

Клещевой энцефалит: этиология, эпидемиология и проблемы профилактики в начале XXI века

В. И. Злобин

ГУ НИИ вирусологии имени Д. И. Ивановского РАМН, г. Москва

Клещевой энцефалит (КЭ), как известно, открыт отечественными учеными, которые внесли огромный вклад в изучение всех аспектов проблемы, разработку и внедрение эффективных методов диагностики, профилактики и лечения этого тяжелого вирусного природно-очагового заболевания. Со времени открытия произошли существенные изменения в эпидемиологии болезни, обусловленные влиянием многочисленных природных и социальных факторов на уровень, структуру и тяжесть заболеваемости, географическое распространение и функционирование природных и антропоургических очагов. Это заставляет современных специалистов по-новому взглянуть на складывающуюся эпидемиологическую ситуацию, выявить и охарактеризовать новые тенденции, оценить эффективность традиционно применявшихся методов и средств борьбы, наметить адекватные пути для достижения радикального снижения заболеваемости на территории России. Не вызывает никаких сомнений, что сделать это можно только, основываясь на фундаментальных трудах корифеев, аккумулируя бесценный опыт предшественников, накопивших огромные научные знания и разработавших базовые принципы, на которых стоит профилактика инфекций, в данном случае — профилактика КЭ. Эпопея, связанная с открытием КЭ — замечательный образец безукоризненного подхода к решению крупной научной задачи с одной стороны, а с другой — вдохновляющий пример служения врачебному долгу и преданности науке.

Открытие клещевого энцефалита

В 30-х годах XX века на Дальнем Востоке России, преимущественно среди работников лесоразработок и военнослужащих, стали регистрироваться тяжелые паралитические заболевания с высоким уровнем летальности. Высказывались предположения, что заболевание имеет вирусную природу и передается, подобно японскому энцефалиту, комарами. Для

изучения заболевания из Москвы на Дальний Восток в 1937 году была направлена большая экспедиция под руководством заведующего первой в нашей стране медицинской вирусологической лабораторией профессора Льва Александровича Зильбера, состоящая из специалистов — вирусологов, эпидемиологов, паразитологов, патологов. В состав экспедиций вошли также местные врачи, наблюдавшие случаи заболеваний среди людей. Экспедиция разделилась на два отряда — северный и южный, один из которых базировался в таежном поселке Обор Хабаровского края, а другой — во Владивостоке. В течение весенне-летнего сезона были достигнуты решающие успехи в изучении болезни: доказана вирусная этиология и изолированы первые культуры возбудителя — вируса клещевого энцефалита, установлена роль переносчика — таежного клеща *Ixodes persulcatus*, показано, что циркуляция вируса происходит в природных очагах, где в круговорот возбудителя вовлечены дикие позвоночные животные и клещи, описаны клиническая картина заболевания и патологические изменения в органах и тканях людей, доказана эффективность серотерапии для лечения больных. С убедительностью показано, что открыто новое тяжелое нейровирусное заболевание, возникающее у человека в результате укуса инфицированного клеща [9, 25]. Установлена сезонность болезни с мая по июль месяцы, что связано с активностью иксодовых клещей. В 1938 и 1939 годах в ходе экспедиционных работ, руководимых академиком Е. Н. Павловским, А. А. Смородинцевым (группа вирусологов), И. И. Рогозиным детализировались, уточнялись, углублялись различные вопросы эпидемиологии, клиники и патогенеза заболевания, отработывались методы специфической и неспецифической профилактики.

Экспедиции 1937–1939 годов, приведшие к открытию КЭ, характеризовались исключительной самоотверженностью участников. С целью получения доказательств вирусной этиологии и роли членистоногих переносчиков уче-

ные проводили эксперименты на себе. В тяжелых условиях дальневосточной тайги, без элементарных бытовых удобств, в лабораториях и больницах, размещенных в деревянных бараках, при дефиците оборудования, материалов, лекарств проводились вирусологические, эпидемиологические, экологические, клинические исследования, лечение пациентов. Трое сотрудников, заразившись вирусом клещевого энцефалита, погибли. Еще несколько ученых перенесли инфекцию в тяжелой форме и остались инвалидами. После блестящего завершения первой экспедиции ее руководитель и первооткрыватель вируса КЭ профессор Л. А. Зильбер и двое его сотрудников были ложно обвинены в распространении японского энцефалита среди людей и подвергнуты репрессиям. В дальнейшем профессор Зильбер был реабилитирован, и его выдающаяся роль в открытии КЭ получила всеобщее признание. Участники этих экспедиций А. А. Смородинцев, Е. Н. Левкович, М. П. Чумаков, В. Д. Соловьев, А. К. Шубладзе, А. Г. Панов, А. Н. Шаповал впоследствии стали крупными отечественными вирусологами и клиницистами.

Вскоре природные очаги болезни были обнаружены на Урале, в Сибири, в Центральной Азии (Казахстан, Киргизия), в европейской части России и бывших советских республиках (Латвия, Литва, Эстония, Белоруссия, Украина) [39, 40]. В Европе (*Neunkirchen, Austria*) в 1931 году Шнейдер описал случай «*meningitis serosa epidemica*», который, как было показано позже [59] фактически был случаем КЭ. Переносчиком вируса в европейских очагах был установлен лесной клещ *Ixodes ricinus*, клиника заболевания отличалась меньшей тяжестью и низкой летальностью. Кроме того, было показано существование алиментарного пути заражения человека — через зараженное сырое молоко коз.

В литературе можно встретить несколько вариантов названия для дальневосточного клещевого энцефалита, в том числе, «русский весенне-летний энцефалит», «дальневосточный клещевой энцефалит», «клещевой энцефалит», а для его европейского варианта — «западный клещевой энцефалит», «центрально-европейский клещевой энцефалит», «клещевая молочная лихорадка», «клещевой двухволновый менингоэнцефалит». В современной литературе закрепилось название «клещевой энцефалит» для заболеваний, возникающих как на территории Азии, так и Европы.

Открытие КЭ послужило мощным стимулом для развития отечественной вирусологии, оказало решающее влияние на создание академиком Е. Н. Павловским учения о природной очаговости болезней.

