

Особенности экологии вируса клещевого энцефалита европейского субтипа на территории Сибири¹

И.В. Козлова¹ (diwerhoz@rambler.ru), С.Е. Ткачев², Ю.С. Савинова¹, Т.В. Демина³, Е.К. Дорощенко¹, О.В. Лисак¹, Ю.П. Джиоев^{1,4}, О.В. Сунцова¹, М.М. Верхозина⁵, А.И. Парамонов¹, В.И. Злобин⁴, Н.В. Тикунова³, D. Ruzek⁶ (ruzekd@paru.cas.cz)

¹ ФГНБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

³ Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского, Иркутск

⁴ Иркутский государственный медицинский университет

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области, Иркутск

⁶ Veterinary Research Institute, Brno, Czech Republic

Резюме

Целью исследования являлось выявление особенностей экологии вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири. Штаммы ВКЭ европейского субтипа из Сибири были изолированы на территориях с различным типом рельефа – от равнин до среднегорья. Районы изоляции штаммов отличались разнообразием ландшафтов, флоры и фауны, характеризовались наличием резко-континентального, в некоторых местах достаточно сурового климата. Состав основных переносчиков и резервуарных хозяев ВКЭ европейского субтипа в Сибири имеет свои особенности и существенно отличается от такового на территории Европы. Однако, несмотря на это, гомология штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных в разных точках ареала вируса от скандинавских стран – на западе, до восточных границ ареала, гораздо выше, чем степень гомологии у штаммов дальневосточного и сибирского субтипов.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, европейский субтип\генотип, экология

The Ecology Features of Tick-Borne Encephalitis Virus of European Subtype in Siberia

I.V. Kozlova¹ (diwerhoz@rambler.ru), S.E. Tkachev², Yu.S. Savinova¹, T.V. Demina³, E.K. Doroshchenko¹, O.V. Lisak¹, Yu.P. Dzhiyev^{1,4}, O.V. Suntsova¹, M.M. Verkhovina⁵, A.I. Paramonov¹, V.I. Zlobin⁴, N.V. Tikunova³, D. Ruzek⁶ (ruzekd@paru.cas.cz)

¹ Science Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

³ Irkutsk State Agrarian University named by A.A. Ezhevsky

⁴ Irkutsk State Medical University of Ministry of Health of Russia

⁵ Center of Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk region, Irkutsk

⁶ Veterinary Research Institute, Brno, Czech Republic

Abstract

The aim of the study was to determine the ecology features of tick-borne encephalitis virus (TBEV) of European subtype circulating in Siberia. The strains of European subtype TBEV from Siberia were isolated in areas with different terrain types - from the plains to the midlands. The strains isolation areas differed in variety of landscapes, flora and fauna and were characterized by the presence of sharp-continental, or in some places - quite harsh climate. The composition of the main vectors and reservoir hosts of TBEV of European subtype in Siberia has its own features and is significantly different from that one in Europe. However, in spite of this, the homology of TBEV strains of European subtype isolated in different parts of habitat range of the virus from the Scandinavian countries in the West to its Eastern borders is much higher than the homology level degree of TBEV strains of FarEastern and Siberian subtypes.

Key words: tick-borne encephalitis virus, European subtype\genotype, ecology

¹ Доложено на научно-практической конференции, посвященной 95-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора: Актуальные проблемы эпидемиологии, микробиологии, природной очаговости болезней человека. Омск, 15 - 16 ноября 2016 г.

Введение

В рамках современных представлений о генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) выделяют три его основных субтипа\генотипа:

- 1) дальневосточный;
- 2) европейский, или западный;
- 3) сибирский [1].

Каждый из субтипов вируса обладает собственным ареалом, в пределах которого отмечается его абсолютное доминирование. Зоной абсолютного доминирования ВКЭ европейского субтипа являются Центральная и Северная Европа, причем западная граница ее находится на территории Беларуси, Украины и скандинавских стран. Восточнее, на европейской территории России, Урале, в Западной и Восточной Сибири отмечается совместная циркуляция европейского и сибирского субтипов, при этом ВКЭ европейского субтипа встречается, как правило, в минорных количествах. Восточной границей распространения данного генотипа ВКЭ, по всей видимости, является Южная Корея [2, 3], восточной границей в России – Восточная Сибирь (Иркутская область, Республика Бурятия) [4].

