

Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита

Сообщение I: Вакцинопрофилактика в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя

В.В. Погодина¹ (pogodina_v_v@mail.ru), М.С. Щербинина¹, С.Г. Герасимов^{1, 2}, Н.М. Колясникова¹

¹ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Москва

²ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Клещевой энцефалит (КЭ) – заболевание с преимущественным поражением центральной нервной системы – представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему для здравоохранения России и многих европейских стран. Вирус КЭ (ВКЭ) генетически имеет три основных подтипа: дальневосточный, европейский и сибирский. Сибирский подтип ВКЭ доминирует на большей части территории России за пределами Дальнего Востока. Современные инактивированные культуральные вакцины отечественного и зарубежного производства готовятся из штаммов дальневосточного и европейского подтипов. В обзоре данных литературы и собственных исследований характеризуются зона доминирования сибирского подтипа ВКЭ, масштабы вакцинопрофилактики. Анализируется значение генетических различий между сибирским подтипом и вакцинными штаммами. Обсуждаются новые подходы к отбору тест-штаммов.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, сибирский подтип вируса, вакцинация, вакцинные штаммы, тест-штаммы

Modern Problems of Tick-Borne Encephalitis Specific Prevention

Communication I: Vaccinal Prevention in Area with Siberian Virus Subtype Domination

V.V. Pogodina¹ (pogodina_v_v@mail.ru), M.S. Shcherbinina¹, S.G. Gerasimov^{1, 2}, N.M. Kolyasnikova¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institute «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis», Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

Tick-borne encephalitis (TBE) is a disease mainly affecting the central nervous system, serious medical and social problem in Russia and many European countries. TBE virus (TBEV) genetically divided into three major subtypes: the Far Eastern, European and Siberian. Siberian subtype of TBEV dominates in most part of Russia outside of the Far East. Modern cultural inactivated vaccine of domestic and foreign production prepared from the strains of the Far Eastern and European subtypes. In a review of the literature and our own researches are shown: the dominance of Siberian subtype (TBE) and data of vaccine-prevention. The importance of genetic differences between the Siberian subtype strains and vaccines strains are analyzed as well new approaches of the test strain selection.

Key words: tick-borne encephalitis, siberian subtype of TBEV, vaccination, vaccine and test strains

Ареал сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) открыт в 1937 году на Дальнем Востоке экспедицией под руководством Л.А. Зильбера [1]. Существование клещевого энцефалита (КЭ) за пределами Дальнего Востока установлено М.П. Чумаковым, выделившим штаммы ВКЭ в 1939 – 1945 годах на территории Белоруссии, Урала, Сибири, Казахстана [2]. Из 29 штаммов ВКЭ, выделенных экспедицией Л.А. Зильбера, до настоящего времени сохранились два – Софьин и Обор (он же Обор-4, Жадан, № 4). Значительная часть штаммов ВКЭ, выделенных М.П. Чумаковым, сохранена и представляет собой уникальную, единственную коллекцию ранних изолятов ВКЭ. Начиная с 50-х годов XX века на разных территориях СССР были изо-

лированы многочисленные штаммы ВКЭ от клещей, позвоночных животных, больных людей. В Европе первый штамм ВКЭ был изолирован в 1948 году.

На основании исследования генотипов различных штаммов ВКЭ Международным комитетом по таксономии вирусов признано существование трех подтипов (subtypes) ВКЭ: дальневосточного, европейского и сибирского [3], которые также обозначаются как генотипы № 1, 2 и 3 [4, 5]. Обоснована возможность выделения генотипов № 4 (178 – 179) и № 5 (886 – 884), в геноме которых сочетаются последовательности как уникальные, так и трех основных генотипов ВКЭ [5, 6].

В составе сибирского подтипа ВКЭ выделены кластеры (субгенотипы) Васильченко, Заусаев [7, 8], восточноевропейский топовариант [9]. Европейская

часть популяции обозначена в литературе под общим названием «балтийская группа» [10], хотя ее состав неоднороден [9].

Л.С. Карань и соавт. [9] выявили генетические различия восточноевропейской и азиатской популяций ВКЭ сибирского подтипа и показали большое генетическое разнообразие нуклеотидных оснований Е-гена при изучении 20 штаммов, изолированных на территории Ярославской, Вологодской, Ленинградской областей и Эстонии. При секвенировании полной последовательности Е-гена обнаружена природная мутация вологодских штаммов – уникальная аминокислота тирозин (Y) в позиции 234 белка Е вместо гистидина (H) или глутамина (Q) [11].

На обширной территории Российской Федерации, эндемичной по КЭ, доминирует сибирский подтип ВКЭ. В настоящее время его доля достигает 95 – 100% в популяции ВКЭ в Западной Сибири, на Урале (Кемеровская, Курганская, Свердловская, Челябинская области) и на европейской части РФ (Ярославская, Вологодская области) [11 – 13].

Абсолютное доминирование сибирского подтипа установлено на территории Красноярского края, Республики Хакасия [14] и Новосибирской области [15]. В Иркутской и Читинской областях, Республике Бурятия распространены все генотипы ВКЭ, однако доля генотипа 3 (сибирский подтип) составляет 40 – 70% [16 – 17]. В Прибалтике отмечена коциркуляция трех подтипов ВКЭ [18]. На изолированном архипелаге Коккола (Финляндия) популяция ВКЭ представлена только сибирским подтипом (это северная граница ареала) [19].

Западная граница ареала сибирского подтипа определена на основании генотипирования отдельных штаммов, выделенных на территориях Белоруссии, Западной Украины, Калининградской области, Крыма, Боснии и Герцеговины [4], а также Хорватии (остров Брач), Польши (Беловежская пуща), Австрии [11]. Южной границей ареала является Киргизия [4].

После обнаружения сибирского подтипа на архипелаге Коккола [19] не исключается возможность его обнаружения и на других европейских территориях, учитывая, что данный подтип выявлялся не только в *Ixodes persulcatus*, но и в клещах *Ixodes ricinus* [11, 12].