Этиология клещевого энцефалита

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) входит в семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus*. В соответствии с современной классификацией [52] в род *Flavivirus* входят:

1. Вирусы, переносимые клещами

Группа переносимых клещами вирусов млекопитающих:

Вирус Гаджет Галли

Вирус Кадам

Вирус киассанурской лесной болезни (КЛБ)

Вирус Лангат (ЛАН)

Вирус Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ)

Вирус Повассан (ПОВ)

Вирус Ройал Фарм

Вирус Карши

Вирус клещевого энцефалита (КЭ)

Европейский подтип

Дальневосточный подтип

Сибирский подтип

Вирус шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО)

Ирландский подтип

Британский подтип

Испанский подтип

Турецкий подтип

Группа переносимых клещами вирусов морских птиц:

Вирус Мебан

Вирус Сумарез Риф

Вирус Тюлений

2. Вирусы, переносимые комарами

(6 групп, 38 вирусов)

3. Вирусы, для которых переносчик не известен

(3 группы, 16 вирусов)

Подобно другим флавивирусам, вирионы вируса КЭ представляют собой сферические частицы с кубическим типом симметрии. Размер вириона $52 \pm 1,6$ nm [28, 51]. Вирионы содержат центрально расположенный нуклеокапсид (25–30 nm) и окружающую его суперкапсидную липопротеиновую оболочку. Последняя состоит из гликофосфолипидов и вирусспецифического гликопротеина.

Установлено, что флавивирусы имеют три структурных полипептида. На поверхности вирионов имеются кольцевые структуры диаметром 7 nm с центральным отверстием около 2–3 nm [69]. Согласно другим данным [53] обнаружены выступы длиной 5–10 nm с концевыми утолщениями диаметром 2 nm. По мнению авторов, эти структуры представлены белком

оболочки Е вируса. В состав нуклеокапсида входят однонитчатая геномная РНК и второй структурный белок вируса — белок нуклеокапсида С. Локализация третьего структурного белка флавивируса М установлена в области внутренней мембраны суперкапсидной оболочки. Вирионы обладают кубическим типом симметрии и имеют диаметр $53 \pm 1,6$ нм, плавучая плотность вирионов составляет $1,16\text{--}1,19$ г/см³ в сахарозе и $1,22\text{--}1,23$ г/см³ в хлористом цезии, коэффициент седиментации равен 215 S [28, 51]. На поверхности вирионов располагаются выступы длиной 5–10 нм, которые, по-видимому, представлены эктодоменами Е белка [64]. Липопротеиновая оболочка вириона образована билипидным слоем клеточного происхождения с встроенными в него вирусными белками М и Е. В состав нуклеокапсида входят однонитчатая вирусная РНК и структурный белок С [70]. Для флавивирусов характерно существование двух типов морфологически неразличимых вирионов: зрелые вирионы (внеклеточные) содержат М белок и незрелые (внутриклеточные) — *preM* белок, который имеет дополнительную сигнальную последовательность [66]. При этом показано, что вирионы с *preM* белком не обладают фузионной и инфекционной активностями.

Первичная структура генома вируса КЭ была расшифрована Плетневым и соавт. [32, 62, 63], Mandl *et al.* [56, 57]. Полная длина генома ВКЭ составляет 10 487 нуклеотидов, из которых 130 предшествуют иницирующему AUG-кодону [32]. Затем следует открытая рамка считывания белка, представленная 10 242 основаниями, кодирующая полипротеин-предшественник из 3414 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 380 000 Da, и 115 аминокислотами 3'-нетранслируемой зоны генома. Геном вируса имеет следующий нуклеотидный состав (%): А — 24,28; С — 22,6; G — 31,5; U — 21,1. Наименее встречаемый динуклеотид в геноме ВКЭ — UA. Транслируемый полипротеин-предшественник расщепляется протеолитически в соответствии с механизмом, описанным для других флавивирусов [46, 49, 65]. Гены структурных белков вируса КЭ образуют 5'-концевой кластер, занимающий четвертую часть вирусного генома. Этот концевой участок отличается от всех исследованных 5'-концевых структур геномов флавивирусов по длине и имеет частичное сходство с ними по первичной структуре [43, 44]. Вторичная структура 5'-концевого участка РНК ВКЭ имеет конфигурацию, характерную для этого участка РНК других флавивирусных геномов [44]. Приблизительно около 110 первых нуклеотидов формируют двухцепочечные участки-шпильки за счет комплементарных участков. Петлевые

участки в вершине и в боковой части шпильки наблюдают в структурах всех флавивирусных геномов. Эти участки наиболее вариабельны [32]. Три четверти генома ВКЭ со стороны 3'-концевой части заняты генами неструктурных белков. Нетранслируемая 3'-концевая зона генома составляет 115 нуклеотидов и короче соответствующих зон РНК флавивирусов, переносимых комарами. В нуклеотидной последовательности генома вируса КЭ, как указывалось выше, имеется только одна протяженная открытая рамка считывания белка. Геном состоит из 10 генов, расположенных в следующем порядке:

C-*preM*(M)-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5

В результате репродукции флавивирусов во внеклеточное пространство секретируется четыре вирусспецифических белка: структурные белки С, М и Е, которые идентифицируются в очищенных вирионах и неструктурный белок NS1, который в гликозилированной форме определяется как растворимый комплементсвязывающий антиген [55].

С-капсидный белок — это небольшой белок (12 kDa), имеющий значительный положительный заряд за счет высокого содержания лизина и аргинина (25%), что обусловлено его функциональной ролью в нуклеокапсиде — связыванию с отрицательно заряженной вирусной РНК [32, 65].

М-мембранный белок — это небольшой (молекулярная масса — 8 kDa) белок, который синтезируется в клетке в виде большого гликозилированного предшественника *preM* белка длиной в 168 аминокислот и молекулярной массой 18,3 kDa [32].