Таким образом, ВКЭ европейского субтипа имеет обширнейший ареал – от Европы до Азии, он циркулирует в экосистемах, значительно различающихся составом природных комплексов и биоценозов. Эти различия касаются и состава основных переносчиков и резервуарных хозяев. В то время как вопросы экологии ВКЭ европейского субтипа на территории Европы достаточно хорошо освещены в научной литературе, информация об экологических особенностях вируса данного субтипа на территории Сибири практически отсутствует.

Цель исследования – выявление особенностей экологии ВКЭ европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири.

Материалы и методы

При описании особенностей экологии ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири в анализ были включены данные о местах и источниках изоляции 13 штаммов ВКЭ европейского субтипа из коллекции Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, а также сведения о четырех штаммах из Восточной Сибири [5] и 18 штаммах, описанных в статье В.В. Якименко и соавт. [6].

Результаты и обсуждение

При исследовании нуклеотидных последовательностей гена Е у 13 штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных на территории Западной и Восточной Сибири, нами было показано их генетическое сходство со штаммами из европейской части ареала и с представителями из Южной Кореи [7]. Проведенный нами в последующем анализ полных геномов восьми штаммов подтвердил,

что гомология штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных в разных точках ареала вируса от скандинавских стран на западе до восточных границ ареала (Южная Корея), гораздо выше, чем степень гомологии у штаммов ВКЭ дальневосточного и сибирского субтипов. Показано, что популяция ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири представлена двумя группами штаммов, обозначенными как восточносибирский и западносибирский варианты, которые отличаются по сочетаниям аминокислотных замен во всех белках, кроме NS2B. При исследовании фенотипических свойств установлено, что штаммы ВКЭ европейского субтипа из Сибири обладают хорошими адаптивными способностями и, следовательно, могут легко приспосабливаться к циркуляции в составе разнообразных биоценозов на территории различных ландшафтно-географических зон. В Евразии ВКЭ европейского субтипа циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов. В данной работе нами предпринята попытка охарактеризовать особенности экологии ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири.

Биотопы, в которых была выявлена циркуляция ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири, отличаются значительным разнообразием. Так, в нашем исследовании семь штаммов вируса были изолированы из материала, собранного на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области. Район характеризуется: умеренно теплым и недостаточно влажным климатом; сложным сочетанием таежных ландшафтов с участками перехода от лесостепных к степным ландшафтам. Фауне, обитающей на территории Эхирит-Булагатского района, присуще наличие биоценологических группировок, свойственных таежному, подтаежному, лесостепному и степному ландшафтам. Змеиногорскому району Алтайского края, на территории которого было изолировано пять штаммов ВКЭ европейского субтипа, свойственна неоднородность ландшафтов. Большая часть района расположена в пределах степной зоны. По долинам рек, ручьев встречается разнотравно-лугово-мятликовый тип растительности. Лесной пояс представлен осиново-березово-сосновыми лесами, а юго-восточную часть района занимают осиново-пихтовые леса. Для Иркутского района Иркутской области, на территории которого также были выделены штаммы ВКЭ европейского субтипа, характерно наличие подтаежных (подгорных) лиственнично-сосновых травяно-брусничных злаково-разнотравных лесов.

