – С. 49–50.

254. Сафронов П.В., Нетесов С.В., Микрюкова Т.П. и др. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита штамма 205 // Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. – 1991. – № 4. – С. 23 – 29.
255. Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих – переносчиков возбудителей природно-очаговых инфекций: Методические указания 3.1.1027-01. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. – 55 с.
256. Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней: Методические указания 3.1.3012-12. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2012. – 42 с.
257. Серебрянникова Г.П. Об изменчивости клинической картины клещевого энцефалита при алиментарном пути заражения // Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. – Омск, 1963. – С. 321–322.
258. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. – М.: Медицина, 1986. – 231 с.
259. Соколов В.Е. Систематика млекопитающих. В 3 томах. – М.: Высшая школа, 1973. – Т. 1. – 432 с.; 1977. – Т. 2. – 494 с.
260. Соколов В.Е. Пятиязычный словарь названий животных. Млекопитающие. Латинский-русский-английский-немецкий-французский. – 2-е изд., стереотип. – М.: Рус. яз., 1988. – 352 с.
261. Солнцев Л.А. Электронный атлас как средство систематизации эпидемиологических данных и мониторинга эпидемиологической ситуации // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактической медицины. – Ставрополь, 2014. – С. 42–44.
262. Справочник по климату СССР. Вып. 22. Иркутская область и западная часть Бурятской АССР. Ч. 2. Температура воздуха и почвы. – Л.: Гидрометеиздат, 1966. – 360 с.; Ч. 4. Влажность воздуха, атмосферные осадки, снежный покров. – Л.: Гидрометеиздат, 1968. – 213 с.
263. Степанова Т.Ф., Катин А.А., Брагина Е.А. и др. О механизме формирования в парковых зеленых зонах на территории г. Тюмени клещевых популяций *Dermacentor*

- reticulatus* – переносчиков клещевого энцефалита // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней. Сб. трудов / Том 2. Тюмень: Изд-во Тюменского гос. ун-та, 2015. – С. 104–106.
264. Таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze: морфология, систематика, экология, медицинское значение. – Л.: Наука, 1985. – 416 с.
265. Тевеленок О.Г., Евтушок Г.А., Замятина Е.П., и др. Клещевой вирусный энцефалит в Красноярском крае: история и достижения в профилактике // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней. Сб. трудов / Том 2. Тюмень: Изд-во Тюменского гос. ун-та, 2015. – С. 159–163.
266. Титенко А.М., Бахум С.В., Андаев Е.И. и др. Эффективность альтернативных методов изоляции вируса клещевого энцефалита из клещей *Ixodes persulcatus* // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, Т. 2. – С 162–166.
267. Ткачев С.Е. Генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита в природных очагах Новосибирска и его окрестностей: автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Новосибирск, 2015. – 20 с.
268. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джюев Ю.П. и др. Характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Западной и Восточной Сибири // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 127–130.
269. Травина Н.С., Пригородова Е.В., Скрынник С.М. и др. Заболеваемость очаговыми формами клещевого вирусного энцефалита в Курганской области (тенденции и характеристики 2004-2012 гг.) // Инфекционные болезни. – 2013 – № 11 (приложение 1). – С. 500.
270. Трухина А.Г. Особенности популяций возбудителя клещевого энцефалита в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья: дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 1989. – 200 с.
271. Трухина А.Г., Арбатская Е.В., Иваньева Г.В. и др. Материалы вирусологического изучения природных очагов клещевого энцефалита в Восточной Сибири // Природноочаговые инфекции Восточной Сибири. – Иркутск, 1986. – С. 68–74.
272. Трухина А.Г., Воронко И.В., Арбатская Е.В. К экологии вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 в Прибайкалье // Проблемы экологии Прибайкалья: Тез. докл. 3 всесоюзной науч. конф. (5-10 сент. 1988 г.). – Иркутск, 1988. – С. 132.

273. Трухина А.Г., Злобин В.И., Шаманин В.А. и др. Характеристика генотипов штаммов вируса клещевого энцефалита, циркулирующих в природных очагах Прибайкалья, методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот с олигонуклеотидными пробами // В кн.: Фундаментальные науки – медицине и здравоохранению. – Иркутск, 1989. – С. 59–60.
274. Трухина А.Г., Чипанин В.И., Воронко И.В. Результаты изучения биологических свойств и особенности циркуляции вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 в Прибайкалье // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 84–91.
275. Туранов А.О., Файзулина М.Н. Эффективность мероприятий, направленных на профилактику вирусного клещевого энцефалита, в Забайкальском крае // Современные аспекты природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1–2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – С. 133–134.
276. Утенкова Е.О., Любезнова О.Н. Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита на севере Волго-Вятского региона // Современные аспекты природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1–2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – С. 94–96.
277. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Касьяненко Е.В. и др. Эпидемиологическая эффективность акарицидных обработок при клещевом энцефалите // Современные аспекты природной очаговости болезней: материалы Всероссийской конф. с международным участием, посвященной 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – С. 63.
278. Хазова Т.Г., Ястребов В.К. Сочетанный очаг клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза и туляремии в ареале клещей *Haemaphysalis concinna* на юге Центральной Сибири // ЖМЭИ. – 2001. – № 1. – С. 78–80.

279. Хаснатинов М.А., Ляпунов А.В., Данчинова Г.А. и др. Клещевой энцефалит: встречаемость и профилактика инфекции на доклинической стадии у людей, пострадавших от присасывания иксодовых клещей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 5. – С. 19–24.
280. Холмогорова Г.Н. Вопросы эпидемиологии и дифференциальной диагностики природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций юга Восточной Сибири: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 2002. – 21 с.
281. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Кириллова Ю.М. и др. Очаговые формы клещевого вирусного энцефалита // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014. – С. 332.
282. Черкасский Б.Л. Эпидемический процесс как система. Сообщение 1. Структура эпидемического процесса // ЖМЭИ. – 1985. – № 3. – С. 45–51.
283. Чичерина Г.С., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф. и др. Динамика феногенотипических свойств вируса клещевого энцефалита при моделировании трансмиссии от иксодовых клещей диким грызунам // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 3 (13). – С. 121–126.
284. Чичерина Г.С., Морозова О.В., Панов В.В. и др. Гетерогенность природных популяций вируса клещевого энцефалита у иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих // Гетерогенность популяций бактерий и вирусов и ее отражение в эпидемиологии и клинике инфекционных болезней: материалы Первой Всероссийской конф. – Владивосток: ФГБУ «НИИЭМ им. Г.П. Сомова» СО РАМН, 2013. – С. 108–110.
285. Чумаченко И.Г., Логиновская А.А., Богомазова О.Л., и др. Изменения в структуре заболеваемости клещевым энцефалитом населения Иркутской области в 1993-2003 гг. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, т. 3. – С. 170–173.
286. Чунихин С.П. Клещевой энцефалит // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1991. – № 3. – С. 52–54.
287. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. – Л.: Медицина, 1976. – 176 с.
288. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. – Л.: Медицина, 1980. – 255 с.

289. Шаповал А.Н. Вспышки клещевого энцефалита на Карельском перешейке и значение их для изучения заболевания // Клещевой энцефалит. – Л., 1989. – Т. 65. – С. 49–56.
290. Шашина Н.И. Научные основы разработки средств индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей – переносчиков возбудителей опасных заболеваний: Автореф. ...докт. биол. наук. – М., 2007. – 46 с.
291. Швецов Ю.Г. Мелкие млекопитающие Байкальской котловины. – Новосибирск: «Наука», 1977. – 159 с.
292. Швецов Ю.Г., Литвинов Н.И., Моложников В.Н. Териофауна Байкальской котловины и ее районирование. Систематика, фауна, зоогеография млекопитающих и их паразитов. – М., 1975. – С. 104–126.
293. Шилова С.А. Влияние экологических особенностей позвоночных животных на формирование очагов клещевого энцефалита // Зоологические исследования в природных очагах клещевого энцефалита: Тез. Совещания по вопросам зоологических исследований в природных очагах клещевого энцефалита. – М., 1961. – С. 42-43.
294. Шкилев В.В. Экологические группировки мелких млекопитающих Верхнего Приангарья. – В кн.: Вопр. зоогеографии Сибири. – Иркутск, 1974. – С. 47–56.
295. Шубин Н.В. Клещевой энцефалит (Биология вируса и клеща, клиника, лечение, профилактика). Томск; 1953.
296. Щучинова Л.Д. Гельминтоз как возможная причина неэффективной вакцинации против клещевого энцефалита // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням (24–26 марта 2014 г.). – М., 2014. – С. 356.
297. Щучинова Л.Д., Козлова И.В., Злобин В.И. Ведущая роль клещей рода *Dermacentor* в поддержании природных очагов клещевого энцефалита в Республике Алтай // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2013. – 6 (73). – С. 16–19.
298. Экологические аспекты краевой инфекционной патологии / У.В. Анганова, Е.В. Арбатская, В.А. Астафьев и др. / под ред. Е.Д. Савилова. – Новосибирск: Наука, 2012. – 232 с.
299. Электронный ресурс  
[http://poliomielit.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=69&Itemid=84](http://poliomielit.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=69&Itemid=84)

300. Якименко В.В. Экологические предпосылки гетерогенности популяций хантавирусов и вирусов комплекса клещевого энцефалита в Западной Сибири: автореф. дис. ...докт. биол. наук, М., 2004. – 42 с.
301. Якименко В.В., Дрокин Д.А., Калмин О.Б. и др. К вопросу о влиянии host-эффекта на штаммовую изменчивость вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии – 1996. – № 3. – С. 112–117.
302. Якименко В.В., Малькова М.Г., Шпынов С.Н. Иксодовые клещи Западной Сибири: фауна, экология, основные методы исследования. – Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2013. – 240 с.
303. Ястребов В.К. Эпидемиологическое районирование нозоареала клещевого риккетсиоза и общая концепция надзора за трансмиссивными природноочаговыми инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами: автореф. дис....докт. мед. наук, М., 1993.
304. Adelshin R. V., Melnikova O. V., Karan L. S. et al. Complete Genome Sequences of Four European Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus from Eastern Siberia, Russia // Genome Announcements. – 2015. – V. 3, Issue 3. – e00609-15.
305. Ahmed J., Bouloy M., Ergonul O. et al. International network for capacity building for the control of emerging viral vector-borne zoonotic diseases: ARBO-ZOONET // Euro Surveill. – 2009.–N 14(12). pii: 19160.
306. Alekseev A.N. the types of pathogen transmission by bloodsucking Arthropods: ticks as most specific vectors // Acarina. – 2002. – N 10 (1). – P. 81–84.
307. Alekseev A.N., Dubinina H.V. Evidence that tick attachment to the human body isn't random // Acarina. – V. 14, N 2. – P. 203–208.
308. Alekseev A.N., Jensen P.M., Dubinina H.V. et al. Peculiarities of behavior of taiga (*Ixodes persulcatus*) and sheep (*Ixodes ricinus*) ticks (Acarina: Ixodidae) determined by different methods // Folia parasitological. – 2000. – V. 47. – P. 147–153.
309. Allan B.F., Keesing F., Ostfeld R. Effect of forest fragmentation on Lyme Disease Risk // Conservation Biology. – 2003. – V. 17, N 1. – P. 267–272.
310. Anderson J. Epizootiology of Lyme borreliosis // Scand. J. Infect. Dis – 1991. – Suppl. 77. – P. 23–34.