В структуре *preM* белка имеется шесть консервативных по положению аминокислотных остатков цистеина, которые, по-видимому, участвуют в образовании третичной боковой структуры [60]. В N-концевой части *preM* белка обнаружены потенциальные сайты гликозилирования, положение которых является консервативным в пределах группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами.

Главным структурным белком вириона считается *оболочечный Е белок*, поскольку именно он отвечает за такие важные биологические функции вируса, как сборка вириона, слияние мембран и рецепторное связывание [47]. Полипептидная цепь белка Е имеет 496 аминокислот и молекулярный вес, равный 53 680 Da. В цепи белка Е присутствуют три потенциальных места гликозилирования (положения 434–436, 641–643 и 753–755 аминокислоты), причем гликозилирование белка происходит только по первому сайту (аминокислоты 434–436).

Гликопротеин Е участвует в различных серологических реакциях, а также стимулирует синтез вируснейтрализующих антител и антигемагглютининов при иммунизации животных. Он содержит штаммоспецифические, подтипоспецифические, типоспецифические и группореактивные антигенные детерминанты. С помощью рентгенструктурного анализа установлена трехмерная структура Е белка [64]. При нейтральной рН белок Е существует как димер, а каждый из мономеров состоит из трех отдельных доменов, которые исполняют различные функции: прикрепление к рецептору, активность при слиянии, участие в конформационных перестройках. Многими авторами было показано, что большинство мутаций, изменяющих патогенные свойства вируса, группируются в пределах трех доменов оболочечного белка Е [42, 45, 48, 58]. Неструктурный белок NS1 — это гликопротеин, функциональное назначение которого все еще остается ясным не до конца. В литературе NS1 белок рассматривается как достаточно сильный иммуноген, способный участвовать в иммунном ответе и обеспечивать защитный эффект при заражении гомологичными флавивирусами [67]. Он обнаруживается в препаратах флавивирусов, не входит в состав вириона и отличается от вирионного антигена, а также медленно седиментирующего гемагглютинина по физико-химическим и серологическим свойствам [66].

Так как вирусы КЭ имеют липопротеиновую оболочку, они чувствительны к действию жирорастворителей — эфиру, хлороформу и детергентам. При обработке ионными детергентами вирусы теряют гемагглютинирующую и инфекционную активность. Обработка неионными детергентами приводит к частичной потере гемагглютинирующей и комплементсвязывающей активности и большей степени инфекционной активности.

Вирус КЭ является высоко патогенным для человека и ряда животных (белые мыши, обезьяны, овцы, козы, поросята) [26].

Экология вируса клещевого энцефалита

В 1937 году Л. А. Зильбер высказал предположение, что переносчиком вируса КЭ являются клещи *Ixodes persulcatus*. Экспериментально обосновали это М. П. Чумаков, обнаруживший переживание вируса в иксодовых клещах и перенос вируса укусом, а также Н. В. Рыжов, выделивший из клещей вирус, близкий по своим свойствам к полученному от людей [10]. В 1938 и 1939 гг. удалось получить многие важные факты, позволившие представить принципиальную схему циркуляции вируса в природе. Было выяснено, что вирус КЭ в природных экосистемах входит в трехчленную

паразитарную систему «возбудитель — клещ — позвоночное животное». Анализ закономерностей сохранения и репродукции вируса КЭ в природе явился основой для создания Е. Н. Павловским концепции природной очаговости болезней [30, 31].

Экологические связи вируса КЭ в процессе циркуляции в природе исключительно многообразны, что определяется, прежде всего, широтой его географического распространения. Ареал вируса КЭ в значительной степени совпадает с видовыми ареалами главных переносчиков *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Соответственно, вирус КЭ встречается на обширнейшей территории от Атлантического до Тихого океанов в разных типах лесных экосистем [2, 18, 20, 22].

Исследования, проведенные в напряженном очаге Западной Сибири [16] показали, что, ядром биоценоза очага, обеспечивающим его существование, является основной хранитель вируса — таежный клещ и прокормители преимагинальных стадий его развития — бурндук, землеройка, рыжая полевка, дрозд, овсянка обыкновенная, лесной конек и др. Дополнительные носители вируса, такие как лесная мышовка, хомяк обыкновенный, белка, мышь лесная, заяц, мышь полевая, узкочерепанная полевка, снегирь, сойка, зяблик усиливают это ядро, создавая большую насыщенность очага вирусом. Случайные члены биоценоза (колонок, горностаи, лось, водная полевка, кедровка, сорока, синица) имеют меньшее значение в поддержании природного очага. Численность этих видов невысока, а некоторые из них сравнительно редко подвергаются нападениям клещей.

Таким образом, в природных очагах вирус циркулирует между клещами и восприимчивыми видами млекопитающих, главным образом из числа мелких грызунов [29]. Взгляды на роль в циркуляции вируса КЭ в природе крупных млекопитающих и птиц, особенно в связи с их миграциями неоднозначны и требуют дальнейших исследований [29, 61].

Позвоночные получают вирус почти исключительно трансмиссивно при питании на них клещей, хотя в редких случаях возможно алиментарное заражение через молоко инфицированных животных, а также респираторное и контактно-нативное заражение фекалиями клещей.

Несомненно, что для вируса КЭ клещи являются как переносчиками, так и резервуарами, особенно при его перезимовке в этих членистоногих

Несмотря на потенциальную возможность инфицирования и реинфицирования, практически во всех фазах развития реальная зара-

женность главных переносчиков в очагах инфекции сравнительно низкая и варьирует от долей до нескольких процентов. Только в отдельных районах Дальнего Востока, Сибири и Урала она достигает 10–15%. В целом инфицированность *I. ricinus* обычно значительно ниже, чем *I. persulcatus*, а для каждого из этих видов наблюдаются значительные различия в зависимости от местоположения очага и конкретных условий циркуляции в них возбудителя. При многолетних наблюдениях над одними и теми же очагами обнаружены значительные годовые различия в зараженности клещей. Например, в таежных лесах Дальнего Востока в разные годы этот показатель варьировал от 3,4 до 9,4%, в Восточной Сибири — от 0,34 до 5,0%.