Кош-Агачский район, где В.В. Якименко и соавт. изолировали 16 штаммов ВКЭ европейского субтипа, относится к высокогорным районам, занимает юго-восточную часть Республики Алтай и расположен практически в географическом центре Евразии, приблизительно на одинаковом расстоянии от четырех океанов. В границах района располагаются Северо-Чуйский, Южно-Чуйский хребты, прости-

рающиеся в широтном направлении с высотами 3000 – 4000 м над уровнем моря. Южную часть района занимает плато Укок высотой 2600 м. Кош-Агачский район отличается своеобразными экзотическими ландшафтами, многие из которых имеют больше сходства с соседними территориями Монголии, чем с другими районами Республики Алтай. Основная территория района – это полупустынная равнина, расположенная на высоте около 2000 м над уровнем моря, окруженная горными хребтами. Здесь встречаются также сухостепные и тундровые ландшафты, тундро-степи. Растительность в степи практически отсутствует, лишь изредка можно наблюдать колючие кустарники и кустики полыни. В долине реки Джазатор широко представлены лесные виды ландшафтов. На северных склонах преобладают кедрово-лиственничные и елово-лиственничные леса, а на южных – лиственничные леса паркового типа, поднимающиеся до высоты 2400 м. Климат Кош-Агачского района резко континентальный, меняющийся на склонах и в котловинах. По природным условиям Кош-Агачский район приравнен к районам Крайнего Севера. Средняя температура января –32 °С, абсолютный минимум –62 °С. Флора и фауна Кош-Агачского района отличается большим разнообразием, в частности здесь встречаются редкие и экзотичные для России представители фауны.

Основным видом переносчика ВКЭ европейского субтипа в Европе являются клещи *I. ricinus* [8, 9]. Так, в международной электронной базе данных GenBank присутствует информация о полногеномных структурах штаммов, изолированных из *I. ricinus* как на территории Центральной Европы (Германия, Австрия, Чешская Республика, Словакия), так и на территории Северной Европы (Швеция, Финляндия и Норвегия). Клещи *I. ricinus* чувствительны к климату, для них пригодны лишь районы с умеренными или обильными осадками, с богатой растительностью и уровнем влажности не менее 80%. В Европе они обитают в первую очередь в районах с лиственными и смешанными лесами, однако могут также встречаться и в других местах. В последние годы в ряде стран произошли изменения в географическом распространении клещей *I. ricinus*. В настоящее время они все чаще появляются в высокогорных районах и в северных широтах. В Европе в единичных случаях ВКЭ был также детектирован в других видах клещей: *Ixodes hexagonus*, *I. arboricola*, *Haemaphysalis concinna*, *Dermacentor marginatus* и *D. reticulatus* [8]. Например, в восточной Польше 10,8% клещей *D. reticulatus* были инфицированы ВКЭ европейского субтипа [9].

В Сибири основным переносчиком ВКЭ, в том числе и европейского субтипа, является клещ *I. persulcatus* [10]. В клещах этого вида ВКЭ европейского субтипа был также обнаружен на территории Финляндии [11]. В Республике Корея потенциальными векторами в передаче ВКЭ дан-

ного субтипа являются *Haemaphysalis longicornis*, *H. flava* и *Ixodes nipponensis*. Вирусофорность этих видов клещей составила 0,06, 0,17 и 2,38% соответственно [3]. Также имеется сообщение об изоляции штаммов европейского субтипа из клещей *D. marginatus* на территории Угловского района Алтайского края (Россия) и Карагандинской области Республики Казахстан [6].

Особый научный интерес вызывает описание природных очагов в безиксодовой зоне среднего-го Алтая, длительная циркуляция ВКЭ европейского субтипа в которых протекает при участии нескольких видов грызунов и зайцеобразных (алтайская пищуха) и гематофагов из числа обитателей их гнезд, и некоторых видов наземно гнездящихся птиц [6].

Естественными резервуарными хозяевами ВКЭ, играющими основную роль в передаче вируса, являются грызуны (*Clethrionomys (Myodes)*, *Apodemus*, *Mus*, *Microtus*, *Micromys*, *Pitymys*, *Arvicola*, *Glis*, *Sciurus*, *Citellus*) [12], насекомоядные (*Sorex*, *Talpa*, *Erinaceus*) [12] и плотоядные (*Vulpes*, *Mustela*) [13, 8].