311. Andersson C.R., Vene S., Insulander M. et al. Vaccine failures after active immunization against tick-borne encephalitis // *Vaccine*. – 2010 – N 28 (16). – P. 2827–31. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001.
312. Andreassen A., Jore S., Cuber P. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway // *Parasit Vectors*. – 2012. – N 5. – P. 177. doi: 10.1186/1756-3305-5-177.
313. Asghar N., Lindblom P., Melik W. et al. Tick-borne encephalitis virus sequenced directly from questing and blood-feeding ticks reveals quasispecies variance // *PLoS One*. – 2014. – N 9 (7): e103264.
314. Bajer A., Rodo A., Bednarska M. et al. *Babesia canis* and tick-borne encephalitis virus (TBEV) co-infection in a sled dog // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2013. – N 20 (3). – P. 426–30.
315. Bajer A., Mierzejewska E.J., Rodo A. et al. The risk of vector-borne infections in sled dogs associated with existing and new endemic areas in Poland: Part 1: A population study on sled dogs during the racing season // *Vet. Parasitol.* – 2014. – N 202 (3-4). – P. 276–86. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.12.033.
316. Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Panova V.V. et al. Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents // *Virus Research*. – 2009. – N 140. – P. 172–178.
317. Baldovin T., Mel R., Bertocello C. et al. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection. // *J. Med. Virol.* – 2012 – N 84 (8). – P. 1274–78. doi: 10.1002/jmv.23313.
318. Barkhash A.V., Voevoda M.I., Romaschenko A.G. Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. // *Antiviral Res.* – 2013 – N 99 (2). – P. 136–8. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.008.
319. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V, et al. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. // *PLoS One*. – 2014. – N 9 (4):e94946. doi: 10.1371/journal.pone.0094946.
320. Biernat B., Karbowski G., Werszko J. et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) RNA in *Dermacentor reticulatus* ticks from natural and urban environment, Poland // *Exp. Appl. Acarol.* – 2014. – N 64(4). – P. 543-551.

321. Blasko-Markic M., Socan M. Tick-Borne Encephalitis in Slovenia: Data from a Questionnaire Survey // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2012. – N 12 (6). – P. 496–502.
322. Bogovic P., Strle F. Tick-Borne Encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management // *WJCC.* – 2015. – N 3 (5). – P. 430–441.
323. Bogovic P., Lotric-Furlan S., Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: Clinical signs and symptoms // *Travel Medicine and Infectious Disease.* – 2010. – N 8. – P. 246–250.
324. Bohumír K., Cestmír B., Milan D. et al. Incidence of tick-borne encephalitis in the Czech republic in 2001-2011 in different administrative regions and municipalities with extended power // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2013. – N 62(1). – P. 9–18.
325. Bolzoni L., Rosa R., Cagnacci F. et al. Effect of deer density on tick infestation of rodents and the hazard of tick-borne encephalitis. II: Population and infection models // *Int. J. Parasitol.* – 2012. – N 42(4). – P. 373–81. doi: 10.1016/j.ijpara.2012.02.006.
326. Burri C., Bastic V., Maeder G. et al. Microclimate and the Zoonotic Cycle of Tick-Borne Encephalitis Virus in Switzerland // *Journal of Medical Entomology.* – 2011. – V. 48, N 3. – P. 615–627.
327. Cagnacci F., Bolzoni L., Ros R. et al. Effects of deer density on tick infestation of rodents and the hazard of tick-borne encephalitis. I: Empirical assessment // *Int. J. Parasitol.* – 2012. – N 42(4). – P. 365–372.
328. Calisher Ch.H. Антигенная классификация и таксономия флавивирусов (семейство Flaviviridae). Создание универсальной системы для таксономии вирусов, вызывающих клещевой энцефалит // *Acta Virol.* – 1988. – V. 32. – P. 464–473.
329. Calisher Ch.H., Karabatsos N., Dalrymple J.M. et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization test with polyclonal antisera // *J. Gen. Virol.* – 1989. – V. 70. – N 1. – P. 37–43.
330. Chambers T.J., Hahn C.S., Galler R. et al. Flavivirus genome organization, expression, and replication // *Ann. Rev. Microbiol.* – 1990. – V. 44. – P. 649–688.
331. Chanas A.S., Johnson B.K., Simpson D.J. Antigenic relationships of alphaviruses by a simple microculture cross-neutralization method // *J. Gen. Virol.* – 1976. – V. 32. – P. 295–300.

332. Cisak E., Wojcik-Fatla A., Zajac V. et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in eastern Poland // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2010. – N 17(2). – P. 283–286.
333. Czupryna P., Moniuszko A., Pancewicz S.A. et al. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008 – epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – N 12. – P. 1468–1331. doi: 10.1111/j.2010.03278.
334. Czupryna P., Moniuszko A., Pancewicz S. et al. Influence of climatic, demographic and socioeconomic factors on tick-borne encephalitis incidence in 6 counties of Podlaskie region in 1994-2014 // *Przegl. Epidemiol.* – 2016. – N 70. – P. 21–25.
335. Daniel M., Zitek K., Danielova V. et al. Risk assessment and prediction of *Ixodes ricinus* tick questing activity and human tick-borne encephalitis infection in space and time in the Czech Republic // *International Journal of Medical Microbiology.* – 2006. – N 296, S. 1. – P. 41–47.
336. Danielova V., Schwarzova L., Materna J. et al. Tick-borne encephalitis virus expansion to higher altitudes correlated with climate warming // *International Journal of Medical Microbiology.* – 2008. – N 298, S.1. – P. 68–72.
337. Demina T.V., Dzhioev Y.P., Verkhozina M.M. et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // *J. Med. Virol.* – 2010. – N 82 (6). – P. 965–976.
338. Dizij A., Kurtenbach K. *Clethrionomys glareolus*, but not *Apodemus flavicollis*, acquires resistance to *Ixodes ricinus* L., the main European vector of *Borrelia burgdorferi* // *Parasite Immunol.* – 1995. – N 17. – P. 177–183. doi: 10.1111/j.1365-3024.1995.tb00887.x.
339. Dobler G., Fingerle V., Hagedorn P. et al. Threat of transmission of infectious pathogens by *Ixodes ricinus* ticks in Germany // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2014. – N 57 (5). – P. 541–548. doi: 10.1007/s00103-013-1921-0.
340. Duscher G.G., Leschnik M., Fuehrer H.P. et al. Wildlife reservoirs for vector-borne canine, feline and zoonotic infections in Austria // *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* – 2015. – N 4 (1). – P. 88–96. doi: 10.1016/j.ijppaw.2014.12.001.
341. Ecker C.H., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // *J. Gen. Virol.* – 1999. – V. 80. – P. 179–185.

342. Estrada-Peña A., de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases // *Antiviral Res.* – 2014. V. 108C. – P. 104–128. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.05.016.
343. Fajs L., Durmiši E., Knap N. et al. Phylogeographic characterization of tick-borne encephalitis virus from patients, rodents and ticks in Slovenia // *PLoS One.* – 2012. – V. 7(11): e48420.
344. Formanová P., Cerný J., Bolfíková B.Č. et al. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2015. – N 6 (1). – P. 38–46. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.09.002.
345. Frey S., Essbauer S., Zöller G., et al. Full genome sequences and preliminary molecular characterization of three tick-borne encephalitis virus strains isolated from ticks and a bank vole in Slovak Republic // *Virus Genes.* – 2014. – N 48 (1). – P. 184–8. doi: 10.1007/s11262-013-0985-0.
346. Gäumann R., Růžek D., Mühlemann K. et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus field isolates from Switzerland // *J. Med. Virol.* – 2011. – V. 83(5). – P. 853–863.
347. Gilbert L. Altitudinal patterns of tick and host abundance: a potential role for climate change in regulating tick-borne diseases? // *Oecologia.* – 2010. – V. 162 (1). – P. 217–25. doi: 10.1007/s00442-009-1430-x.
348. Githeko A.K., Lindsay S.W., Confalonieri U.E. et al. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2000. – V. 78 (9). – P. 1136–1147.
349. Godfrey E.R., Randolph S.E. Economic downturn results in tick-borne disease upsurge // *Parasit. Vectors.* – 2011. – N 4. – P. 35.
350. Gray J. S., Dautel H., Estrada-Peña A. et al. Effects of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Diseases in Europe // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume.* – 2009, Article ID 593232, 12 p.
351. Grgic-Vitek M., Klavs I. High burden of tick-borne encephalitis in Slovenia – challenge for vaccination policy // *Vaccine.* – 2011. – V 29 (32). – P. 5178–5183.
352. Gritsun T. S., Frolova T. V., Zhankov A. I. et al. Characterization of a Siberian Virus Isolated from a Patient with Progressive Chronic Tick-Borne Encephalitis // *J Virol.* – 2003a. – V. 77(1). – P. 25–36. doi: 10.1128/JVI.77.1.25-36.2003.

353. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis // *Antiviral Research*, 2003. – Vol. 57. – P. 129–146.
354. Haemig P.D., Lithner S., Sjostedt De Luna S., et al. Red fox and tick-borne encephalitis (TBE) in humans: can predators influence public health? // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2008. – 40 (6-7): 527–532.
355. Haglund M. Occurrence of TBE in areas previously considered being non-endemic: Scandinavian data generate an international study by the International Scientific Working Group for TBE (ISW-TBE) // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291 (Suppl. 33). – P. 50–54.
356. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT // *Nucleic Acids Symposium Series.* – 1999. – N 41. – P. 95–98.
357. Harrison A., Bennett N.C. The importance of the aggregation of ticks on small mammal hosts for the establishment and persistence of tick-borne pathogens: an investigation using the  $R_0$  model // *Parasitology* – 2012 – V. 139, N 12. – P. 1605–1613.
358. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariva H. et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-eastern Russia // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – № 12. – P. 3127–3135.
359. Heinz F.X., Mandl C., Holzmann H. et al. The envelope protein E of the tick-borne encephalitis virus and other flaviviruses: structure, functions evolutionary relationships // *Arch. Virol.* – 1990, Suppl.1. – P. 125–135.
360. Heinz F.X., Ecker M., Mandl C. et al. The molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Europe and Asia // 4-th International Potsdam Symposium “Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis”. – 1997. – P. 27–33.
361. Imhoff M., Hagedorn P., Schulze Y. et al. Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2015. – V 6 (5). – P. 592–600. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.05.001.
362. Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease // *In: U. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291 (Suppl. 33). – P. 58–61.
363. Kaiser R. Tick-borne encephalitis // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2008. – V. 22 (3). – P. 561–575.

364. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults // Wien Med. Wochenschr. – 2012. – V. 162 (11-12). – P. 239–243.
365. Kiffner C., Lodige C., Alings M. et al. Attachment site selection of ticks on roe deer, *Capreolus capreolus* // Exp. Appl. Acarol. – 2011. – N 53. – P. 79–94. doi:10.1007/s10493-010-9378-4.
366. Klaus C., Hoffmann B., Moog U. et al. Can goats be used as sentinels for tick-borne encephalitis (NBE) in nonendemic area? Experimental studies and epizootological observations // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. – 2010. – V. 123 (11-12). – P. 441–445.
367. Knap N, Avšič-Županc T. Correlation of TBE Incidence with Red Deer and Roe Deer Abundance in Slovenia // PLoS One. – 2013. – N 8 (6): e66380. doi: 10.1371/journal.pone.0066380.
368. Knap N, Avšič-Županc T. Factors affecting the ecology of tick-borne encephalitis in Slovenia // Epidemiol. Infect. – 2015. – V. 143 (10). – P. 2059-2067. doi: 10.1017/S0950268815000485.
369. Koppi S., Faé P., Hartmann G. et al. Fatal outcome of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination // Nervenarzt. – 2011. – V. 82 (4). – P. 506–508.
370. Korenberg E.I., Horáková M., Kovalevsky J.V. et al. Probability models of the rate of infection with tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks // Folia Parasitol. – 1992. – Vol. 39. – P. 85–92.
371. Krbková L., Stroblová H., Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic) // Eur. J. Pediatr. – 2015. – V. 174 (4). – P. 449–58. doi: 10.1007/s00431-014-2401-8.
372. Kříž B., Benes C., Danielova V. et al. Socio-economic conditions and other anthropogenic factors influencing tick-borne encephalitis incidence in the Czech Republic // Int. J. Med. Microbiol. – 2004. – V. 293 (Suppl. 37). – P. 63–68.
373. Kříž B., Maly M., Benes C. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Czech Republic 1970-2008 // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2012. – V. 12 (11). – P. 994–999.
374. Kříž B., Daniel M., Benes C. et al. The role of game (wild boar and roe deer) in the spread of tick-borne encephalitis in the Czech Republic // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2014. – V. 14(11). – P. 801–7. doi: 10.1089/vbz.2013.1569.

375. Kříž B., Kott I., Daniel M. et al. Impact of climate changes on the incidence of tick-borne encephalitis in the Czech Republic in 1982-2011 // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2015. – V. 64 (1). – P. 24–32.
376. Labuda M., Eleckova E., Lickova M. et al. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – 291. – P. 43–47. doi:10.1016/S1438-4221(02)80008-X.
377. Labuda M., Kozuch O., Zuffova E., et al. A Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission between Ticks Cofeeding on Specific Immune Natural Rodent Hosts // *Virology.* – 1997. – V.235. – P. 138–143.
378. Labuda M., Randolph S.E. Survival strategy of tick-borne encephalitis virus: cellular basis and environmental determinants // *Zentrabl. Bacteriol.* – 1999. – V. 289. – P. 513–524.
379. Lambin E.F., Tran A., Vanwambeke S.O. et al. Pathogenic landscapes: interactions between land, people, disease vectors and their animal hosts // *Int. J. Health. Geogr.* – 2010. – V. 9 (54). (published online)
380. Leblond A, Sandoz A, Lefebvre G. et al. Remote sensing based identification of environmental risk factors associated with West Nile disease in horses in Camargue, France // *Prev. Vet. Med.* – 2007. – V. 79 (1). – P. 20–31.
381. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. et al. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East // *Virology.* – 2013. – V. 443 (1). –P. 89–98. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.029.
382. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G. et al. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection // *Virus Res.* – 2014. – N 189C. – P. 34-42. doi: 10.1016/j.virusres.2014.04.004.
383. Leschnik M.W., Kirtz G.C., Thalhammer J.G. Tick-borne encephalitis (TBE) in dogs // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291. – P. 66–69. doi: 10.1016/S1438-4221(02)80014-5.
384. Lian M., Warner R.D., Alexander J.L. et al. Using geographic information systems and spatial and space-time scan statistics for a population-based risk analysis of the 2002 eq-

- uine West Nile epidemic in six contiguous regions of Texas // *Int. J. Health Geogr.* – 2007. – V. 6(1). – P. 42.
385. Linard C., Lamarque P., Heyman P. et al. Determinants of the geographic distribution of Puumala virus and Lyme borreliosis infections in Belgium // *Int. J. Health Geogr.* – 2007. – V. 26. – P. 15.
386. Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L. et al. Factors Determining Immunological Response to Vaccination against Tick-Borne Encephalitis Virus in Older Individuals // *PLoS One.* – 2014. – V. 9 (6): e100860. doi: 10.1371/journal.pone.0100860.
387. Lindhe K.E., Meldgaard D.S., Jensen P.M. et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in dogs from Denmark // *Acta Vet. Scand.* – 2009. – Dec 29. – P. 51–56. doi: 10.1186/1751-0147-51-56.
388. Lindquist L., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis // *Lancet.* – 2008. – V. 371 (9627). – P. 1861–71. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
389. Mackenzie J.M., Jones M.K., Young P.R. Immunolocalization of the dengue virus replication cycle that affect neuropathogenesis // *Virus Research.* – 2005. – Vol. 111. – P. 161–174.
390. Mandl C.W., Guirakhoo F., Holsmann H. et al. Antigenic structure of the flavivirus envelope protein E at the molecular level, using tick-borne encephalitis virus as model // *J. Virol.* – 1989. – Vol.63. – P. 564–571.
391. Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz Ch. Sequence of structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // *Virology.* – 1988. – Vol.166. – P. 197–205.
392. Matiesen L.R., Feinstone S.M., Wong D.C. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis A antigen in stool and antibody to hepatitis A antigen in sera: comparison with solid-phase radioimmunoassay, immune electron microscopy and immune adherence hemagglutination assay // *J. Clin. Microbiol.* – 1978. – Vol. 7, N 2. – P. 184–193.
393. McMinn P.S., Marshall I.D., Dalgarno L. Neurovirulence and neuroinvasiveness of Murray Valley encephalitis virus mutants selected by passage in monkey kidney cell line // *J. Gen. Virol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 865–872.

394. McCullough R.C. The standardization of a spot-test ELISA for the rapid screening of sera and hybridoma cell products. I. The determination of the optimum buttermilk system // *J. Biol. Standard.* – 1984. – Vol. 12, N 1. – P. 67–74.
395. Medlock J.M., Hansford K.M., Bormane A. et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe // *Parasit. Vectors.* – 2013. – N 6. – P. 1. doi: 10.1186/1756-3305-6-1.
396. Mickienė A., Pakalnienė J., Nordgren J. et al. Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population // *PLoS One.* – 2014. – V. 9 (9): e106798. doi: 10.1371/journal.pone.0106798.
397. Mihalca A. D., Sándor A.D. The role of rodents in the ecology of *Ixodes ricinus* and associated pathogens in Central and Eastern Europe // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2013. – V. 1. – N 3. – P. 56.
398. Mills J.N., Gage K.L., Khan A S. Potential Influence of Climate Change on Vector-Borne and Zoonotic Diseases: A Review and Proposed Research Plan // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – V. 118. – P. 1507–1514. doi: 10.1289/ehp.0901389.
399. Moshkin M.P., Novikov E.A., Tkachev S.E. et al. Epidemiology of a tick-borne viral infection: theoretical insights and practical implications for public health // *Bioessays.* – 2009. – V. 31 (6). – P. 620–8.
400. Nuttall P., Labuda M. Tick-Borne Encephalitis // *In* Goodman J., Dennis D., Sonenshine D., *Tick-Borne Diseases of Humans.* ASM Press, Washington, DC. – 2005. – P. 150-163. doi: 10.1128/9781555816490.ch9.
401. Ostfeld R.S. Biodiversity loss and the rise of zoonotic pathogens // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – V. 15, Suppl. 1. – P. 40–43.
402. Ostfeld R. S., Keesing F. The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases // *Can. J. Zool.* – 2000. – V. 78. – P. 2061–2078.
403. Paillard L., Jones K.L., Evans A.L. et al. Serological signature of tick-borne pathogens in Scandinavian brown bears over two decades // *Parasit. Vectors.* – 2015. – V. 8. – P. 398. doi: 10.1186/s13071-015-0967-2.

404. Palo RT. Tick-borne encephalitis transmission risk: its dependence on host population dynamics and climate effects // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2014 – V. 14 (5). – P. 346–52. doi: 10.1089/vbz.2013.1386.
405. Parkinson A.J., Evengard B., Semenza J.C. et al. Climate change and infectious diseases in the Arctic: establishment of a circumpolar working group // *Int. J. Circumpolar. Health.* – 2014. – V. 73. – P. 25163. doi: 10.3402/ijch.v73.25163.
406. Paulke-Korinek M., Kundi M., Laaber B. et al. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination // *Vaccine.* – 2013. – V. 31 (9). – P. 1293–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.075.
407. Pazdiora P., Štruncová V., Švecová M. Tick-borne encephalitis in children and adolescents in the Czech Republic between 1960 and 2007 // *World J. Pediatr.* – 2012. – V. 8 (4). – P. 363–366.
408. Peterson AT. Biogeography of diseases: a framework for analysis. // *Naturwissenschaften.* – 2008. – V. 95 (6). – P. 483–491.
409. Petri E., Gniel D., Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management // *Travel Medicine and Infectious Disease.* – 2010 – N 8, 233e245.
410. Poponnikova T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia // *International Journal of Medical Microbiology.* – 2006. – V. 296 (S. 1). – P. 59–62.
411. Randolph S.E. Ticks and tick-borne disease systems in space and from space // *Adv. Parasitol.* – 2000. – V. 47. – P. 217–243.
412. Randolph S.E. The shifting landscape of tick-borne zoonoses. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* – 2001. – V. 356. – P. 1045–1056.
413. Randolph S.E. Tick-borne encephalitis virus, ticks and humans: short-term and long-term dynamics // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – V. 21 (5). – P. 462–467.
414. Randolph S.E., Gern L., Nuttall P.A. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission // *Parasitology Today.* – 1996. – N 12. – P. 472–479. doi: 10.1016/S0169-4758(96)10072-7.