Восточная часть ареала приходится на Восточную Сибирь. Единичные штаммы сибирского подтипа на о. Сахалин и в Приморском крае были выделены из клещей [4] и от больной хроническим КЭ – штамм 592-67-AY363849 [12, 20].

Наряду с этим остается немало регионов, где генетическая структура популяций ВКЭ не исследована или представлена единичными штаммами с давностью изоляции 30 – 40 и более лет – Архангельская, Ленинградская, Калининградская, Псковская, Новгородская области, Пермский край, Ямало-Ненецкий, Ханты-Мансийский автономные округа и др.

Развитие методов генотипирования штаммов ВКЭ и наличие коллекции ранних изолятов ВКЭ, вы-

деленных М.П. Чумаковым, Е.Н. Левкович и другими авторами, позволило провести хронологический анализ генетической структуры популяций ВКЭ [11 – 13]. Выявлен ранее не описанный феномен ВКЭ – изменение во времени генетической структуры региональных популяций ВКЭ, обозначенный как «смена подтипов ВКЭ» [11 – 13]. Сущность явления состоит в последовательном снижении на протяжении 60 – 70 лет доли в популяции дальневосточного подтипа ВКЭ и увеличение до 95 – 100% доли сибирского подтипа. Однонаправленные изменения структуры популяции ВКЭ отмечены на территории Свердловской, Кемеровской, Курганской, и Ярославской областей [11 – 13]. Происходящие изменения связаны с антропогенной трансформацией природных ландшафтов и экосистем. Отмечены изменения доминирующих видов клещей.

В Вологодской области в 70-х годах XX века штаммы ВКЭ относились к европейскому и сибирскому подтипам, в настоящее время выявляется только сибирский подтип ВКЭ [11], что определенно вызвано сменой видового состава клещей. Так^ в 70-х годах в Вытегорском районе 98,9% клещей относились к *Ixodes ricinus*, в настоящее время в этой области, включая Вытегорский район, по данным М.В. Лесниковой, доминирует *Ixodes persulcatus*.

Описанная динамика генетической структуры популяций ВКЭ подтверждена другими авторами на примере Свердловской области: дальневосточный подтип был и исчез, сибирский в настоящее время является единственным [21, 22].

Относительно причин исчезновения дальневосточного подтипа ВКЭ существуют различные точки зрения [11 – 13, 21, 22]. При этом данные о генетической структуре популяций ВКЭ в прошлом и настоящее важны для сопоставления с генетическими особенностями вакцинных штаммов ВКЭ.

Масштабы вакцинации

На высокоэндемичных по КЭ территориях в системе мер профилактики основным звеном является вакцинопрофилактика КЭ, эффективность которой определяется уровнем охвата [23].

В Австрии масштабы вакцинации возросли с 6% (1986 г.) до 86% (2001 г.) и 95% в высокоэндемичных провинциях Штирия и Каринтия [24, 25]. Эпидемиологическая эффективность составила более 99% при регулярной и 95% – при нерегулярной вакцинации [24 – 26]. Высокий эпидемиологический эффект получен в условиях генетического соответствия природных и вакцинных штаммов ВКЭ, относящихся к европейскому подтипу.

В РФ, учитывая размеры эндемичных по КЭ территорий и сложность эпидемиологической ситуации, трудно обеспечить необходимые масштабы вакцинопрофилактики. Свердловская область является единственной по уровню охвата населения прививками – 80% (2012 г., в 1995 г. – 25%) [27, 28]. В области использовались все вакцины, отечественные и зарубежные, по принципу вза-

имозаменяемости и комбинированной иммунизации. Программа иммунизации проходила в четыре этапа и с использованием четырех тактик:

- 1-й этап (1990 – 1997 гг.) – селективная иммунизация (1-й тактический подход) КЭ;
- 2-й этап (1997 – 2001 гг.) – массовая иммунизация населения (2-й тактический подход);
- 3-й этап (2001 – 2008 гг.) – плановая иммунизация детей с 7 лет и «догоняющая» вакцинация взрослого населения (3-й тактический подход);
- 4-й этап (с 2008 г.) – массовая плановая вакцинация с 15-месячного возраста (4-й тактический подход) [27, 28].

При этом высокий эпидемиологический эффект достигнут при иммунизации вакцинами, отличающимися по генотипу от доминирующего на данной территории сибирского подтипа ВКЭ (до 100% ви-

русной популяции). При охвате 78% и привитости 72% населения эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [27].

В других регионах РФ масштаб вакцинопрофилактики значительно ниже, хотя на ряде территорий доходит до 30 – 40% (табл. 1). Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» уровень охвата населения прививками должен составить 95% [29]. Достижение этого показателя требует больших производственных, финансовых и организационных затрат. В Свердловской области для повышения уровня охвата прививками на 6% (с 72 до 78%) ежегодно в течение трех лет первичную вакцинацию получали 300 тыс. человек и ревакцинацию 600 тыс. человек [27].

В целом по РФ объем вакцинации в 2014 году составил 2 743 491 человек [30]. При ограничен-

Таблица 1.
Масштабы вакцинации против КЭ

Территории	Годы	% охвата прививками	Ссылки
Свердловская область	1995	25	27, 28
	1998	52	
	2000	55	
	2006	72	
	2009	78	
	2012	80	
Курганская область	2011	22,6	33
	2013 – 2014	30,4	
Челябинская область	2010	10,6	31, 32
	2014	34,8	
Кемеровская область	2014	20, дети – 52, взрослые – 14	34
Красноярский край	2002 – 2005 2011	11,7 27,7	35
Республика Алтай	2011	40	43
Ярославская область	2010 – 2011	6,7	13
	2012	8,0, дети – 68 – 83	
Костромская область	2010 – 2012	3,1	*
Вологодская область	2013	26,8, школьники – 39,1%	**
Австрия	1980	6	24 – 26
	2001	86 – 95	
Чехия	2001	11	24 – 26
Германия	2001	13	24 – 26
Финляндия (Аландские острова)	2011	65	60

Примечание: *По материалам Департамента здравоохранения Костромской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Костромской области»; **данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Вологодской области».