Экология вируса КЭ в современных условиях в значительной степени испытывает влияние мощного антропогенного пресса на природную среду. Очаги КЭ свойственны такому ландшафту, где исторически сложившиеся биоценозы обеспечивают существование и циркуляцию вируса. По мере освоения естественных лесных и таежных ландшафтов эти очаги затухают и могут вновь возникать тогда, когда сложится новый биоценоз, свойственный культурному ландшафту [8, 24].

За последние 50 лет значительно возросла численность активных клещей в природе. Если в 50–60-х годах XX века численность клещей *I. persulcatus* в таежных ландшафтах Восточной Сибири составляла 5–15 экз./км и лишь в отдельных местах — до 80 экз./км, то с конца 70-х годов в местах сведения тайги — вторичных осиново-березовых лесах она достигает 500–900 экз./км [4].

Пригородные антропогенные очаги играют сейчас ведущую роль в эпидемиологии КЭ. Именно здесь в большинстве случаев происходит инфицирование населения крупных городов вирусом КЭ. Антропогенным очагам свойственны культурный ландшафт, высокая численность клещей и замена диких животных в качестве прокормителей имаго на домашних животных. В этой роли выступают овцы, козы, крупный рогатый скот, собаки, кошки. Преимагинальные стадии иксодовых клещей прокармливаются на мышевидных грызунах, численность которых также возрастает вблизи человеческого жилья, на птицах нижнего яруса леса и отчасти на домашних животных.

Эпидемиология клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит характеризуется строгой сезонностью, определяемой периодом активности клещей — переносчиков инфекции. В очагах, где основным переносчиком является клещ *Ixodes persulcatus*, пик заболеваемости отмечается в мае-июне. Иная картина на-

блюдается в очагах с преобладанием *Ixodes ricinus*: здесь регистрируется два пика заболеваемости — весной и в конце лета — начале осени. В результате изменений различных биотических и абиотических факторов активность очагов колеблется от года к году, в связи с чем число случаев заболеваний КЭ может существенно различаться. Человек является случайным реципиентом вируса КЭ, когда, оказавшись в природном или антропогенном очаге, становится жертвой нападения инфицированного вирусом клеща. Поскольку больной человек не служит источником дальнейшего распространения вируса, он является тупиком инфекции. Это позволяет характеризовать КЭ как трансмиссивный зооноз.

В некоторых случаях заражение происходит при употреблении сырого козьего молока, вызывая семейные вспышки заболевания. Описаны случаи заболеваний в результате раздавливания инфицированных клещей и заноса инфекции в организм через поврежденную кожу, слизистые глаз и ротовой полости.

Восприимчивость к вирусу КЭ у человека высокая, вне зависимости от пола и возраста. Однако соотношение между числом инфицированных лиц (имеющих естественно приобретенные антитела) и лиц с манифестной формой заболевания может достигать в различных регионах от 100:1 до 1 000:1. Авторы отмечают различные факторы, способствующие возникновению заболевания: длительность питания на человеке клеща (может достигать нескольких суток), присасывание нескольких клещей, локализация укуса в области головы и шеи, контакт с переносчиком, имеющим высокую дозу вируса. Есть данные о существовании генетических риск-факторов, определяющих предрасположенность и резистентность к развитию КЭ.

Традиционно наибольшему риску заражения подвержены лица «лесных профессий» — лесники, лесорубы, а также топографы, геологи, строители дорог, трубопроводов, ЛЭП. Представители этих профессий входят в группу риска и подлежат плановой вакцинации. Однако высокому риску заражения подвержены и сельские жители, на которых нападают инфицированные клещи при заготовке дров, охоте, рыбалке, сборе ягод и грибов. В последние годы среди заболевших КЭ доминируют городские жители, посещающие природные и антропогенные очаги с целью туризма, отдыха, работы на садовых участках.

Заболевания КЭ отмечаются во всех возрастных группах, но преобладают среди лиц трудоспособного возраста (20–50 лет).

Иммунитет после перенесенного КЭ стойкий, пожизненный. В клинической практике

встречаются случаи заболеваний у пациентов, ранее иммунизированных вакциной против КЭ. В этих случаях заболевание, как правило, протекает в более легкой форме, чем у невакцинированных лиц.

Беспрецедентный рост заболеваемости КЭ является одной из важнейших особенностей современной эпидемиологической ситуации, которая характеризуется существенными новыми чертами, требующими анализа для разработки адекватной стратегии борьбы с этим заболеванием. Эта закономерность характерна не только для России, где регистрируется большая часть случаев заболеваний (до 10 000 случаев в год), но и для многих европейских стран, где число ежегодно заболевших людей достигает 3 000. В Российской Федерации за последнюю четверть XX века заболеваемость КЭ выросла в 5 раз.

Наиболее выраженный рост заболеваемости КЭ в России отмечен в регионах Урала и Сибири. Так, при уровне заболеваемости КЭ в 1999 году в РФ — 6,8 на 100 тыс. населения, в Удмуртии он составил 53,0, в Пермской области — 32,4, Тюменской области — 35,2, Курганской области — 35,4, Красноярском крае — 52,8, Томской области — 64,2. Восточная Сибирь, где заболеваемость в 80-е годы XX века была в несколько раз ниже, чем в Западной Сибири, в 90-е годы достигла такого же уровня (11). Уровень заболеваемости в дальневосточном регионе не превышал среднероссийского, однако, здесь регистрировали наиболее тяжелый КЭ и отмечали наиболее высокую летальность.

Важной особенностью современной эпидемиологии КЭ является изменение структуры заболеваемости: 70–80% заболевших лиц — это невакцинированные городские жители, посещавшие леса с бытовыми целями или для отдыха. Большой частью заражение людей в настоящее время происходит в антропогенных очагах, возникших в большом количестве в пригородных лесных массивах, из-за бурного развития индивидуального жилищного и дачного строительства. Плохо контролируемое лесопользование ведет к усилению процессов антропогенной трансформации естественных таежных и лесных ландшафтов, разрушая их и создавая во многих случаях благоприятные условия для роста численности клещей в природе. Все более ощутимое влияние на увеличение заболеваемости оказывает нарастающая «автомобилизация» населения, резко повышающая число горожан, выезжающих «на лоно природы» и приводящая к возрастанию контактов людей с клещами. Еще одним новым негативным фактором можно считать проникновение клещей в городские парки и скверы. По

некоторым данным до 10–20% больных заражаются КЭ, не выезжая за пределы городов. Изменение и расширение ареала инфекции, появление новых эндемичных районов отмечено и в Европе, и в Азии.