415. Randolph SE, Šumilo D. Tick-borne encephalitis in Europe: dynamics of changing risk // In: Emerging pests and vector-borne diseases in Europe / Takken W., Knols B.G.J., editor. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2007.
416. Ratmanov P., Mediannikov O., Raoult D. Vectorborne diseases in West Africa: geographic distribution and geospatial characteristics // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2013. – V. 107(5). – P. 273–84. doi: 10.1093/trstmh/trt020.
417. Randolph S.E.; EDEN-TBD sub-project team (15 collaborators). Human activities predominate in determining changing incidence of tick-borne encephalitis in Europe // Euro Surveill. – 2010. – V. 15 (27). – P. 24–31.
418. Remoli M.E., Marchi A., Fortuna C., et al. Anti-tick-borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination // Pathog. Dis. – 2015. – V. 73(2). – P. 1–3. doi: 10.1093/femspd/ftu002.
419. Rentier-Delrue F., Young N. Genomic divergence among Sindbis virus strains // Virology. – 1980. – V. 106. – P. 59–70.
420. Rey F.A., Heinz F.X., Mandl C.W. et al. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2Å resolution // Nature. – 1995. – Vol. 375. – P. 291–298.
421. Rezza G., Farchi F., Pezzotti P. et al. TBE Virology Group. Tick-borne encephalitis in north-east Italy: a 14-year retrospective study, January 2000 to December 2013 // Euro Surveill. – 2015. – V. 20 (40). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.40.30034.
422. Rizolli A., Hauffe H.C., Tagliapietra V. et al. Forest structure and roe deer abundance predict tick-borne encephalitis risk in Italy // PLoS One. – 2009. – V. 4 (2): e4336.
423. Rizzoli A., Silaghi C., Obiegala A. et al. *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health // Front Public Health. – 2014. – N 2. – P. 251. doi: 10.3389/fpubh.2014.00251.
424. Roelandt S., Suin V., Riocreux F. et al. Autochthonous tick-borne encephalitis virus-seropositive cattle in Belgium: a risk-based targeted serological survey // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2014. – V. 14 (9). – P. 640–7. doi: 10.1089/vbz.2014.1576.
425. Romanova L. Iu., Gmyl A.P., Dzhivanian T. I., et al. Microevolution of tick-borne encephalitis virus in course of host alternation // Virology. – 2007. – V. 362. – P. 75–84.

426. Rosá R., Pugliese A. Effects of population dynamics and host densities on the persistence of tick-borne infections // *Mathematical Biosciences*. – 2007. – V. 208 (1). – P. 216–240.
427. Rostasy K. Tick-borne encephalitis in children // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2012. – V. 162 (11-12). – P. 244-247. doi: 10.1007/s 10354-012-0101-4.
428. Ruzek D., Stastna H., Kopecky J., Golovljova I. et al. Rapid styping of tick-borne encephalitis virus isolates using multiplex RT-PCR // *Journal of Virological Methods*. – 2007. – V. 144. – P. 133–137.
429. Schmidt K.A., Ostfeld R.S. Biodiversity and the Dilution Effect in Disease Ecology // *Ecology*. – 2001. – V. 82 (3). – P. 609–619.
430. Šmit R., Postma M.J. Review of tick-borne encephalitis and vaccines: clinical and economical aspects // *Expert Rev. Vaccines*. – 2015. – V. 14 (5). – P. 737–47. doi: 10.1586/14760584.2015.985661.
431. Stefanoff P., Rosinska M., Samuels S. et al. A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland // *PLoS One*. – 2012. – V. 7 (9): e45511.
432. Stefanoff P., Zielicka-Hardy A., Hlebowicz M. et al. TBE enhanced surveillance working group. New endemic foci of tick-borne encephalitis (TBE) identified in districts where testing for TBE was not available before 2009 in Poland // *Parasit. Vectors*. – 2013. – V. 6 (1). –P. 80.
433. Stiasny K., Aberle J.H., Keller M. et al. Age Affects Quantity but Not Quality of Antibody Responses after Vaccination with an Inactivated Flavivirus Vaccine against Tick-Borne Encephalitis // *PLoS One*. – 2012. – V. 7(3): e34145. doi:10.1371/journal.pone.0034145.
434. Šumilo D., Asokliene L., Bormane A. et al. Climate Change Cannot Explain the Up-surge of Tick-Borne Encephalitis in the Baltics // *PLoS One*. – 2007. – V. 2 (6): e500. doi:10.1371/journal.pone.0000500.
435. Šumilo D., Asokliene L., Avsic-Zupanc T. et al. Behavioural responses to perceived risk of tick-borne encephalitis: Vaccination and avoidance in the Baltics and Slovenia // *Vaccine*. – 2008. – V. 26. – P. 2580–2588.

436. Sundin M., Hansson M.E., Engman M.L. et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in the endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – V. 171(2). – P. 347–352.
437. Süss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007 // *Eurosurveillance.* – 2008. – V.13, issue 26.
438. Süss J., Schrader Ch., Abel U., Bormane A. et al. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000) // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, Suppl. 33. – P. 34–42.
439. Suzuki K., Pereira J.A., López R. et al. Descriptive spatial and spatio-temporal analysis of the 2000-2005 canine rabies endemic in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia // *Acta Trop.* – 2007. V. 103(3). – P. 157–62.
440. Tamura K., Peterson D., Peterson N. et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods // *Mol. Biol. and Evol.* – 2011. – V. 28 – P. 2731–2739.
441. Tanaka M., Aira Y., Igarashi A. Comparative nucleotide and amino acid sequences of five Japanese virus strains isolated in Japan and China // *Trop. Med.* – 1991. – V. 33. – P. 15–21.
442. Tanaka M., Haishi S., Aira Y. et al. Homology among eleven Flavivirus by comparative nucleotide sequence of genomic RNAs and deduced amino acid sequences of viral proteins // *Trop. Med.* – 1991. – V. 33 (1, 2). – P. 23–33.
443. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V. et al. The impact of climate change on the expansion of *Ixodes persulcatus* habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia // *Glob. Health Action.* – 2011. – N 4. – P. 8448.
444. Vanwambeke S.O., Šumilo D., Bormane A. et al. Landscape predictors of tick-borne encephalitis in Latvia: land cover, land use, and land ownership // *Vector-borne and Zoonotic Diseases.* – 2010. – V. 10. – P. 497–506. doi: 10.1089/vbz.2009.0116.
445. Virus Taxonomy, 8<sup>th</sup> Reports of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball. – Acad. Press, 2005. – 1162 p.
446. Walder G., Falkensammer B., Heinz F.X. et al. Tick-borne encephalitis in the Tyrol (Austria): Changes in incidence and endemicity 2000–2006 // *International Journal of Medical Microbiology.* – 2008. – V. 298, S.1. – P. 88–93.

447. Walk S.T., Xu G., Stull J.W. et al. Correlation between Tick Density and Pathogen Endemicity, New Hampshire // *Emerging Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 585–587. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
448. Weinberger B., Grubeck-Loebenstien B. Vaccines for the elderly // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – 18, S. 5. – P.100–8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03944.x.
449. Weinberger B., Keller M., Fischer K.H. et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years // *Vaccine*. – 2010. – V. 28 (20). – P. 3511–5. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.024.
450. Wu W., Guo J.Q., Yin Z.H. et al. GIS-based spatial, temporal, and space-time analysis of haemorrhagic fever with renal syndrome // *Epidemiol. Infect.* – 2009 – V. 137 (12). – P. 1766–75.
451. Yoshii K., Mottate K., Omori-Urabe Y., et al. Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Japan // *J. Vet. Med. Sci.* – 2011. – V. 3 (3). – P. 409–12.
452. Ytrehus B., Vainio K., Dudman S.G. et al. Tick-Borne Encephalitis Virus and Louping-Ill Virus May Co-Circulate in Southern Norway // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2013. – V. 13 (10). – P. 762–8. doi: 10.1089/vbz.2012.1023.
453. Zeimes C.B., Olsson G.E., Hjertqvist M. et al. Shaping zoonosis risk: landscape ecology vs. landscape attractiveness for people, the case of tick-borne encephalitis in Sweden // *Parasit. Vectors*. – 2014. – V. 7. – P. 370. doi: 10.1186/1756-3305-7-370.
454. Zeman P., Pazdiora P., Benes C. Spatio-temporal variation of tick-borne encephalitis (TBE) incidence in the Czech Republic: Is the current explanation of the disease's rise satisfactory? // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2010. – N 1. – P. 129–140.
455. Zeman P., Benes C. Spatial distribution of a population at risk: an important factor for understanding the recent rise in tick-borne diseases (Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic) // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2013. – V. 4(6). – P. 522–30. doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.07.003.
456. Zeman P., Benes C. Peri-urbanisation, counter-urbanisation, and an extension of residential exposure to ticks: a clue to the trends in Lyme borreliosis incidence in the Czech Republic? // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2014. – V. 5(6). P. 907–16. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.07.006.
457. Zhang Y., Bi P., Hiller J.E. Climate change and the transmission of vector-borne diseases: a review // *Asia Pac. J. Public Health*. – 2008. – 20 (1). – 64–76.

458. Zöldi V., Juhász A., Nagy C. et al. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008 // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2013 – V. 13(4). – P. 256–265.
459. Zou L., Miller S.N., Schmidtmann E.T. A GIS Tool to Estimate West Nile Virus Risk Based on a Degree-Day Model // *Environ. Monit. Assess.* – 2007. – V. 129 (1-3). – P. 413–20.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

Пример листа базы данных по заболеваемости клещевым энцефалитом в г. Иркутске

id	Возраст	Место работы, должность	Дата укуса	Дата заболевания
2	6	н/о	2.5.1995	13.5.1995
16	4	д/с № 25, мл. группа	26.5.1995	15.6.1995
18	18	ИСХИ, охотовед. ф-т, 1 курс	13.06.- 17.06.1995	16.6.1995
24	19	ИСХИ, 2 курс, охотовед. факультет	03.06.- 10.06.1995,	19.6.1995
26	65	пенсионер	16.6.1995	28.6.1995
67	36	автобаза аэропорта, водитель	29.6.1995	8.7.1995
69	31	зам. нач. отдела, городок № 93	8.5.1995	17.5.1995
77	22	ИСХИ, 4 курс, охот.	05.05.- 08.05.1995	5.7.1995
85	44	поликлиника № 8, стоматолог	17.6.1995	30.6.1995
114	31	не работает	22.7.1995	26.7.1995
120	57	а/к 1258, водитель	2.7.1995	10.7.1995
129	10	н/о	15.6.1995	19.6.1995
61	47	Московщина, "Фортуна-3"	07.06.1996	25.06.1996
82	47	"Фортуна-3", сборщик	07.06.1996	25.06.1996
104	15	не учащийся	26.06.1996	04.07.1996
114	59	не работает	23.06.1996	28.06.1996
119	2	д/с № 150	20.06.1996	20.06.1996
128	8	учащийся	07.07.1996	18.07.1996
21	6	д/с № 125	17.05.1997	24.05.1997
49	5	д/с № 168	13.06.1997	30.06.1997
53	8	учащийся	отрицает	16.07.1997
42	52	пенсионер	10.06.1998	18.06.1998
43	61	пенсионер	08.06.1998	08.06.1998
65	30	не работает	15.06.1998	20.06.1998
94	39	ЧП	26.06.1998	11.07.1998
100	63	пенсионер	30.06.1998	14.07.1998
2	10	учащийся	01.05.1999	05.05.1999
44	55	не работает	02.06.1999	06.06.1999
77	49	Востоксибэлмонтаж. Электромонтажник	09.05.1999	17.06.1999
115	8	учащийся	13.06.1999	25.06.1999
2	19	Совхоз-техникум, студент	23.04.2000	02.05.2000
16	63	пенсионер	01.05.2000	08.05.2000
28	22	не работает	19.05.2000	19.05.2000
55	52	АО "Труд"	22.05.2000	04.06.2000
20	40	не работает	28.05.2001	29.05.2001
67	33	ЧП, водитель	04.06.2002	22.06.2002
12	13	гимназия № 28	04.06.2005	10.06.2005