ных масштабах вакцинации важна иммунизация групп высокого риска. В Ярославской области при низком уровне охвата прививками (8%) иммунизированы 68 – 83% детей [13]. В Челябинской области в 2010 году охват прививками населения составил 10,6%, на отдельных территориях – 42,5% [31].

В последние годы группой высокого риска стало невакцинированное население городов. В Челябинской области в 2008 – 2012 годах зарегистрировали 594 случая КЭ, из них 497 больных являлись городскими жителями ($83,7 \pm 3,0\%$) [32]. В этих условиях в муниципальных районах вакцинируется 14,5 – 15,2% сельского населения, в крупных городах, включая Челябинск – не более 5,3%.

В Вологодской области, по данным М.В. Лесниковой (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Вологодской области»), при среднемноголетней привитости 7%, охвате 26,8% уровень охвата вакцинацией пенсионеров составил 13%, школьников и студентов – по 39%, групп профессионального риска заражения – от 80 до 100%.

Вакцинные штаммы, тест-штаммы

Вакцины для специфической профилактики КЭ в прошлом и настоящем готовились на основе штаммов дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ.

В практику вошли три поколения цельновирионных инактивированных формалином вакцин [36]. «Мозговая» вакцина была разработана Н.В. Каган из штаммов Софьин и Обор (он же Жадан, № 4), выделенных в 1937 году дальневосточной экспедицией Л.А. Зильбера из ткани мозга умерших больных; в дальнейшем использовался только штамм Софьин. Культуральная вакцина была разработана Е.Н. Левкович и Г.Д. Засухиной из штамма Панна субстрате первичной культуры фибробластов куриного эмбриона [37]. Штамм Пан изолирован из крови человека, заразившегося в лабораторных условиях при проведении экспериментальных морфологических исследований с возбудителями двухволновой молочной лихорадки и двухволнового менингоэнцефалита.

Крупномасштабное производство культуральной вакцины было организовано М.П. Чумаковым в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов (ИПВЭ), а с 1964 года началось в Томском НИИ вакцин и сывороток. Применение вакцины сначала в Кемеровской области, затем в других регионах дало эпидемиологический эффект, сравнимый с эффектом «мозговой» вакцины [38]. В 1970 – 1980-х годах появились сообщения о недостаточной иммуногенности препарата, особенно при вакцинации населения Хабаровского и Приморского краев [36]. Производственный штамм Пан был заменен в ИПВЭ на штамм Софьин (Москва, 1976 г.) и на штамм 205 (Томск, 1984 г.). На основе этих штаммов готовятся современные отечественные вакцины 3-го поколения – культуральные очищенные концентри-

рованные, разработанные под руководством Л.Б. Эльберта.

Ретроспективно проведено типирование генома штамма Софьин [39], штамма 205 [40] и гена Е-белка штамма Пан [41]. Подтверждена принадлежность к дальневосточному подтипу ВКЭ штамма Софьин (X07755, GenBank) и штамма 205 (DQ989336), а штамма Пан – к европейскому по типу (AF0910-15-Pan) [41]. Культуральные очищенные концентрированные вакцины зарубежного производства готовятся из штаммов европейского подтипа – штамм Neudoerfl (U27495) и штамм K-23 (AM600965).

Значение генетических различий между вакцинными штаммами и доминирующим в природе сибирским подтипом ВКЭ оценивается неоднозначно. В.И. Злобин и соавт. [4, 5] считают уровень различий между генотипами 1, 2 и 3 весьма значительным. Штамм Neudoerfl (генотип 2) отличается от штаммов Софьин и 205 (генотип 1) по нуклеотидным основаниям гена белка Е на 16,8 – 16,9%, по аминокислотным основаниям – на 6,9 – 7,2%. Между штаммами Софьин (генотип 1) и Лесопарк-11 (генотип 3 – сибирский подтип) различия по нуклеотидным основаниям – 16%, по аминокислотным – 4,2%. При сравнении большого числа штаммов различия в гене Е-белка по нуклеотидным и аминокислотным основаниям между генотипами 1 и 2 – 18 и 6%, между подтипами 1 и 3 – 20 и 10%, между генотипами 2 и 3 – 17 и 6% [4, 5].

По данным Н. Holzmann и соавт., степень генетических различий в Е-белке не влияет на перекрестную защиту между европейским и дальневосточным подтипами ВКЭ [42].

В экспериментах на мышах различных генетических линий получена неоднозначная оценка иммунологических и протективных свойств современных вакцин в отношении сибирского подтипа ВКЭ. Обычно используются штаммы сибирского подтипа с давностью изоляции 30 и более лет.

В работе О.В. Морозовой и соавт. [43] применены штамм сибирского подтипа Айна (AF091006), выделенный в 1963 году от больной хроническим КЭ, и штамм 2689 (Новосибирск 2689 JQ693478), изолированный в 2010 году от клеща. При подкожной иммунизации мышей четырьмя вакцинами индуцировались антитела различного уровня. В реакции торможения гемагглютинации (РТГА) отмечены высокие титры к штамму Айна и низкие – к штамму 2689. Из четырех испытанных вакцин наиболее выраженный защитный титр против штамма 2689 обеспечивал ЭнцеВир, наименьший – Энцепур. Высокий защитный эффект вакцины ЭнцеВир против сибирского подтипа ВКЭ в экспериментах на мышах при использовании штаммов Лесопарк-11 и Ек-328 описан и другими авторами [44].