В электронной базе данных GenBank имеются нуклеотидные последовательности штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных от рыжей полевки (*Myodes glareolus*) (KC835597), лесной мыши (*Apodemus sylvaticus*), обыкновенной белки (*Sciurus vulgaris*), желтогорлой мыши (*Apodemus flavicollis*) (KF151173) на территории Европы. K. Achazi и соавт. сообщали о детекции ВКЭ от шести видов грызунов: полевая мышь (*Apodemus agrarius*), желтогорлая мышь (*A. avicollis*), лесная мышь (*A. sylvaticus*), темная полевка (*Microtus agrestis*), обыкновенная полевка (*M. arvalis*), и рыжая полевка (*Myodes glareolus*) [14].

На территории Южной Кореи штаммы ВКЭ европейского субтипа были изолированы от полевой мыши (*Apodemus agrarius*) [9, 14]. В Восточной Сибири штаммы ВКЭ европейского субтипа были выделены от суслика длиннохвостого (*Spermophilus undulatus*), узкочерепной полевки (*Microtus gregalis*), лесной мыши (*Apodemus sylvaticus*), красной полевки (*Myodes rutilus*) [1], бурозубки (sp. *Sorex*) [6]. На территории Западной Сибири этот субтип вируса был изолирован от грызунов - красно-серой полевки (*Myodes rufocanus*), красной полевки (*M. rutilus*), плоскочерепной полевки (*Alticola strelzovi*), большеухой полевки (*A. macrotis*), узкочерепной полевки (*Microtus gregalis*), полевки экономки (*M. oeconomus*), а также от зайцеобразных – алтайской пищухи (*Ochotona alpina*) [4]. Кроме того, на территории Алтая ВКЭ европейского субтипа был выделен от птиц - горный конек (*Anthus spinoletta*) [4].

Заключение

Штаммы ВКЭ европейского субтипа из Сибири были изолированы на территориях с различным типом рельефа – от равнин (от 200 м н.у.м.) до сред-

негорья (выше 2200 м н.у.м.) [4]. Районы изоляции штаммов отличаются разнообразием ландшафтов, флоры и фауны, климат носит резко-континентальный характер, достаточно суров. Состав и спектр основных переносчиков и резервуарных хозяев ВКЭ европейского субтипа в Азиатской части России имеет свои особенности и существенно отличается от такового на территории Европы.

Таким образом, ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири существует в условиях очаговых экосистем, значительно отличающихся от европейского нозоареала данного субтипа вируса. Однако, несмотря на то, что ВКЭ европейского

субтипа циркулирует на территориях, значительно различающихся по климатическим условиям, рельефу, ландшафту, характеристикам биотопов он обладает высокой степенью стабильности генома. Исследование этого феномена, также как и вопросы происхождения ВКЭ европейского субтипа на территории Сибири, эволюции вируса требуют дальнейшего углубленного изучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-15-00615), а также при частичной поддержке РФФИ (грант №16-04-01336_а).

Литература

- King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.J., Lefkowitz E.B. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Elsevier Academic Press; 2012.
- Kim S.Y., Yun S.M., Han M.G., Lee I.Y., Lee N.Y. et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8 (1): 7 – 13.
- Yun S.M., Kim S.Y., Han M.G., Jeong Y.E., Yong T.S., Lee C.H. et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9 (3): 287 – 293.
- Верхозина М.М., Козлова И.В., Демина Т.В., Джиоев Ю.П. Молекулярно-эпидемиологическая и эколого-географическая характеристика вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. В кн.: Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами в Сибирском регионе. Новосибирск: СО РАН; 2011; 30: 84 – 107.
- Adelshin R.V., Melnikova O.V., Karan L.S., Andaev E.I., Balakhonov S.V. Complete genome sequences of four european subtype strains of tick-borne encephalitis virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc.* 2015; 3 (3). pii: e00609-15. doi: 10.1128/genomeA.00609-15.
- Якименко В.В., Ткачев С.Е., Макенов М.Т., Малькова М.Г., Любенко А.Ф., Рудакова С.А. и др. О распространении вируса клещевого энцефалита европейского субтипа в Западной Сибири и на Алтае. *Дальневосточный журнал инфекц. патологии.* 2015; 27: 29 – 35.
- Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В. и др. Особенности штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Сибири. *Здоровье населения и среда обитания.* 2014; 12 (261): 51 – 53.
- Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine.* 2003; 21 (1): 19 – 35.
- Wojcik-Fatla A., Cisak E., Zajac V., Zwolinski J., Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2 (1): 16 – 19.
- Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 272.
- Jaaskelainen A.E., Tonteri E., Sironen T., Pakarinen L., Vaheri A., Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (2): 323 – 325.
- Kozuch O., Nosek J., Chmela E., Uvizi M., Bolek S. The ecology if the virus of tick-borne encephalitis in the natural foci in the Olomouc district (author's transl). *Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 1976; 25 (2): 88 – 96.
- International Catalogue of Arboviruses. 3rd Edition. Karabatsos N (Eds). American Society of Tropical Medicine and Hygiene, San Antonio, TX, USA (1985).
- Achazi K., R ek D., Donoso-Mantke O., Schlegel M., Ali Hanan Sheikh, Wenk M. et al. Rodents as Sentinels for the Prevalence of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Vector-borne and zoonotic diseases.* 2011; 11 (6): 641 – 64.

