

© КОНЬКОВА-РЕЙДМАН А.Б., ТЕР-БАГДАСАРЯН Л.В., 2014

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-036.22

Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ

«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Челябинск, ул. Горького, 28

Данные современной литературы изменили представления об этиологическом «пейзаже» болезней, возникающих после присасывания иксодовых клещей; возможность передачи ими микстинфекций стала важной научно-практической проблемой. Клещи могут быть заражены всеми семью обнаруженными патогенами (вирусом клещевого энцефалита (КЭ), тремя видами боррелий, эрлихиями, анаплазмами, бабезиями). Среди клещей с измененной морфологией моноинфицированные особи встречаются чаще в 1,3 раза, бинфицированные – в 1,5 раза, а случаи тройного заражения встречаются в 2 раза чаще, чем среди нормальных особей. Сформировались новые представления о генотипической и фенотипической гетерогенности природных популяций вируса клещевого энцефалита, обсуждаются гетерогенность генома и патогенных свойств вируса КЭ. Проведен анализ данных литературы о многогранности генетического полиморфизма, характерного для рода *Borrelia* в целом, наблюдающемся феномене несоответствия спектра генотипов боррелий в природных очагах и в биологических материалах от больных, сложных антагонистических, толерантных или симбиотических взаимодействиях между различными внутриклеточными и внеклеточными патогенами, переносимыми иксодовыми клещами, в организме переносчиков, резервуарных хозяев и макроорганизма.

Ключевые слова: молекулярная эпидемиология; клещевой энцефалит; клещевой боррелиоз; эрлихиоз.

Konkova-Reydmann A.B., Ter-Bagdasaryan L.V.

MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY OF TICKS TRANSMITTED INFECTIONS

South Ural State Medical University, 28, Gorkogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

Modern literature data have changed our imaginations about the etiological "landscape" of the diseases arising after the suction biting of ticks. The possibility of transmitting mixt-infections by ticks has become an important scientific and practical problem. Ticks can be infected by the all 7 found pathogens (TBE virus, 3 species of *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Babesia*). Among ticks with the modified morphology monoinfected individuals occur 1.3 times, biinfected - 1.5 times more frequently, and the cases of triple infection appear twice more often than among normal cases. There were formed new ideas about genotypic and phenotypic heterogeneity of natural populations of tick-borne virus, there is discussed the heterogeneity of the genome and the pathogenic properties of the TBE virus. There was performed the analysis of literature data about the multifacetedness of the genetic polymorphism typical for the genus *Borrelia* in total, observed phenomena of the discrepancy of the spectrum of genospecies of *Borrelia* in natural foci and in biological materials from patients, complex antagonistic tolerant or symbiotic interactions between various intracellular and extracellular pathogens carried by ticks, in the vector's body, reservoir hosts and macroorganism.

Key words: molecular epidemiology; tick-borne encephalitis; tick-borne Lyme disease; ehrlichiosis.

Исследования в области молекулярной эпидемиологии клещевого энцефалита (КЭ) привели к формированию новых представлений о генотипической и фенотипической гетерогенности природных популяций вируса КЭ. В настоящее время общепризнанной является точка зрения о том, что антигенные подтипы вируса КЭ (ВКЭ) соответствуют трем основным генотипам вируса – дальневосточному (генотип 1 с прототипным штаммом *Soffin*), западному (генотип 2, *Neudoerfl*) и урало-сибирскому (или сибирскому – генотип 3, *Lesopark-11*, *Vasilchenko*) [1, 2]. В результате изучения генетической вариабельности штаммов ВКЭ, на основе анализа гомологии небольшого участка гена *E* (160 нуклеотидных оснований) 34 штаммов в 2001 г. сделано предположение о существовании шести генотипов вируса [1, 3]. Три из них признаны основными [2, 4, 5]. Штамм *Turkish*, включенный вместе со штаммом *Vergina* в состав генотипа 6, зарубежными исследователями

отнесен к вариантам вируса шотландского энцефаломиелита овец (LI) [6]. Генотипы 4, 5 представлены не группами, а одиночными штаммами – 178-79 и 886-84. Все штаммы данной группы выделены на территории Восточной Сибири, в районах, где регистрируются тяжелые формы КЭ, и отвечают критериям выделения в отдельные генотипы, установленным на основании степени геномных отличий. Полученные данные позволили предположить, что структура геномов этих штаммов – результат ряда последовательных множественных рекомбинаций между геномными молекулами трех генотипов ВКЭ [7]. Недавно в ряде работ был продемонстрирован клинальный характер изменчивости вируса КЭ на протяжении его ареала [4, 5, 8].