К. Orlinger и соавт. [45] показали способность вакцины FSME-Immunp индуцировать у иммунизированных здоровых доноров продукцию нейтрализующих антител широкого спектра ко всем

подтипам ВКЭ и вирусу омской геморрагической лихорадки (ВОГЛ). Сконструированы гибриды, содержащие капсид вируса лихорадки Западного Нила (ВЛЗН) в качестве вектора, и кодирующие поверхностные белки prM и E ВКЭ и ВОГЛ. Сибирский подтип был представлен штаммом Васильченко (гибрид ВКЭ-Vasilchenko/ВЛЗН AF069066), дальневосточный подтип – штаммами Sofjin-HO (гибрид AB062064) и Oshima 5-10 (гибрид AB062063). Инфекционный титр гибридного штамма ВКЭ Vasilchenko/ВЛЗН при заражении культуры клеток A549 был ниже, чем инфекционный титр других гибридов.

В сопоставимых количественных условиях показано, что сыворотки крови 41-го вакцинированного донора нейтрализуют все испытанные штаммы. Средний титр антител к гибриду ВКЭ Vasilchenko/ВЛЗН был ниже, чем к другим гибридным штаммам: Neudoerfl (1:360), K23 (1:336), Sofjin-HO (1:319), Oshima 5-10 (1:409), Vasilchenko (1:224), ВОГЛ (1:133). Практическое значение результатов этих исследований авторы связывают с возможностью расширения ареалов дальневосточного и сибирского подтипов ВКЭ на запад, учитывая обнаружение клещей *I. persulcatus* и сибирского подтипа в Финляндии.

При испытании иммуногенности и защитного действия вакцин отбор штаммов – произвольный, часто берутся прототипные штаммы без учета вариабельности в пределах генотипа. В литературе начал обсуждаться вопрос о целенаправленном отборе тест-штаммов. Предложено создать обновляемую панель современных региональных штаммов, выделенных от клещей, с высокой вирулентностью при периферическом введении [43].

Возможен другой подход, основанный на главном критерии – соответствии задачам вакцинопрофилактики КЭ – снижение заболеваемости, в первую очередь очаговых форм с летальным исходом и инвалидизацией.

Выбор штаммов, изолированных от клещей, не отвечает данному критерию. Инфицирование через присасывание клеща в подавляющем большинстве случаев вызывает инapparантную инфекцию, реже манифестные формы – от легких лихорадочных до очаговых. Важна инфицирующая доза вируса, в индивидуальных особях самок и самцов *I. persulcatus* концентрация ВКЭ колеблется от 10^2 до 10^9 БОЕ/мл [46].

В число тест-штаммов целесообразно включать современные штаммы сибирского подтипа, заведомо патогенные для человека, то есть выделенные при очаговых формах КЭ от умерших людей. В коллекции ИПВЭ имеются такие штаммы, изолированные в 2008 – 2013 годах от умерших больных на территории Ярославской, Вологодской, Свердловской, Челябинской и Курганской областей [47]: Yaroslavl-Bel-08-GQ845439, Yaroslavl-Aver-08-GQ845440, Yaroslavl-Zhd-12-KJ936633, Vologda-Krash-08-KJ936638, Ekaterinburg-Zhg-09-KJ936630, Ekaterinburg-Egsh-09-KJ936624, Chelyabinsk-Abd-12-KJ936631, Kemerovo-Kch-13-KJ936632 и другие. В

эту группу входят также штамм, изолированный в 2010 году из ткани мозга многократно привитого пациента из Курганской области [33], и штамм, выделенный в 2013 году в Челябинской области, где регистрируют значительное число летальных случаев КЭ, в том числе случай КЭ у восьмикратно вакцинированного пациента [48].

Летальный исход КЭ не всегда свидетельствует о высокой патогенности этиологического агента. Имеют значение доза вируса, возраст больного и сопутствующие заболевания, осложняющие течение КЭ.

Важен отбор действительно патогенных для человека штаммов, что подтверждается не только клиническим диагнозом, но и морфологическим исследованием мозга. Штамм Челябинск-Абд-12 (Chelyabinsk-Abd-12-KJ936631) мы используем в реакции нейтрализации (РН) при исследовании сывороток крови больных людей или вакцинированного населения. Патогенность данного штамма подтверждена тяжелейшей картиной поражения структур головного мозга с типичной локализацией изменений и их характером, выявленными В.Я. Кармышевой. Включение в число тест-штаммов современных изолятов ВКЭ дальневосточного подтипа, полученных при тяжелых формах КЭ, описано Г.Н. Леоновой и соавт. при оценке иммуногенности вакцины Энцепур [49].

Не ясно, следует ли при отборе тест-штаммов учитывать генетическое разнообразие в пределах генотипа, кластеров, внутри кластеров [9, 50]. Принципы создания панелей современных тест-штаммов, их число, соответствие регионам, оптимальные штаммы – все это требует обсуждения возможных критериев отбора, а также проведения дополнительных экспериментальных исследований. В таблице 2 показаны образцы современных штаммов сибирского подтипа, имеющиеся в ИПВЭ. Штаммы изолированы Л.С. Левиной и соавт. от индивидуальных особей клещей и из мозга умерших пациентов в зоне абсолютного доминирования сибирского подтипа ВКЭ [47]. Генотипирование и секвенирование E-гена проведено Л.С. Карань ранее описанными методами [51].

Заключение

Материалы, представленные в обзоре (сообщение I), характеризуют ареал сибирского подтипа ВКЭ, обширную зону его доминирования. Уточнена информация о выявлении сибирского подтипа на территориях, ранее мало обследованных (Новосибирская, Тюменская, Челябинская области и др.). Наряду с этим остаются территории, где генетическая структура современных популяций ВКЭ не изучена. Расширилась информация о генетической вариабельности сибирского подтипа ВКЭ.

Инактивированные культуральные вакцины отечественного и зарубежного производства основаны на штаммах дальневосточного и европейского подтипов, имеющих генетические отличия от сибирского подтипа ВКЭ.