Развитие работ по молекулярной эпидемиологии КЭ привело к формированию новых представлений о генетическом разнообразии вируса КЭ и географическом распространении различных генетических типов. Расшифровка полных нуклеотидных последовательностей геномов штаммов вируса КЭ — представителей дальневосточного [32, 37] и западного [56, 57] подтипов стимулировала исследования генетической структуры природных вирусных популяций, которые показали существование их выраженной генетической вариабельности [68]. Выяснилось, что в природе существует три основных генотипа вируса КЭ, которые совпадают с антигенными подтипами. На основании определения первичной структуры фрагментов гена вирусного белка Е и экспериментов с генотипспецифическими гибридизационными зондами [12, 13, 14] установлено, что на территории Российской Федерации абсолютно доминирует генотип 3 (более 60%), а не генотип 1, как полагали ранее.

Дальневосточный генотип вируса КЭ (генотип 1) преимущественно циркулирует в регионах российского Дальнего Востока, а также — в Японии на о. Хоккайдо [23, 50]. В Восточной Сибири, как и в Западной Сибири, на Урале и, по-видимому, в европейской части ареала на территории России абсолютно преобладает урало-сибирский генотип (генотип 3) [15]. Западнее, на территории Белоруссии и восточноевропейских стран, в центральной, западной и северной Европе преобладают штаммы западного генотипа (генотипа 2) [1]. Таким образом, каждый из генотипов обладает собственным ареалом, хотя штаммы дальневосточного генотипа встречаются с той или иной частотой и в других регионах, составляя, например, в Восточной Сибири около 10% природной популяции вируса. Описаны редкие изоляции штаммов этого генотипа в Белоруссии и Балтии. В Крыму, в Боснии и Герцеговине выделены штаммы, относящиеся к урало-сибирскому генотипу. В то же время несколько штаммов западного генотипа были выделены на Урале, в Западной и Восточной Сибири. Последнее заслуживает особого внимания в аспекте изучения эволюции вируса и процессов его дивергенции.

При сравнении трех генотипов вируса КЭ закономерно возникает вопрос о степени их различий. Как было показано [15] на нуклеотидном и аминокислотном уровнях, они настолько велики, что сопоставимы с различия-

ми между некоторыми членами группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Влияние этого феномена на эффективность вакцин и диагностикумов, приготовленных из одного из генотипов и используемых на всей эндемичной территории, еще предстоит оценить. Некоторые данные [7, 33] указывают на то, что оно может быть значительным.

Сравнительная характеристика генотипов (подтипов) вируса КЭ чрезвычайно интересна в аспекте различий клинического течения заболевания на территориях преимущественного распространения того или иного генотипа. Имеющиеся данные показывают, что на Дальнем Востоке, где доминирует генотип 1 вируса КЭ, отмечается высокая частота паралитических форм и высокая летальность, достигающая 30% [38]. На западе ареала в зоне распространения генотипа 2 клиника КЭ значительно более благоприятна и отличается преобладанием непаралитических лихорадочных и менингеальных форм, а летальные случаи являются казуистикой [6, 7]. Для ареала генотипа 3 вируса КЭ (Урал, Сибирь, большая часть европейской части России) характерно также доминирование непаралитических форм, а летальность не превышает 3–4% [3, 5].

Анализируя современную эпидемиологическую обстановку по КЭ отметим еще одну новую важнейшую особенность, которая, очевидно, существовала и ранее, но стала ясна в последние 10–15 лет. Речь идет о существовании и широком распространении сочетанных очагов трансмиссивных клещевых инфекций вирусной, риккетсиозной, бактериальной и протозойной природы. Сегодня наиболее хорошо изучены клещевые боррелиозы [19, 20], ареал которых совпадает с КЭ и даже шире его. Основными членистоногими хозяевами боррелий являются те же виды клещей, что и для КЭ — *I. persulcatus* и *I. ricinus*. В ряде случаев клещи могут быть инфицированы тем и другим патогенами, что ведет к возникновению микст-инфекций у человека. В настоящее время в Евразии обнаружена циркуляция различных генов боррелий: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*. Ретроспективный анализ показал, что значительная часть заболеваний (до 30%), которые были диагностированы в 1960-е — 1980-е годы как КЭ, на самом деле являлась клещевым боррелиозом. В последние годы официально регистрируемая заболеваемость клещевыми боррелиозами в России достигла уровня заболеваемости КЭ, что, очевидно, связано с улучшением диагностики и большей осведомленностью врачей об этой инфекции. Клещевой риккетсиоз также расширяет свои границы. Показана широкая циркуляция в России *R. sibirica*, *R. slovaca*, а также обнаружен ряд

новых апатогенных риккетсий [36]. Недавно на территории Российской Федерации в пределах ареала КЭ обнаружены очаги и выявлены большие гранулоцитарные анаплазмозом и моноцитарным эрлихиозом человека [21, 41]. В литературе последних лет есть также указания на возможность возникновения случаев бабезиоза в Сибири [11]. Вместе с тем, несмотря на растущий объем информации о клещевых инфекциях, она все еще крайне не достаточна. Сегодня нет исчерпывающих представлений об ареалах этих инфекций, структуре природных и антропоургических очагов, географическом распространении различных вариантов возбудителей, особенностях клинического течения заболеваний, прежде всего, микст-форм.