<b>Дата обращения</b>	<b>Дата госпитализации</b>	<b>Дата постановки DS</b>	<b>Инкубационный период</b>
14.5.95	14.5.95	14.5.95	11,00
16.6.95	16.6.95	16.6.95	20,00
20.6.95	20.6.95	20.6.95	3,00
22.6.95	22.6.95	22.6.95	12,50
2.7.95	2.7.95	2.7.95	12,00
10.7.95	10.7.95	10.7.95	9,00
18.5.95	18.5.95	18.5.95	9,00
13.7.95	13.7.95	13.7.95	8,00
1.7.95	1.7.95	3.7.95	13,00
27.7.95	28.7.95	28.7.95	4,00
10.7.95	8.8.95	8.8.95	8,00
19.6.95	24.6.95	24.6.95	4,00
27.06.96	27.06.96	27.06.96	18,00
27.06.96	27.06.96	27.06.96	18,00
11.07.96	11.07.96	11.07.96	8,00
14.07.96	14.07.96	14.07.96	5,00
15.07.96	15.07.96	15.07.96	0,00
18.07.96	18.07.96	18.07.96	11,00
24.05.97	25.05.97	25.05.97	7,00
30.06.97	01.07.97	01.07.97	17,00
21.07.97	21.07.97	21.07.97	?
21.06.98	21.06.98	30.06.98	8,00
21.06.98	21.06.98	29.06.98	0,00
29.06.98	29.06.98	02.07.98	5,00
12.07.98	12.07.98	21.07.98	16,00
17.07.98	17.07.98	22.07.98	14,00
06.05.99	06.05.99	06.05.99	4,00
06.06.99	06.06.99	06.06.99	4,00
17.06.99	17.06.99	17.06.99	8,00
27.06.99	27.06.99	27.06.99	8,00
03.05.2000	03.05. 2000	03.05. 2000	9,00
11.05. 2000	11.05. 2000	15.05. 2000	7,00
02.06. 2000	02.06. 2000	06.06. 2000	0,00
05.06. 2000	05.06. 2000	27.06. 2000	1,00
11.06.2001	11.06.2001	11.06.2001	1
08.07.2002	08.07.2002	08.07.2002	18
15.06.2005	15.06.2005	15.06.2005	6
23.06.2007	23.06.2007	29.06.2007	21,00

Место заражения	Обстоятельства заражения	Место присасывания	Форма заболевания
п. Усть-Балей	отдых		лихорадочная
с. Горохово, Ирк.р-на	отдых		лихорадочная
д. Московщина	папоротник	множ. укусы	лихорадочная
д. Московщина	папоротник	множ. укусы	лихорадочная
д. Московщина	сбор дикоросов		лихорадочная
с. Урик	отдых		менингеальная
д. Московщина			менингеальная
д. Московщина	папоротник	множ. укусы	лихорадочная
п. Усть-Балей	отдых		менингеальная
п. Усть-Балей	черемша		лихорадочная
р-он Усть-Куды	отдых		лихорадочная
с. Горохово			менингеальная
д. Московщина	папоротник	18 клещей по всему телу	лихорадочная
д. Московщина	сбор трав	множ. укусы	менингеальная
д. Московщина	папоротник	щека	лихорадочная
д. Московщина	папоротник	подмышка	менингеальная
д. Тихонова падь	отдых	голова	лихорадочная
д. Московщина	отдых	голова	лихорадочная
6 км Александровского тр.	отдых	голова	лихорадочная
7 км Александровского тр.	отдых	голова	лихорадочная
с. Парфеновка (Александровский тр-т)			менингеальная
7 км Алекс.тр., сад-во "50 лет победы"	дача, отдых	мол. железа	лихорадочная
д. Ширяева	черемша	пр. плечо	лихорадочная
п. Урик	отдых	спина	лихорадочная
5 км Александровского тр.	дача, отдых	лев. бедро	лихорадочная
д. Московщина	отдых	голова	менингеальная
с. Урик	отдых	голова	лихорадочная
7 км Александровского тр.	папоротник	пах	лихорадочная
с. Урик	отдых	мошонка	лихорадочная
6 км. Александровского тр., "Раздолье"	грудь	менингеальная	
7 км Александровского тр.	дача, отдых	шея	менингеальная
13 км Александровского тр., с-во "В. Дубинино"	отдых	затылок	менингоэнцефалит.
Александровского тр., "Раздолье"	дача, отдых	пр. ключица	менинг., 2-х волн.
д. Московщина	папоротник	лев. предплечье	менингеальная
д. Усть-Куда	отдых	лев. лопат.	лихорадочная
д. Ширяева	дача, отдых	множ. укусы	лихорадочная
3 км Александровского тр.	дача		лихорадочная
д. Тихонова падь	лес	грудь	лихорадочная

Координаты	gr ssh	des_gr_ssh	min ssh	des min ssh	sec ssh	des sec ssh
52°38'4"сш;104°0'4"вд	52	52,6333	38	0,63333		0
52°49'сш;104°2'вд	52	52,8167	49	0,81667		
52°31'сш;104°9'вд	52	52,5167	31	0,51667		
52°31'2"сш;104°9'2"вд	52	52,5169	31	0,51667	1	0,00028
52°31'4"сш;104°9'4"вд	52	52,5172	31	0,51667	2	0,00056
52°28'сш;104°15'вд	52	52,4667	28	0,46667		
52°31'6"сш;104°9'6"вд	52	52,5175	31	0,51667	3	0,00083
52°31'8"сш;104°9'8"вд	52	52,5178	31	0,51667	4	0,00111
52°38'сш;104°0'вд	52	52,6336	38	0,63333	1	0,00028
52°38'2"сш;104°0'2"вд	52	52,6339	38	0,63333	2	0,00056
52°28'сш;104°14'вд	52	52,4667	28	0,46667		
52°49'2"сш;104°2'2"вд	52	52,8169	49	0,81667	1	0,00028
52°31'сш;104°9'вд	52	52,5181	31	0,51667	5	0,00139
52°31'1"сш;104°9'1"вд	52	52,5183	31	0,51667	6	0,00167
51°31'7"сш;104°9'7"вд	51	51,5186	31	0,51667	7	0,00194
51°31'3"сш;104°9'3"вд	51	51,5189	31	0,51667	8	0,00222
52°38'сш;104°9'вд	52	52,6333	38	0,63333		
52°31'5"сш;104°9'5"вд	52	52,5192	31	0,51667	9	0,0025
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3667	22	0,36667		0
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3669	22	0,36667	1	0,00028
52°39'сш;102°22'вд	52	52,65	39	0,65		0
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3672	22	0,36667	2	0,00056
52°34'сш;104°13'вд	52	52,5667	34	0,56667		0
52°28'сш;104°15'вд	52	52,4678	28	0,46667	4	0,00111
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3675	22	0,36667	3	0,00083
52°31'сш;104°9'вд	52	52,5194	31	0,51667	10	0,00278
52°28'сш;104°15'вд	52	52,4669	28	0,46667	1	0,00028
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3678	22	0,36667	4	0,00111
52°28'2"сш;104°15'2"вд	52	52,4672	28	0,46667	2	0,00056
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3681	22	0,36667	5	0,00139
52°22'сш;104°21'вд	52	52,3683	22	0,36667	6	0,00167
52°24'сш;104°11'вд	52	52,4	24	0,4		0
52°22'сш;104°18'вд	52	52,3686	22	0,36667	7	0,00194
52°31'сш;104°9'вд	52	52,5197	31	0,51667	11	0,00306
52°28'сш;104°14'вд	52	52,4669	28	0,46667	1	0,00028
52°34'сш;104°13'вд	52	52,5669	34	0,56667	1	0,00028
52°23'сш;104°20'вд	52	52,3833	23	0,38333		0
52°38'сш;104°9'вд	52	52,6336	38	0,63333	1	0,00028