Таблица 2.

Современные штаммы сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита, изолированные из ткани мозга больных и от клещей

Название штамма	Источник, год изоляции	GenBank №
Ярославль-Бел-08	Мозг человека, 2008	GQ845439-Yaroslavl-Bel-08
Ярославль-Авер-08	Мозг человека, 2008	GQ845440-Yaroslavl-Av-08
Ярославль-Жд-12	Мозг человека, 2012	KJ936633-Yaroslavl-Zhd-12
Вологда-Краш-08	Мозг человека, 2008	KJ936638-Vologda-Krash-08
Ек-Жиг-09	Мозг человека, 2009	KJ936630-Ekaterinburg-Zhg-09
Ек-Ег-2009	Мозг человека, 2009	KJ936624-Ekaterinburg-Egsh-09
Чел-Абд-2012	Мозг человека, 2012	KJ936631-Chelyabinsk-Abd-12
Курган-264	<i>I. persulcatus</i> , 2007	FJ214130-Kurgan-264-07
Курган-272	<i>I. persulcatus</i> , 2007	FJ214128-Kurgan-272-07
Курган-280	<i>I. persulcatus</i> , 2007	FJ214152-Kurgan-280-07
Курган-316	<i>I. persulcatus</i> , 2007	FJ214151-Kurgan-316-07
Курган-371	<i>I. persulcatus</i> , 2007	FJ214150-Kurgan-371-07

Примечание: Изоляция штаммов проведена Л.С. Левиной и соавт. [47], генотипирование – Л.С. Карань и др. [51].

Ключевой вопрос: способны ли современные вакцины обеспечить защиту от заражения сибирским подтипом ВКЭ, включая высокопатогенные варианты возбудителя? Ответ может быть получен только в условиях полевого применения вакцин. Практика активной иммунизации в прошлом и настоящем указывает на эффективность вакцинопрофилактики.

Кемеровская область: в популяции ВКЭ в 1954 – 1970 годах 91,2% составляет сибирский подтип ВКЭ [11]. Массовая иммунизация вакциной из штамма Пан европейского подтипа обеспечила

эпидемиологический эффект со снижением очаговых форм заболевания [38].

Свердловская область: в популяции ВКЭ в 2003 – 2009 годах сибирский подтип составляет от 95 до 100% [11]. Массовая вакцинопрофилактика отечественными вакцинами из штаммов дальневосточного подтипа и препаратами зарубежного производства из штаммов европейского подтипа дала высокий эпидемиологический эффект – 98,1% [27].

Иммунологические слагаемые достигнутого успеха вакцинопрофилактики будут рассмотрены в следующем сообщении.

Литература

1. Зильбер Л.А., Левкович Е.Н., Шубладзе А.К., Чумаков М.П., Соловьев В.Д., Шеболдаева А.Д. Этиология весенне-летнего энцефалита. Архив биологических наук. 1938; 52, 1: 162 – 183.
2. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1944.
3. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H., Gould E.A., Howard C.L., Houghton M. et al. Family *Flaviviridae*. Taxonomic structure of family. In: Virus taxonomy. 7th Intern. Committee for the taxonomy of viruses. Ed. By C.M. Fauquet H.L., Bishop, E. Carstens. San Diego: Academic Press; 2000: 859 – 878.
4. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. Новосибирск: Наука; 2002: 438.
5. Злобин В.И., Верхозина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Адельшин Р.В., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 4 – 13.
6. Козлова И.В., Верхозина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Ткачев С.Е., Карань Л.С. и др. Комплексная характеристика оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных на территории Восточной Сибири. Сибирский мед. журнал. 2012; 4: 80 – 85.
7. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V., Lashkevich V.A., Venugopal K., Gould E.A. Nucleotide and deduced amino acid sequence of envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus, comparison with other flaviviruses. Virus Research. 1993; 27: 201 – 209.
8. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Turner S.L., Frolova M.P. et al. Characterization of a Siberian virus, isolated from patient with progressive chronic Tick-borne encephalitis. J. of Virol. 2003; 77: 1: 25 – 36.
9. Карань Л.С., Погодина В.В., Фролова Т.В., Платонов А.Е. Генетические различия восточно-европейской и азиатской популяций вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа. Бюлл. СО РАМН. 2006. Приложение 1: 24 – 27.
10. Golovlyova I., Katargina O., Geller J., Talio T., Mittzenkov V., Vene S. et al. Unique signature amino acid substitution in Baltic Tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBE subtypes. Intern J. Med. Microbiology. 2008. Doi: 10.1016/J. M.M. 2007. 12.04.
11. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западном-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.
12. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 16 – 20.
13. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Баранова Н.С., Левина Л.С. и др. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 4: 37 – 44.
14. Верхозина М.М. Молекулярная эпидемиология и эпизоотология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: Дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск; 2015.
15. Ткачев С.Е., Боргояков В.Ю., Ливанова Н.Н., Панов В.В. Встречаемость генетических типов и подтипов вируса клещевого энцефалита на территории Новосибирского научного центра. Сиб. мед. журн. 2012; 4: 41 – 44.
16. Kozlova I.V., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Tkachev S.E., Karan' L.S. et al. The genetic and biological properties of tick-borne encephalitis unique group Eastern Siberia. In: Encephalitis. Ed by Tkachev Publisher. Intech, Croatia. 2013; 95 – 112.

17. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И., Карань Л.С., Погодина В.В., Гамова Е.Г. и др. Особенности популяции вируса клещевого энцефалита в Забайкальском крае. Медицинская вирусология. 2009; XXVI: 47 – 49.
18. Lundkvist A., Vene S., Golovljova I., Mavtchoutko V., Forgren M., Kalnina V. et al. Characterization of the tick-borne encephalitis virus from Latvia: evidence for cocirculation on the distinct subtypes. J. Med. Virology. 2001; 65: 730 – 735.
19. Iddskeldinen A.E., Tikkaoski T., Uzcotegui N.Y., Alekseev A., Vahert A., Vapalahti O. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12: 1568 – 1571.
20. Погодина В.В., Щербинина М.С., Бочкова Н.Г., Безрукова Е.Г., Наумов Е.И., Снигур Г.А. и др. Вакциноterapia хронического клещевого энцефалита. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 19 (4): 30 – 37.
21. Ковалев С.Ю., Мухачева Т.А. Проблема «смены» генотипа ВКЭ на Урале за последние 60 лет. В кн.: Национальные приоритеты России. Актуальные проблемы природно-очаговых болезней. 2011. Спецвыпуск. 2 (5): 151 – 153.
22. Kovalev S.Yu., Chernykh D.A., Kokorev V.S., Snitkovskaya T.E., Romanenko V.V. Origin and distribution of the tick-borne encephalitis virus strains of Siberian Subtype in Middle Urals, the North-west Russia and Baltic countries. Journal of General Virology. 2009; 90: 2884 – 2892.
23. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Паккина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры его профилактики в Российской Федерации. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 8 – 10.
24. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine. The official journal of international society for vaccines. 2003; 21 (1): 50 – 55.
25. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссль А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 2: 19 – 27.
26. Kunze M. FSME-IMMUN: successfully protecting against tick-borne encephalitis (TBE) for more than 30 years. Immunogenicity, effectiveness and safety of FSME-IMMUN. Vaccine. 2010; 3: 3 – 5.
27. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Киячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010; 21: 125 – 132.
28. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля: Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015.
29. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Санитарно-эпидемиологические правила, СП 3.1.3. 2352-07. Москва; 2008.
30. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И., Паккина Н.Д., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в российской федерации по федеральным округам в 2009 – 2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 1: 46 – 50.
31. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Специфическая и неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов на Южном Урале. Сиб. мед. журн. 2012; 4: 71 – 74.
32. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В., Стенько Е.А., Чиркова Г.Г., Герасимов С.Г. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 2: 32 – 37.
33. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 2: 33 – 37.
34. Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М., Григорьева Я.Е., Фролова Н.А., Шейдерова И.Д. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области. Медицинская вирусология. 2015; XXIV (I).
35. Дмитриева Г.М., Салаямова Л.В. Влияние иммунопрофилактики на эпидемиологический процесс к вирусу клещевого энцефалита в Красноярском крае. Журнал инфекционной патологии. Иркутск. 2012; 3: 19.
36. Воробьева М.С., Меркулов В.А., Ладыженская И.П., Рукавишников А.В., Шевцов В.А. История изучения и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 3: 40 – 44.
37. Левкович Е.Н., Засухина Г.Д. Тканевые культуральные вакцины против клещевого энцефалита. Вестник АМН СССР. 1960; 1: 53 – 57.
38. Чумаков М.П., Львов Д.К., Сарманова Е.С., Найдич Г.Н., Чумак Н.Ф. и др. Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакцины против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1963; 3: 307 – 315.
39. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus. Virology. 1990; 174 (1): 250 – 263.
40. Сафронов П.Ф., Нетесов С.В., Капустинский С.П., Осипова Е.Г., Киселева Н.Н., Сандахчиев Л.Л. Вирус клещевого энцефалита: первичная структура ДНК-копии генома штамма 205. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 1990; 1: 6 – 13.
41. Ecker M., Allison S., Meixner T., Heinz F. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. J. Gen. Virol. 1999; 80: 179 – 185.
42. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P., Ferenczi E., Kundi M., Kunz Ch., Heinz F.X. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far-Eastern subtypes. Vaccine. 1992; 10 (5): 345 – 349.
43. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф., Гришечкин А.Е., Исаева Е.И. Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современным изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 5 (66): 67 – 75.
44. Афонина О.С., Терехина Л.Л., Барахлева О.А., Ладыженская И.П., Саркисян К.А., Воробьева М.С. и др. Экспериментальное изучение перекрестного иммунного ответа на антигены штаммов вируса клещевого энцефалита разных генотипов у мышей BALB/c, иммунизированных различными вариантами вакцины клещевого энцефалита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 5 (78): 88 – 96.
45. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., Holzer G.W., Falkner F.G., Unger B. et al. Tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induced broadly active cross-neutralization antibodies in humans. Journal of infectious diseases. 2011; 203: 1556 – 1564.
46. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами. Ред.: Гинсбург, В.И. Злобин. Клещевой энцефалит. Москва; 2013: 61 – 173.
47. Левина Л.С., Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Бочкова Н.Г., Маленко Г.В. и др. Коллекция штаммов сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита. Медицинская вирусология. 2013; XXVII (II): 34.
48. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я. и др. Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (1): 56 – 64.
49. Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V., Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far-Eastern subtype strains of Tick-borne encephalitis virus. Vaccine. 2007; 25: 895 – 901.
50. Чаусов Е.В., Терновой В.А., Протопопова Е.В., Коновалова С.Н., Кононова Ю.В., Тупота Н.Л. и др. Молекулярно-генетический анализ полного генома вируса клещевого энцефалита сибирского субтипа на примере современного изолята Коларово-2008. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 110: 44 – 47.
51. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 17 – 22.
52. Jaaskelinen A., Korhonen T., Krust M., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis in Finland. EpiNorth. 2011; 12 (2): 40 – 44.