Гетерогенность генома и патогенных свойств вируса широко обсуждается в литературе. Так, сравнительная характеристика вирулентности дальневосточного и сибирского подтипов вируса КЭ для сирийских хомячков (анализировали 100 штаммов) показала, что, несмотря на умеренную вирулентность и замедленное развитие инфекции, характерные для сибирского подтипа, последний не

Для корреспонденции (correspondence to): Конькова-Рейдман Алена Борисовна, доктор мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, e-mail: konkova-reidman@mail.ru

отличается от дальневосточного по нейроинвазивности. Штаммы этого подтипа способны вызвать тяжелые формы КЭ у обезьян. Из 18 случаев заболевания у людей, вызванных штаммами сибирского подтипа, 7 представляли собой различные формы острого КЭ (5 с летальным исходом) и 11 – хронический КЭ. Штаммы дальневосточного подтипа выделены от больных с энцефаломиелитической, менингоэнцефаломиелитической, менингополиомиелитической формами болезни, штаммы сибирского подтипа – от больных с менингоэнцефалитической формой КЭ [2].

Генотип 1 (дальневосточный субтип) встречается повсеместно на территории РФ, но преобладает на Дальнем Востоке. В Европе за пределами РФ штаммы генотипа 1 не выявлены. Штаммы генотипа 2 (европейский субтип) выявляются преимущественно в зарубежной Европе, Центральной и Северо-Западной частях России, на Алтае, в Приуралье, редко в Восточной Сибири, не обнаруживаются на Дальнем Востоке, т. е. доля генотипа 2 уменьшается с продвижением с запада на восток до нуля, в то время как доля генотипа 1 доходит на Дальнем Востоке до максимума (53%). При этом на большей части ареала в пределах РФ доминирует генотип 3 (сибирский субтип) и доля его на территории Восточной Сибири максимальна – 79% [1, 3, 5]. В.В. Погодиной [2] установлено, что сибирский подтип ВКЭ устойчиво циркулирует в восточно-европейских регионах с 1943 г., а на Урале и в Сибири – с 1960 г. При сравнении распространения субгенотипов генотипа 3 по всему обследованному ареалу выявляется, что доля субгенотипа 3а достигает максимума в европейской части ареала (44%), а именно в зарубежной Восточной Европе, а генотипа 3б – на Дальнем Востоке (71%). Штаммы из группы «ни 3а, ни 3б» преобладают в центральной части ареала и в Восточной Сибири [5].

Сравнение изолятов *B. burgdorferi* свидетельствует о значительном антигенном их полиморфизме, характерном для рода *Borrelia* в целом. К настоящему времени выделено 13 геномных групп, относящихся к комплексу *B. burgdorferi sensu lato*, из которых не все патогенны для человека. В частности, в Евразии обнаружены группы *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. garinii (mun NT29)*, *B. afzelii*, *B. valaisiana (grynnna VS116)*, *B. lusitaniae (grynnna PotiB2)*, *B. japonica*, *B. tanuki* и *B. turdae*, а в Америке – группы *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. andersonii (grynnna DN127)*, *21038, CA 55* и *25015*. *B. japonica* признана непатогенной для человека, а эпидемический потенциал группы *VS116 (B. valaisiana)* в настоящее время неизвестен [11, 14, 16, 24, 30, 31].