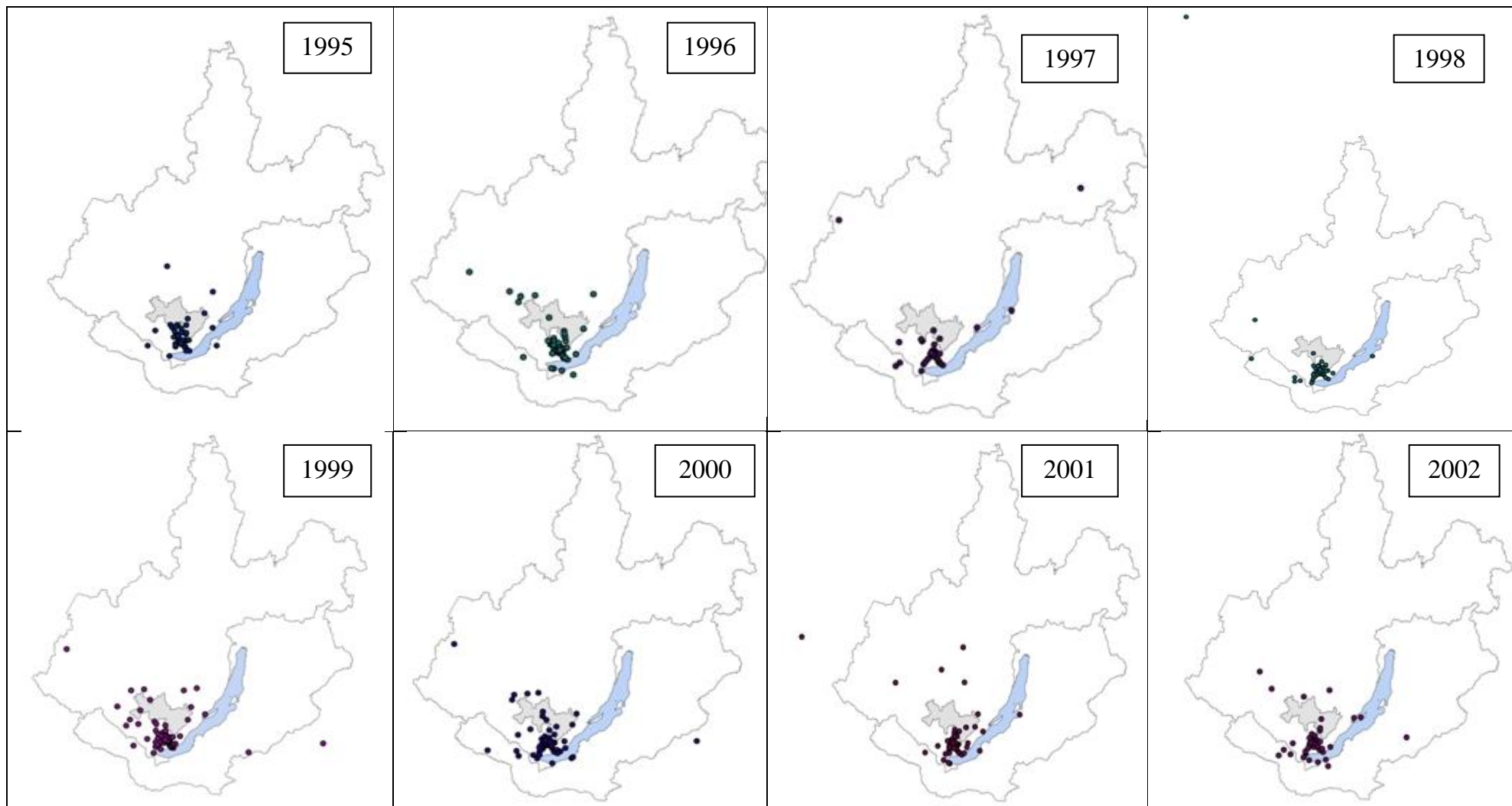
<b>gr vd</b>	<b>des_gr vd</b>	<b>min vd</b>	<b>des min vd</b>	<b>sec vd</b>	<b>des sec vd</b>
104	104	0	0		0
104	104,033	2	0,03333		
104	104,15	9	0,15		
104	104,15	9	0,15	1	0,00028
104	104,151	9	0,15	2	0,00056
104	104,25	15	0,25		
104	104,151	9	0,15	3	0,00083
104	104,151	9	0,15	4	0,00111
104	104	0	0	1	0,00028
104	104,001	0	0	2	0,00056
104	104,233	14	0,23333		
104	104,034	2	0,03333	1	0,00028
104	104,151	9	0,15	5	0,00139
104	104,152	9	0,15	6	0,00167
104	104,152	9	0,15	7	0,00194
104	104,152	9	0,15	8	0,00222
104	104,15	9	0,15		
104	104,153	9	0,15	9	0,0025
104	104,3	18	0,3		0
104	104,3	18	0,3	1	0,00028
102	102,367	22	0,36667		0
104	104,301	18	0,3	2	0,00056
104	104,217	13	0,21667		0
104	104,251	15	0,25	4	0,00111
104	104,301	18	0,3	3	0,00083
104	104,153	9	0,15	10	0,00278
104	104,25	15	0,25	1	0,00028
104	104,301	18	0,3	4	0,00111
104	104,251	15	0,25	2	0,00056
104	104,301	18	0,3	5	0,00139
104	104,352	21	0,35	6	0,00167
102	104,183	11	0,18333		0
104	104,302	18	0,3	7	0,00194
104	104,153	9	0,15	11	0,00306
104	104,234	14	0,23333	1	0,00028
104	104,217	13	0,21667	1	0,00028
104	104,333	20	0,33333		0
104	104,15	9	0,15	1	0,00028

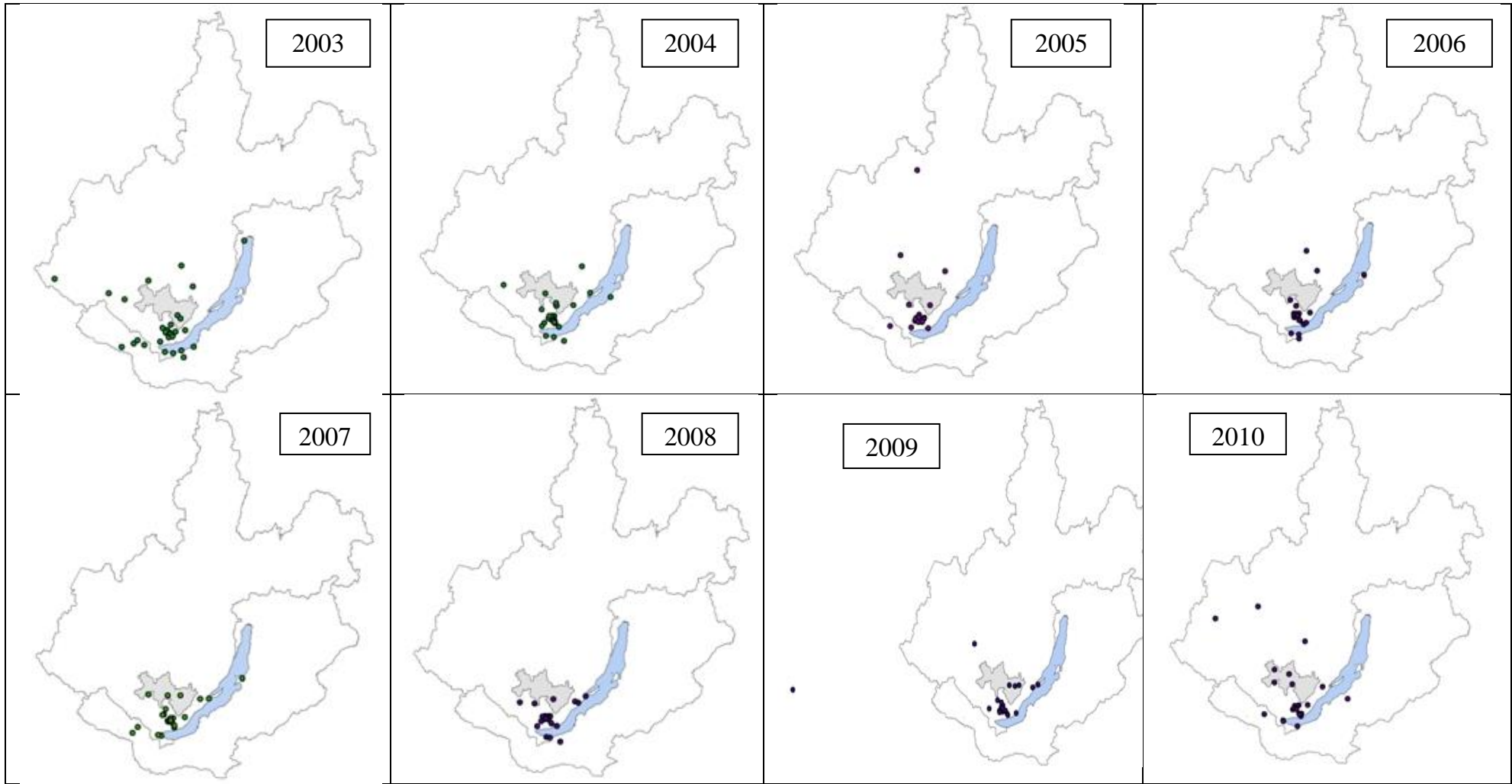
<b>pol</b>	<b>vozs_struk</b>	<b>data_ukusa</b>	<b>data_zab</b>	<b>data_obrashch</b>	<b>god</b>
1	1	2	3	3	1995
2	1	4	6	6	1995
1	3	6	6	6	1995
1	3	5	6	7	1995
1	7	6	7	8	1995
1	5	7	8	8	1995
1	5	5	3	3	1995
1	4	2	8	9	1995
1	6	6	7	8	1995
1	5	10	10	10	1995
1	7	8	8	8	1995
1	2	6	6	6	1995
2	6	5	7	7	1996
1	6	5	7	7	1996
1	3	7	8	9	1996
2	7	7	7	9	1996
2	1	6	6	9	1996
1	2	8	9	9	1996
2	1	6	4	4	1997
2	1	6	7	7	1997
1	2		9	10	1997
2	7	5	6	7	1998
2	7	5	5	7	1998
1	5	6	6	7	1998
1	5	7	9	9	1998
1	7	7	9	9	1998
1	2	2	2	2	1999
1	7	5	5	5	1999
1	6	5	6	6	1999
1	2	6	7	7	1999
1	3	1	2	2	2000
2	7	2	2	3	2000
1	4	3	3	5	2000
1	7	4	5	5	2000
1	6	4	4	6	2001
1	5	5	7	8	2002
1	2	5	5	6	2005
1	4	4	7	7	2007

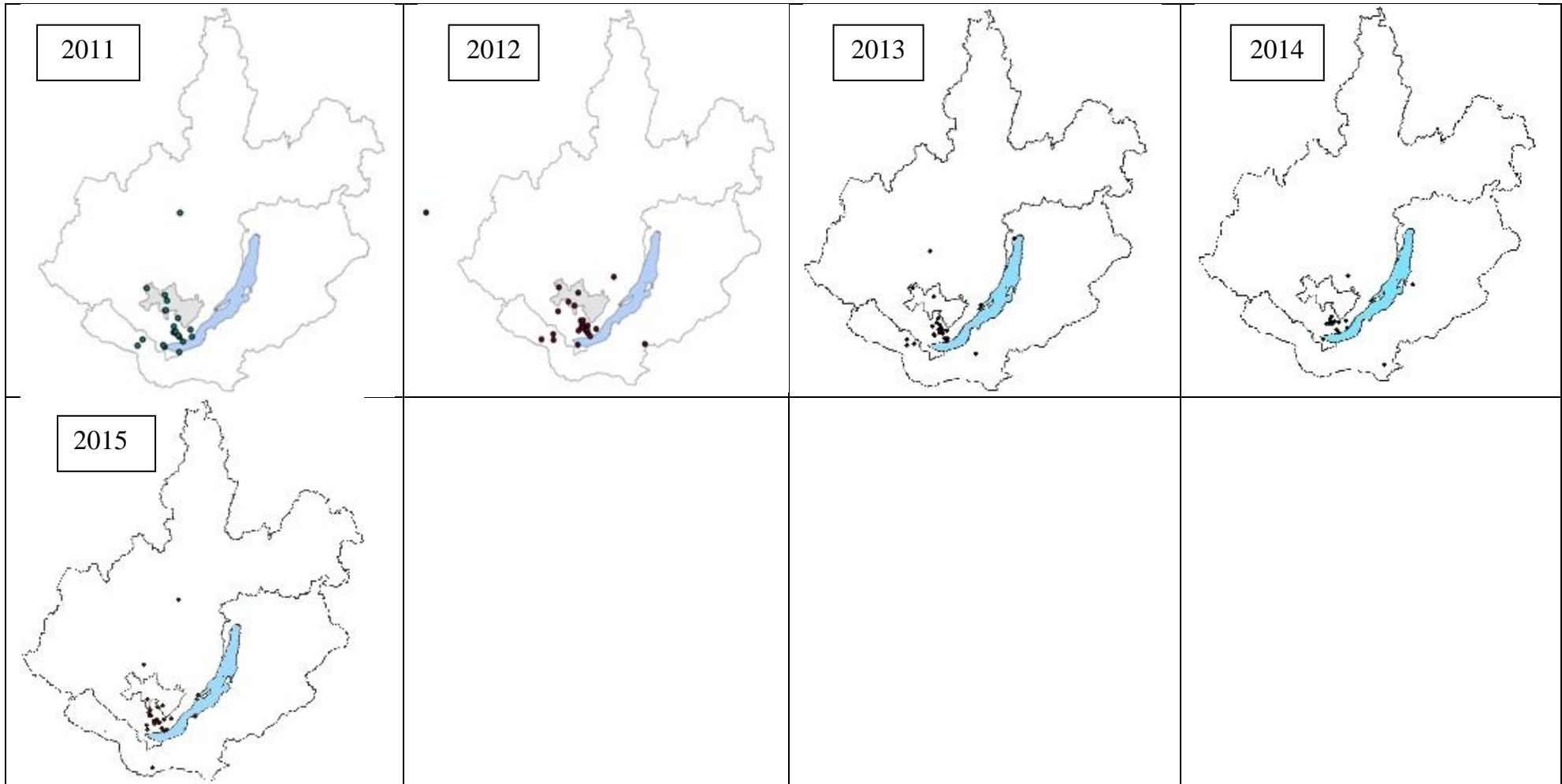
mesto_prisas	klin_forma	obst_zarazh	rod_zan.	Летальн. исходы	Вакцинация
	2	1	6		
	2	1	5		
5	2	3	4		
5	2	3	4		
	2	3	7		
	3	1	1		
	3	0	2		вакцин. Урик б-ца
5	2	3	4		1988-90, 1991-94 (ИСХИ). С 1995 не привит
	3	1	2		
	2	3	8		
	2	1	1		
	3	0	6		
5	2	3	2		
5	3	3	1		
1	2	3	8		
3	3	3	8		
1	2	1	5		
1	2	1	3		
1	2	1	5		
1	2	1	5		
0	3	0	3		
2	2	1	7		
3	2	3	7		
2	2	1	8		
4	2	2	9		
1	3	1	7		
1	2	1	3		
4	2	3	8		
1	2	1	1		
2	3	0	3		
1	3	2	4		
1	4	1	7	умерла	нет
2	3	2	8		нет
3	2	3	0		нет
2	2	1	8		
5	2	2	1		