References

- King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.J., Lefkowitz E.B. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Elsevier Academic Press; 2012.
- Kim S.Y., Yun S.M., Han M.G., Lee I.Y., Lee N.Y. et al. Isolation of tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8 (1): 7 – 13.
- Yun S.M., Kim S.Y., Han M.G., Jeong Y.E., Yong T.S., Lee C.H. et al. Analysis of the envelope (E) protein gene of tick-borne encephalitis viruses isolated in South Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9 (3): 287 – 293.
- Verhozina M.M., Kozlova I.V., Demina T.V., Dzhioev Yu.P. Molecular epidemiological and ecological and geographical characteristics of viral encephalitis in eastern Siberia. In: *Infections transmitted by ticks in the Siberian region.* Novosibirsk, SB RAS. 2011; (30): 84 – 107 (in Russian).
- Adelshin R.V., Melnikova O.V., Karan L.S., Andaev E.I., Balakhonov S.V. Complete Genome Sequences of Four European Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus from Eastern Siberia, Russia. *Genome Announc.* 2015; 3 (3). pii: e00609-15. doi: 10.1128/genomeA.00609-15.
- Yakimenko V.V., Tkachev S.E., Makenov M.T., Mal'kova M.G., Lyubenko A.F., Rudakova S.A. et al. On the propagation of the virus encephalitis European subtype in Western Siberia and Altai. *Dalnevostochniy zhurnal infekcionnoy patologii* [Far Eastern Infectious Disease Journal]. 2015; 27: 29 – 35 (in Russian).
- Tkachev S.E., Kozlova I.V., Dzhioev Yu.P., Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Suncova O.V. et al. Features of the strains of the virus of tick-borne encephalitis of the European genotype revealed in the territory of Siberia. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Environment]. 2014; 12 (261): 51 – 53 (in Russian).
- Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine.* 2003; 21 (1): 19–35.
- Wojcik-Fatla A., Cisak E., Zajac V., Zwolinski J., Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2 (1): 16 – 19.
- Zlobin V.I., Belikov S.I., Dzhioev Yu.P., Demina T.V., Kozlova I.V. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. Irkutsk: RIO VSNC SO RAMN. 2003 (in Russian).
- Jaaskelainen A.E., Tonteri E., Sironen T., Pakarinen L., Vaheri A., Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (2): 323 – 325.
- Kozuch O., Nosek J., Chmela E., Uvizi M., Bolek S. The ecology if the virus of tick-borne encephalitis in the natural foci in the Olomouc district (author's transl). *Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 1976; 25 (2): 88 – 96.
- International Catalogue of Arboviruses. 3rd Edition. Karabatsos N (Eds). American Society of Tropical Medicine and Hygiene, San Antonio, TX, USA (1985).
- Achazi K., R ek D., Donoso-Mantke O., Schlegel M., Ali Hanan Sheikh, Wenk M. et al. Rodents as Sentinels for the Prevalence of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Vector-borne and zoonotic diseases.* 2011; 11 (6): 641 – 64.