Профилактика клещевого энцефалита

Меры специфической и неспецифической профилактики КЭ хорошо разработаны и могут быть весьма эффективными при правильном использовании. Однако имеющиеся возможности не реализуются на практике, и это косвенно способствует осложнению эпидемиологической обстановки. В значительной мере такая ситуация связана с устаревшей стратегией вакцинопрофилактики КЭ, предусматривающей иммунизацию групп повышенного риска, куда входят лица «лесных» профессий, геологи, строители дорог, линий электропередач, трубопроводов и некоторые другие. Не подвергая сомнению, необходимость защиты этих контингентов, важно отметить, что незащищенной остается основная, наиболее многочисленная группа риска, а именно — жители городов, лица, владеющие жилыми домами, дачами в пригородах и активно посещающие очаги инфекции с бытовыми целями, с целью отдыха, туризма и т. п. Не случайно, горожане в настоящее время занимают ведущее место в структуре заболеваемости. Необходимо внедрение массовой вакцинации населения высоко эндемичных территорий, прежде всего, жителей городов. По-видимому, приоритет должен быть отдан владельцам загородных домов и дач, туристам, автолюбителям, студентам и школьникам. Данные, представленные Д. К. Львовым и соавт. в 1960-х годах [27] продемонстрировали возможность эффективного применения инактивированной культуральной вакцины для профилактики КЭ в высоко эндемичных районах. Позитивный опыт в проведении массовой вакцинации против КЭ имеется в Австрии [54]. В Свердловской области на протяжении нескольких лет с успехом ведется работа по внедрению массовой вакцинопрофилактики КЭ [34, 35].

В настоящее время существует четыре коммерческих вакцины против КЭ: две из них

производятся в России, третья — фирмой *Baxter* в Австрии, четвертая — фирмой *Chiron Behring GmbH* в Германии. Российские вакцины приготовлены из инактивированного и очищенного вируса КЭ (дальневосточный подтип), две другие вакцины также являются инактивированными и очищенными, а приготовлены из европейских штаммов вируса КЭ. В ходе массовой вакцинации против КЭ в Свердловской области показано, что все перечисленные вакцины являются высокоиммуногенными, однако формирование иммунной прослойки, превышающей 90%, отмечается только после третьей прививки (первой ревакцинации). В связи с природной генетической вариабельностью вируса КЭ обсуждается вопрос эффективности тех или иных вакцин в различных участках ареала, но достаточных наблюдений для объективных заключений на этот счет пока не накоплено.

В России широкое распространение имеет экстренная профилактика с помощью иммуноглобулина против КЭ, применяемая к лицам, подвергшимся «укусам» клещей. Эффективность этой меры достаточно высока, если она предпринята своевременно (не позже двух-трех дней после нападения клеща). Разработка высокочувствительного иммуноферментного анализа на антиген КЭ и появление коммерческих тест-систем позволило выработать и внедрить в практику новую тактику иммуноглобулинопрофилактики, основанную на предварительном исследовании клеща, снятого с пациента, или крови в первые дни после «укуса» с целью определения необходимости введения препарата тому или иному пострадавшему. Подобная тактика применялась в течение ряда лет в ряде сибирских городов и, по данным [17], показала весьма высокую эффективность и безопасность. Лишь примерно 10% пострадавших нуждались в ведении с профилактической целью иммуноглобулина, что свидетельствует против тактики, применяемой в ряде регионов и направленной на введение препарата всем этим лицам. Для экстренной профилактики КЭ предложены также некоторые препараты, являющиеся индукторами интерферонов (йодантипирин, ридостин, циклоферон). Убедительных данных об их эффективности пока нет.

Литература

1. Адельшин Р. В., Злобин В. И., Беликов С. И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2006. — №2. — С. 27-34.
2. Балашов Ю. С. Иксодовые клещи — паразиты и переносчики инфекций. — СПб, 1998. — 284 с.
3. Борисов В. А., Аитов К. А., Злобин В. И., Малов И. В.

В 1960-х — 1970-х годах ведущим звеном неспецифической профилактики КЭ в России была борьба с переносчиком путем крупномасштабных обработок лесных массивов ДДТ. Практика показала, что этот метод губителен для живой природы, имеет непредсказуемые экологические последствия, в том числе, для человека, дает лишь временный эффект и не должен использоваться. Вместе с тем, разумное применение акарицидных средств необходимо на ограниченных территориях, там, где в течение сезона активности клещей концентрируется большое число людей. Это могут быть оздоровительные учреждения, загородные и дачные поселки, строительные и промышленные площадки. Причем, с позиций экологической безопасности препаратами выбора предпочтительно должны быть относительно нестойкие акарициды, распадающиеся в течение полутора — двух месяцев. Такие препараты разработаны и производятся промышленностью.

В качестве профилактической меры может рассматриваться и комплекс мероприятий, направленных на благоустройство лесопарковых массивов, в том числе, расчистку завалов, организацию пешеходных зон, своевременную уборку мусора и т. п.

Наиболее экономичной и чрезвычайно эффективной является индивидуальная неспецифическая профилактика, которая включает в себя соблюдение определенных правил поведения в очагах инфекции, использование защитной одежды и средств, отпугивающих членистоногих. Некоторые специалисты считают, что активное внедрение индивидуальной неспецифической профилактики имеет большие преимущества, поскольку ведет к защите от всего комплекса клещевых инфекций. Однако практика борьбы с КЭ в разных странах показывает, что этот метод может быть только вспомогательным, а решающая роль принадлежит массовым иммунизационным программам.

Широкая пропаганда медицинских знаний, санитарное просвещение населения, активное использование средств массовой информации могут оказать существенную поддержку делу борьбы с КЭ и другими клещевыми инфекциями.

Клинические особенности и патоморфоз клещевого энцефалита в Иркутской области // Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 9-10 декабря 2003 г. — М., 2003. — С. 41-42.

4. Верхозина М. М., Злобин В. И. Экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири // Вестник сибирской медицины. Томск, 2006. — Том 5, Приложение 1. — С. 28-35.