Приложение 2

Пространственное распределение инцидентности КЭ в 1995-2015 гг.

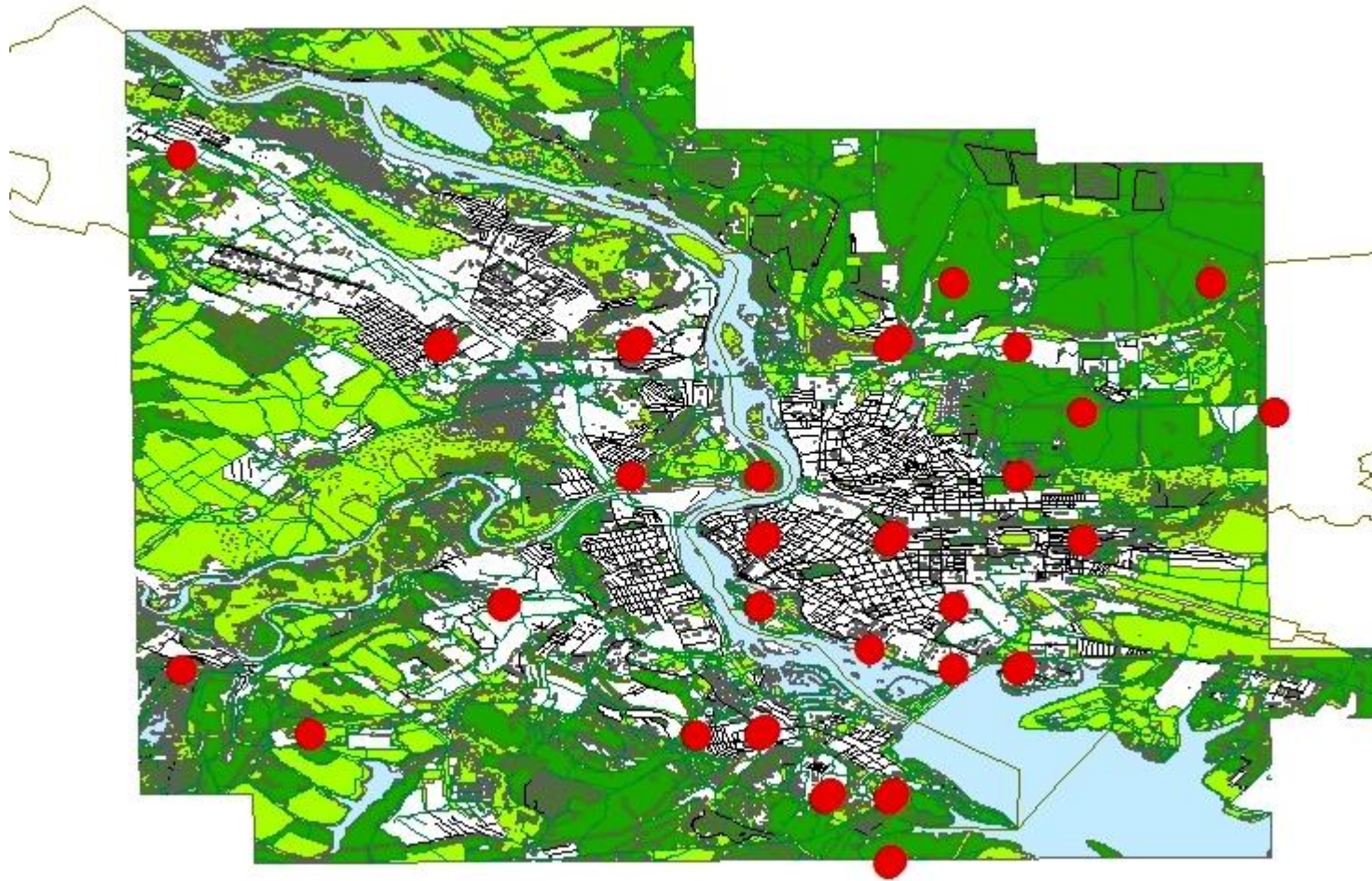


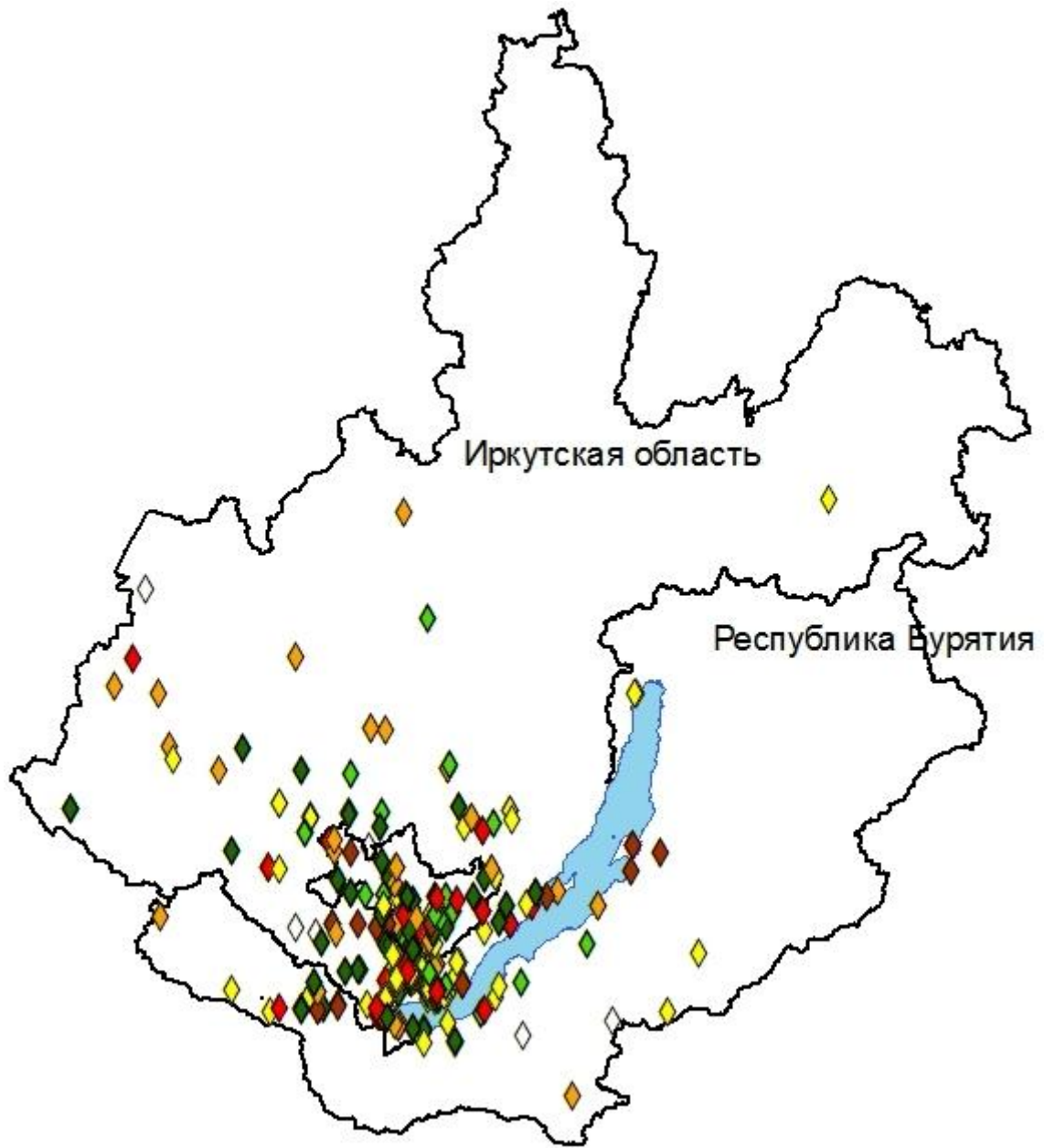




### Приложение 3

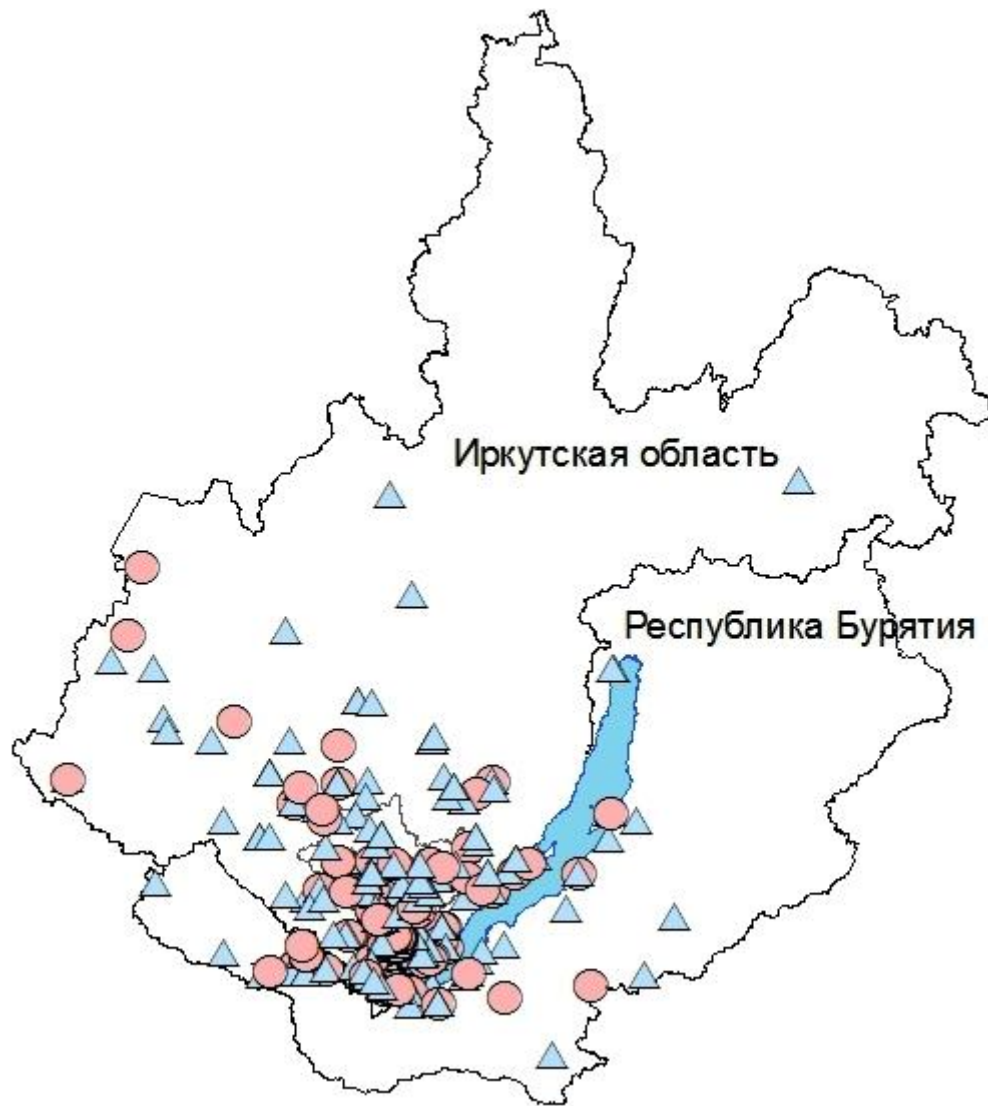
Места нападения клещей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита (красные кружки)  
на территории г. Иркутска





Приложение 4. Сезонность присасывания клещей, инфицированных КЭ на разных территориях. Цветами обозначено:

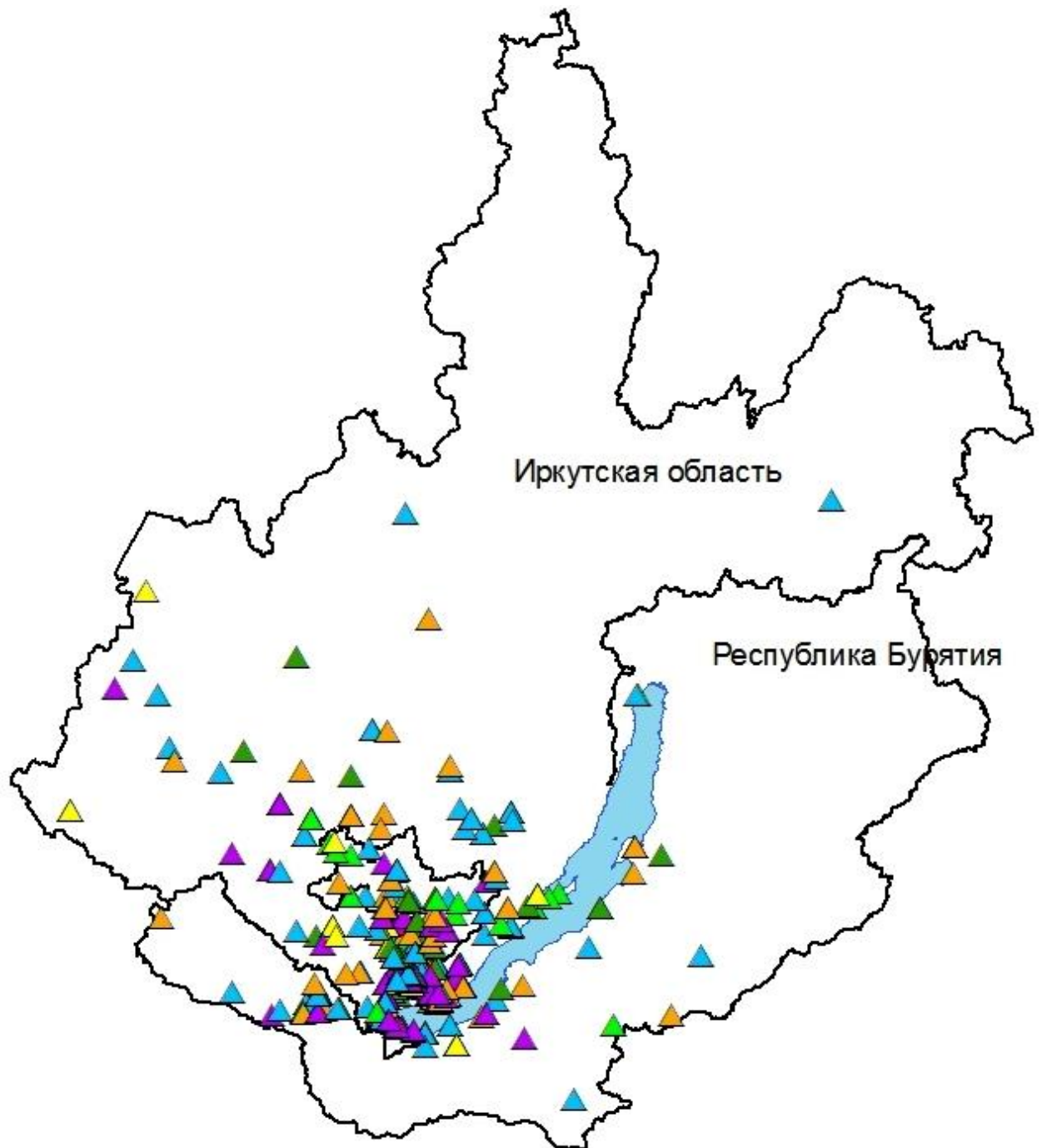
◇	Апрель
◇	1.05-20.05
◇	21.05-10.06
◇	11.06-30.06
◇	10.07-20.07
◇	21.07-10.08