References

1. Zilber L.A., Levkovich E.N., Shubladze A.K., Chumakov M.P., Solov'ev V.D., Sheboldaeva A.D. Etiology of Spring-summer encephalitis. Arkhiv biologicheskikh nauk. 1938; 52 (1): 162 – 183 (in Russian).
2. Chumakov M.P. Tick-borne encephalitis in human. PhD of med. sci. Moscow; 1944 (in Russian).
3. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H., Gould E.A., Howard C.L., Houghton M. et al. Family Flaviviridae. Taxonomic structure of Family. In: Virus taxonomy. 7th Intern. Committee for the taxonomy of viruses. Ed. by C.M. Fauquet H.L., Bishop, E. Carstens. San Diego. Academic Press. 2000: 859 – 878.
4. Votyakov V.I., Zlobin V.I., Mishaeva N.P. Tick-borne encephalitis in Eurasia, ecology, molecular epidemiology, nosology, evolution. Novosibirsk: Nauka; 2002: 438 (in Russian).
5. Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Adel'shin R.V., Kozlova I.V. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. Voprosy virusologii. 2007; 6: 4 – 13 (in Russian).
6. Kozlova I.V., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Tkachev S.E., Karan' L.S. et al. Comprehensive description of the original group of Tick-borne encephalitis virus strains, isolated on the territory of Eastern Siberia. Sibirskiy meditsinskiy journal. 2012; 4: 80 – 85 (in Russian).
7. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V., Lashkevich V.A., Venugopal K., Gould E.A. Nucleotide and deduced amino acid sequence of envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus, comparison with other flaviviruses. Virus Research. 1993; 27: 201 – 209.

8. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Turner S.L., Frolova M.P. et al. Characterization of a Siberian virus, isolated from patient with progressive chronic Tick-borne encephalitis. *J. of Virology*. 2003; 77: 1: 25 – 36.
9. Karan' L.S., Pogodina V.V., Frolova T.V., Platonov A.E. Genetic differences between East-European and Asian populations of Tick-borne encephalitis virus Siberian subtype. *Bulletin Siberian Branch of Russian Academy of medical sciences*. 2006; 1: 24 – 27 (in Russian).
10. Golovlyova I., Katargina O., Geller J., Talio T., Mittzenkov V., Vene S. et al. Unique signature amino acid substitution in Baltic Tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBE subtypes. *Intern J. Med. Microbiology*. 2008. Doi: 10.1016/J. M.M. 2007. 12.04.
11. Kolyasnikova N.M. Monitoring of TBE virus populations in Ural, West Siberian and Nord-Western regions of Russia (Virologic and molecular-biologic investigation): Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
12. Pogodina V.V., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Levina L.S., Malenko G.V., Gamova E.G. et al. Tick-borne Encephalitis evolution and the problem of TBE virus evolution. *Voprosy virusologii*. 2007; 5: 16 – 20 (in Russian).
13. Gerasimov S.G., Druzhinina T.A., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Baranova N.S., Levina L.S. et al. The features of Tick-borne encephalitis in Yaroslavl' region in modern phase. The problem of evolution of the infection. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni*. 2014; (19) 4: 37 – 44 (in Russian).
14. Verkhovina M.M. Molecular epidemiology and epizootology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: PhD of biol. sci. Irkutsk; 2015 (in Russian).
15. Tkachev S.E., Borgoyakov V.Yu., Livanova N.N., Panov V.V. Genetic types and subtypes of Tick-borne encephalitis virus in Novosibirsk Scientific Center territory. *Sibirskiy meditsinskiy journal*. 2012; 4: 41 – 44 (in Russian).
16. Kozlova I.V., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhioev Yu.P., Tkachev S.E., Karan L.S. et al. The genetic and biological properties of Tick-borne encephalitis unique group Eastern Siberia. In: *Encephalitis*. Ed by Tkachev Publisher. Intech, Croatia. 2013; 95 – 112.
17. Andaev E.I., Trukhina A.G., Borisova T.I., Karan' L.S., Pogodina V.V., Gamova E.G. et al. Peculiarity of Tick-borne encephalitis virus population in Transbaikalia. *Meditsinskaya virusologia*. 2009; XXVI: 47 – 49.
18. Lundkvist A., Vene S., Golovljova I., Mavtchoutko V., Forgren M., Kalnina V. et al. Characterization of the Tick-borne encephalitis virus from Latvia: evidence for cocirculation on the distinct subtypes. *J. Med. Virology*. 2001; 65: 730 – 735.
19. Iddskeldinen A.E., Tikkakoski T., Uzcotegui N.Y., Alekseev A., Vahert A., Vapalahti O. Siberian subtype Tick-borne encephalitis virus, Finland. *Emerg. Infect. Dis*. 2006; 12: 1568 – 1571.
20. Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Bochkova N.G., Bezrukova E.G., Naumov E.I., Snigur G.A. et al. Vaccinotherapy of chronic Tick-borne encephalitis. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni*. 2014; (19) 4: 30 – 37 (in Russian).
21. Kovalev S.Yu., Mukhacheva T.A. Problem of replacement of TBE virus genotype during last 60 years in Urals. In: *Nacional'nye priority Rossii. Actual'nye problemy prirodno-ochagovykh bolezney*. 2011; 2 (5): 151 – 153 (in Russian).
22. Kovalev S.Yu., Chernykh D.A., Kokorev V.S., Snitkovskaya T.E., Romanenko V.V. Origin and distribution of the tick-borne encephalitis virus strains of Siberian Subtype in Middle Urals, the North-West Russia and Baltic countries. *J. of General Virology*. 2009; 90: 2884 – 2892.
23. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakskina N.D. Organization of supervision for Tick-borne encephalitis and its preventive maintenance in Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2007; 5: 8 – 10 (in Russian).
24. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. The official journal of international society for vaccines. 2003; 21 (1): 50 – 55.
25. Heinz F., Holtzman H., Essl A., Kundt M. Analysis of efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Voprosy virusologii*. 2008; 2: 19 – 27 (in Russian).
26. Kunze M. FSME-IMMUN: successfully protecting against tick-borne encephalitis (TBE) for more than 30 years. Immunogenicity, effectiveness and safety of FSME-IMMUN. *Vaccine*. 2010; 3: 3 – 5.
27. Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Kilyachina A.S. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. *J. of Ural med. Academy*. 2010; 21: 125 – 132 (in Russian).
28. Esunina M.S. Modern tendention of TBE morbidity and different tactics of immunization. Doctorat of med. sci. Ekaterinburg; 2015 (in Russian).
29. Tick-borne Encephalitis prevention Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP 3.1.3.2352-07. Moscow; 2008 (in Russian).
30. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Pakskina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. Morbidity rates as regards Tick-borne encephalitis in Russian Federation and across Federal Districts in 2009 – 2013. *Epidemiological Situation in 204 and prognosis for 2015. Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2015; 1: 46 – 50 (in Russian).
31. Kon'kova-Reidman A.B., Zlobin V.I. Specific and nonspecific prevention of Tick-borne Encephalitis and Ixodes borrelioses in the Southern Urals. *Siberian Medical Journal*, 2012; 4: 71 – 74 (in Russian).
32. Luchinina S.V., Stepanova O.N., Pogodina V.V., Sten'ko E.A., Chirkova G.G., Gerasimov S.G. et al. Modern epidemiologic situation of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk Region of Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3: 32 – 37 (in Russian).
33. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patient with plural vaccination. *Voprosy virusologii*. 2013; 2: 33 – 37 (in Russian).
34. Efimova A.R., Karan' L.S., Drozdova O.M., Grigor'eva Ya E., Frolova N.A., Sheiderova I.D. et al. Modern epidemiological situation of Tick-borne Encephalitis and genetic variability TBEV in Kemerovo region territory. *Meditsinskaya virusologia*. 2015; XXIV (in Russian).
35. Dmitrieva G.M., Saliyeva L.V. Vaccinoprevention influence on epidemiological process of Tick-borne encephalitis in Krasnoyarsk region. *Journal infektsionnoy patologii*. Irkutsk. 2012; 3: 19 (in Russian).
36. Vorobieva M.S., Merkulov V.A., Ladyzhenskaya I.P., Rukavishnikov A.V., Shevtsov V.A. History of creation and quality evaluation of modern Tick-borne encephalitis vaccines of domestic and foreign production. *Scientific center of medical products bulletin*. 2013; 3: 40 – 44 (in Russian).
37. Levkovich E.N., Zasukhina G.D. Tissue cultural vaccines against Tick-borne encephalitis. *Vestnik of Medical Sciences Academy, USSR*. 1960; 1: 53 – 57 (in Russian).
38. Chumakov M.P., L'vov D.K., Sarmanova E.S., Naidich G.N., Chumak N.F. et al. Comparison study of epidemiological efficiency of «brain» and cultural vaccines against tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii*. 1963; 3: 307 – 315 (in Russian).
39. 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; 174 (1): 250 – 263.
40. Safronov P.F., Netesov S.V., Kapustinskiy S.P., Osipova E.G., Kiseleva N.N., Sandahcheev L.L. Tick-borne encephalitis virus: primary structure of DNK-copy genome of 205 strains. *Molekularnaya genetika, mikrobiologiya, virusologia*. 1990; 1: 6 – 13 (in Russian).
41. Ecker M., Allison, S., Meixner, T., Heinz, F. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J. Gen. Virol*. 1999; 80: 179 – 185.
42. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P., Ferenczi E., Kundi M., Kunz. Ch., Heinz F.X. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far-Eastern subtypes. *Vaccine*. 1992; 10 (5): 345 – 349.
43. Morozova O.V., Bahvalova V.N., Potapova O.F., Grishchkin A.E., Isaeva E.I. Analysis of adequacy of the four vaccines with modern tick-borne encephalitis virus isolates of the Siberian subtype. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 5 (66): 67 – 75 (in Russian).
44. Afonina O.S., Terekhina L.L., Barakhleva O.A., Ladyzhenskaya I.P., Sarkisyan K.A., Vorobyova M.S. et al. Experimental studies immune response to antigens of virus strains of tick-borne encephalitis different genotypes in Balb/c mice, immunized with various Embodiments of tick-borne encephalitis vaccine. *Epidemiologia i vaktsinoprofilaktika*. 2014; 5 (78): 88 – 95 (in Russian).
45. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., Holzer G.W., Falkner F.G., Unger B. et al. Tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induced broadly active cross-neutralization antibodies in humans. *Journal of infectious diseases*. 2011; 203: 1556 – 1564.
46. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Infections with natural focalities transmitted by Ixodes ticks. Ed. by A. Ginsburg, V. Zlobin. Moscow. 2013; Part: Tick-borne encephalitis: 61 – 173 (in Russian).
47. Levina L.S., Pogodina V.V., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Bochkova N.G., Malenko G.V. et al. Collection of Siberian subtype TBE virus strains. *Meditsinskaya virusologia*. 2013; XXVII (II): 34 (in Russian).
48. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N., Sten'ko E.A., Gorfinkel' A.N., Karmysheva V.Ya. et al. Unusual case of lethal Tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (Chelyabinsk region). *Epidemiologia i infektsionnye bolezni*. 2015; 20 (1): 56 – 65 (in Russian).
49. Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V. Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far-Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*. 2007; 25: 895 – 901.
50. Chaurov E.V., Ternovoy V.A., Protopenova E.V., Konovalova S.N., Kononova Yu.V., Tupota N.L. et al. Molecular genetic analysis of the complete genome of tick-borne encephalitis virus (Siberian subtype): modern Kolarovo-2008 isolate. *Problemy osobo opasnykh infektsiy / Problems of dangerous infections*. 2011; 110: 44 – 48 (in Russian).
51. Karan' L.S., Braslavskaya S.I., Myazin A.E. The development of methods for tick-borne encephalitis virus detection and genotyping based on amplification technologies. *Voprosy virusologii*. 2007; 6: 17 – 21 (in Russian).
52. Jaaskelinen A., Korhonen T., Krust M., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis in Finland. *EpiNorth*. 2011; 12 (2): 40 – 44.