5. Волкова Л. И., Образцова Р. Г. Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области // Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 9-10 декабря 2003 г. — М., 2003. — С. 31-32.
6. Вотяков В. И., Протас И. И., Жданов В. М. Западный клещевой энцефалит. — Минск: Беларусь, 1978. — 256 с.
7. Вотяков В. И., Злобин В. И., Мишаева Н. П. Клещевые энцефалиты Евразии. — Новосибирск: Наука, 2002. — 438 с.
8. 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 // Бюллетень сибирской медицины. Томск, 2006. — Том 5, Приложение 1. — С. 137-143.
9. Зильбер Л. А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биол. наук. — 1939. — Т. 56. — Вып. 2. — С. 9-37.
10. Зильбер Л. А. К истории изучения дальневосточного энцефалита // Вопр. вирусол. — 1957. — № 6. — С. 323-331.
11. Злобин В. И., Горин О. З. Клещевой энцефалит: Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири. — Новосибирск: Наука, 1996. — 177 с.
12. Злобин В. И., Мамаев Л. В., Джиоев Ю. П., Козлова И. В. Генетические типы вируса клещевого энцефалита // Журн. инфекц. патол. — 1996. — №4. — С. 10-12.
13. Злобин В. И., Демина Т. В., Мамаев Л. В. и др. Анализ генетической варибельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре гена белка оболочки E // Вопр. вирусол. — 2001. — №1. — С. 13-16.
14. Злобин В. И., Борисов В. А., Верхозина М. М., Малов И. В., Холмогорова Г. Н. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. — Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. — 184 с.
15. Злобин В. И., Великов С. И., Джиоев Ю. П., Демина Т. В., Козлова И. В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. — Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. — 272 с.
16. Карпов С. П. Томский очаг КЭ и вопросы его оздоровления // Клещевой энцефалит. — Минск, 1965. — С. 212-221.
17. Козлова И. В., Злобин В. И., Верхозина М. М. и др. Дифференциальная экспресс-диагностика и экстренная специфическая профилактика трансмиссивных клещевых инфекций в городе Иркутске // Бюллетень сибирской медицины. Томск, 2006. — Том 5, Приложение 1. — С. 154-160.
18. Коренберг Э. И. Биохорологическая структура вида (на примере таежного клеща) // — М., 1979. — 171 с.
19. Коренберг Э. И. Болезнь Лайма // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1993. — №1 — С. 48-51.
20. Коренберг Э. И. Иксодовые клещевые боррелиозы как группа заболеваний человека и главные итоги ее изучения в России // Журн. инф. патологии. — Иркутск, 1996. — Т. 3. — №4. — С. 22-24.
21. Коренберг Э. И. Эрлихиозы — новая для России проблема инфекционной патологии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1999. — №4. — С. 10-16.
22. Коренберг Э. И., Ковалевский Ю. В. Районирование ареала клещевого энцефалита // М., 1981. — 148 с.
23. Кулакова Н. В., Великов С. И., Леонова Г. А., Борисевич В. Г. Определение генотипа штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от больных людей с различной степенью тяжести инфекции // Клещевой энцефалит. — Владивосток, 2002. — С. 60-71.
24. Кучерук В. В. Антропогенная трансформация окружающей среды и природно-очаговые болезни // Вестн. АМН СССР. — 1980. — С. 24-32.
25. Левкович Е. Н., Шубладзе А. К., Чумаков М. П., Соловьев В. Д. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита // Архив биол. наук. — 1938. — Т. 52. — вып. 1. — С. 162-183.
26. Левкович Е. И., Погодина В. В., Засухина Г. Д., Карпович Л. Г. Вирусы комплекса клещевого энцефалита // Ленинград, Медицина. — 1967. — 149 с.
27. Львов Д. К., Заклинская В. А., Засухина Г. Д. Иммунологическая эффективность ревакцинации инактивированной культуральной вакциной против клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит и другие арбовирусные инфекции. — Минск, 1962. — С. 213-214.
28. Ляпустин В. П., Свиткин Ю. В., Лашкевич В. А. Синтез вирусспецифических белков в клетках почки эмбриона свиньи, зараженных вирусом клещевого энцефалита // Acta Virol. — 1980. — Т. 24. — С. 305-310.
29. Наумов Р. Л., Гутова В. П., Чунихин С. П. Экспериментальное изучение взаимоотношений позвоночных с вирусом клещевого энцефалита. Сообщ. 1. Крупные и средние млекопитающие // Мед. паразитол. — 1983. — №3. — С. 78-83.
30. Павловский Е. Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР. — 1939ю — №10. — С. 98-108.
31. Павловский Е. Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов // М., Наука. — 1964. — 211 с.
32. Плетнев А. Г., Ямщиков В. Ф., Блинов В. М. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биорг. химия. — 1989. — Т. 15. — №11. — С. 1504-1521.
33. Погодина В. В., Фролова М. П., Ерман Б. А. Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск: Наука, 1986. — 233 с.
34. Романенко В. В., Прохорова О. Г., Струин Н. Л. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Свердловской области в условиях проведения массовой иммунизации населения // Биопрепараты. — 2004. — №2. — С. 61-62.
35. Романенко В. В., Прохорова О. Г., Злобин В. И. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — №3. — С. 24-27.
36. Рудаков Н. В., Шпынов С. Н., Самойленко И. Е. и др. Новые данные о распространении риккетсий и риккетсиозов группы KILL в Евразии // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, дальнего Востока и Крайнего Севера. — Новосибирск, 2002. — С. 148.
37. Сафронов П. Ф., Нетесов С. В., Микрюкова Т. П. и др. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность белков вируса клещевого энцефалита штамма 205 // Молек. генет. микробиол. вирусол. — 1991. — №4. — С. 23-29.
38. Сомова Л. М., Гуляева С. Е., Леонова Г. Н. Патоморфоз клещевого энцефалита в Приморском крае // Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области. Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 9-10 декабря 2003 г. — М., 2003. — С. 39-40.
39. Чумаков М. П. Клещевой весенне-летний энцефалит в европейской части СССР и Западной Сибири // Зоол. Журнал. — 1940. — Т. 19. — №2. — С. 335.
40. Чумаков М. П., Найденова А. Г. Клещ I. ricinus как переносчик клещевого (весенне-летнего) энцефалита // Мед. паразитол. — 1944. Т. 13, №4. — С. 376-379.
41. Шпынов С. Н., Рудаков Н. В., Танкибаев М. А., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление арлий в клещах Ixodes persulcatus на Урале и в азиатской части России // Бюлл. Восточно-Сибирского научного цен-