◇	11.08-10.09










Приложение 5. Гендерное распределение инфицируемости клещевым энцефалитом жителей Иркутска по территориям. Обозначения:

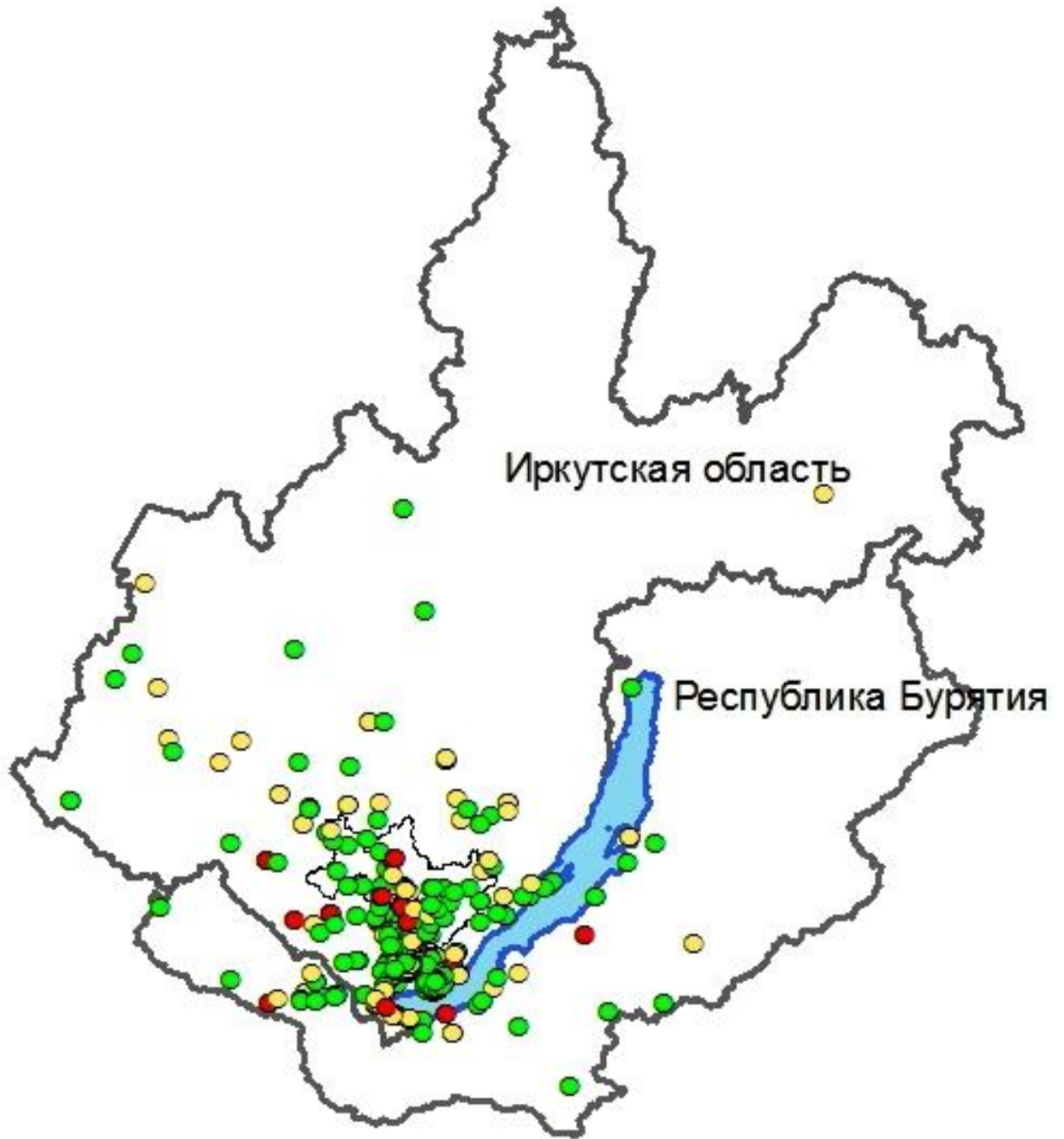
△ мужчины,

● женщины



Приложение 6. Распределение по территориям больных КЭ разного возраста.  
Обозначение возрастных групп:

-  0-6 лет
-  7-14 лет
-  15-19 лет
-  20-29 лет
-  30-39 лет
-  40-49 лет
-  50 лет и старше



Приложение 7. Распространение клинических форм клещевого энцефалита.  
Обозначения: зеленый цвет – лихорадочная, желтый – менингеальная,  
красный – очаговые.