- ра. — 2002. — №4. — Т. 2. — С. 139-141.
42. Barret A.D.T., Monath T.P., Cropp C.B. et al. Attenuation of wild-type yellow fever virus by passage in HeLa cells // *J. Gen. Virol.* — 1990. — V. 71. — P. 2757-2764.
 43. Brinton M. Replication of flaviviruses // *The Togaviridae and Flaviviridae* / Ed. by S.Schlesinger, M.J.Schlesinger. — N.Y.: Plenum Press, 1986. — P. 327-374.
 44. Brinton M.A., Disposito J.H. Sequence and secondary structure analysis of 5-terminal region of flavivirus genome RNA // *Virology.* — 1988. — Vol. 153. — P. 290-299.
 45. Cao J.X., Ni H., Wills M.R., et al. Passage of Japanese encephalitis virus in HeLa cells result in attenuation of virulence in mice // *J. Gen. Virol.* — 1995. — V. 76 — No 11. — P. 2757-2764.
 46. Castle E. & Wengler G. Nucleotide sequence of the 5'-terminal untranslated part of the genome of the flavivirus West Nile virus // *Arch. Virol.* — 1987. — Vol. 92. — P. 309-313.
 47. Chambers T.J., Hahn C.S., Galler R., Rice C.M. // *Annu. Rev. Microbiol.* — 1990. — Vol. 44. — P. 649-688.
 48. Dunster L.M., Gibson C.A., Stephenson J.R. Attenuation of virulence of flaviviruses following passage on HeLa cells // *J. Gen. Virol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 601-607.
 49. Hahn C.S., Dalrymple J.M., Strauss J.H., Rice C.M. Comparison of the virulent Asibi strain of yellow fever virus with the 17 D vaccine strain derived from it // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. P. 2019-2023.
 50. 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. — P. 3127-3135.
 51. Heinz F., Kunz C. Characterization of tick-borne encephalitis virus and immunogenicity of its surface components in mice // *Acta Virol.* — 1976. — Vol. 21. — P. 308-316.
 52. Heinz F.X., Collet M.S., Puteell R.H. et al. Family Flaviviridae // *Virus Taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Ed. M.H.V. van Regenmortel, C.M.Fauquet, D.H.L.Bishop, E.B.Carstens, M.K.Estes, S.M.Lemon, J.Maniloff, M.A.Mayo, D.J.McGeoch, C.R.Pringle, R.B.Wickner. Academic Press. San Diego, California. — 2000. — P. 858-878.
 53. Kitano T., Suzuki K., Yamaguchi T. Morphological, chemical, and biological characterization of Japanese encephalitis virus virion and its hemagglutinin // *J. Virol.* — 1974. — Vol. 14. — P. 631-639.
 54. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience // *Vaccine.* — 2003. — Vol. 21. — Suppl. 1. — P. 50-55.
 55. Lee J.M., Crooks A.J., Stephenson J.R. The synthesis and maturation of a non-structural extracellular antigen from tick-borne encephalitis virus and its relationship to the intracellular NS1 protein // *J. Gen. Virol.* — 1989. — Vol. 70. — P. 335-343.
 56. Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz Ch. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // *Virology.* — 1988. — Vol. 166. — P. 197-205.
 57. Mandl C.W., Heinz F.X., Stocke E., Kunz Ch. Genomic sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses // *Virology.* — 1989. — Vol. 173. — P. 291-301.
 58. McMinn P.S., Marshall L.D., Dalgarno L. Neurovirulence and neuroinvasiveness of Murrey Valley encephalitis virus mutants selected by passage in a monkey kidney cell line // *J. Gen. Virol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 865-872.
 59. Moritsch H., Krausler J. Die epidemische Frühsommer-Meningo-Enzephalitis im Wiener Becken (Schneiderische Krankheit) // *Wien Klin Wochenschrift.* — 1957. — 69. — P. 921-926.
 60. Nowak T., Wengler G. Analysis of disulphides present in the membrane proteins of the West Nile flavivirus. — *Virology.* — 1987. — Vol. 156. — P. 127-137.
 61. Nuttal P.A., Labuda M. Tick-borne encephalitis subgroup // *Ecological dynamics of tick-borne zoonoses* / Ed. D.E.Sonenshin, T.N.Mather. — New York — Oxford, 1994. — P. 351-391.
 62. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Tick-borne encephalitis virus genome // *FEBS Lett.* — 1986. — Vol. 200. — P. 317-321.
 63. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // *Virology.* — 1990. — Vol. 174. — P. 250-263.
 64. Rey F.A., Heinz F.X., Mandl C.W. et al. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2A resolution // *Nature.* — 1995. — Vol. 375. — P. 291-298.
 65. Rice C.M., Lenches E.M., Eddy S.R. et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expressions // *Science.* — 1985. — Vol. 229. — P. 726-733.
 66. Russel P.K., Brandt W.E., Dalrymple J.M. Chemical and antigenic structure of Flaviviruses // *The Togaviruses.* Ed. by R.W.Schlesinger. N.Y.: Acad. Press, 1980. — P. 503-529.
 67. Schlesinger J.J., Brandriss M.W., Walsh E.E. Protection against 17D Yellow Fever encephalitis in mice by passive transfer of monoclonal antibodies to the structural glycoprotein gp48 and by active immunization by gp48 // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 135. — P. 2805-2809.
 68. Shamanin V.A., Pletnev A.G., Rubin S.G., Zlobin V.I. Differentiation of strains of tick-borne encephalitis virus by means of RNA-DNA hybridization // *J. Gen. Virol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1505-1515.
 69. Smith T.J., Brandt W.E., Swanson J.L. et al. Physical and biological properties of Dengue-2 virus and associated antigen // *J. Virol.* — 1970. — Vol. 5. — P. 524-532.
 70. Strauss J.H., Strauss E.G. *Togaviruses* // *The Molecular Biology of Animal Viruses* / Ed. by D.P.Nayak. — N.Y.: Decker, 1977. — P. 111-166.