Спирохеты *B. garinii* и *B. afzelii* являются главными сочленами естественных боррелиозных паразитарных систем и определяют этиологию и эпидемиологию иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) в нашей стране. Геновид *B. garinii* представлен двумя типами: *20047^m* и *NT29*, а геновид *B. afzelii* – под-

группами *NT28* и *VS461* [15, 16]. Вместе с тем некоторые авторы отмечают несоответствие между спектром геновидов боррелий, выделенных у основных переносчиков и в изолятах от пациентов, что нуждается в дальнейшем изучении [13, 14, 23, 26]. Так, в исследованиях Н.Н. Ливановой и соавт. [12] 45,5% изолятов боррелий, выделенных от взрослых клещей *I. persulcatus* в Прикамье, относятся к *B. afzelii* и 46,6% – к *B. garinii*. Между тем из крови больных с эритемной формой ИКБ были изолированы только *B. garinii NT29*. Постоянно расширяется спектр диагностических наборов для детекции возбудителей, передаваемых клещами рода *Ixodes*. На основе использования разработанной Л.С. Карань и соавт. [9] РРВ-ПЦР-методики, специфичной для *B. miyamotoi*, в 2% проб крови в Восточно-Казахстанской области была обнаружена ДНК *B. miyamotoi*, предполагаемый этиологический агент острого лихорадочного заболевания, возникающего после присасывания иксодовых клещей. По данным Н.М. Колясниковой и соавт. [13], при исследовании проб крови от больных с безэритемными формами ИКБ рРНК *B. miyamotoi* присутствует в 53%. Впервые данный возбудитель был изолирован в 1995 г. М. Fukunaga из таежных клещей в Японии. Была показана их генетическая близость боррелиям группы клещевых возвратных лихорадок, как известно, переносимых клещами семейства *Argasidae* [10]. Большинство авторов, описывающих особенности клинической картины ИКБ у больных в различных участках нозоареала данной инфекции, предполагают, что в ее основе лежит генетическая гетерогенность комплекса *B. burgdorferi sensu lato* [12–15, 21, 29, 31, 32].

На сегодняшний день мало концептуальных эпидемиологических работ, учитывающих генетическое и антигенное разнообразие природно-очаговых инфекций, переносимых клещами, диапазон вирусной и бактериальной нагрузки в индивидуальных резервуарных хозяевах и переносчиках. Особый интерес представляет изучение закономерностей и современных тенденций в развитии эпидемического процесса ИКБ и КЭ на различных эндемичных территориях.

ИКБ – это этиологически самостоятельные заболевания, филогенез возбудителей которых экологически связан с определенными видами клещей рода *Ixodes*. Ретроспективный эпидемиологический анализ показал, что значительная часть заболеваний (до 30%), которые регистрировались в 1960–1980-е годы как КЭ, на самом деле являлись клещевым боррелиозом [11]. В Российской Федерации целенаправленные исследования этого заболевания начали проводиться с 1984 г. [16]. В пределах России находится значительная или даже большая часть мирового ареала *B. burgdorferi sensu lato* [14]. По уровню заболеваемости эти инфекции занимают одно из ведущих мест среди природно-очаговых зоонозов, неуклонно приближаясь к прогнозированной величине, которая составляет не менее 10–12 тыс. случаев в год. Наи-

большее число случаев регистрируется на Урале, Западной и Восточной Сибири, Волго-Вятском регионе России [16].

Заболееваемость КЭ в Российской Федерации характеризуется цикличностью, которая зависит от природных и антропогенных факторов. Беспрецедентный рост заболеваемости КЭ в 1996–1998 гг. в России обеспечивался главным образом за счет Урало-Сибирского региона [7]. После 1999–2002 гг. на всех эндемичных по КЭ территориях отчетливо прослеживается тенденция к снижению заболеваемости [18]. К особенностям современной эпидемиологии КЭ следует отнести изменение структуры заболеваемости за счет увеличения до 70–80% среди заболевших невакцинированных городских жителей, посещавших леса с бытовыми целями и для отдыха. Преимущественно заражение людей в настоящее время происходит в антропоургических очагах, возникших вследствие антропогенной модификации естественных ландшафтов [18]. Ряд авторов указывают на удлинение эпидемиологического сезона и расширение ареала инфекции, в том числе в таких регионах, как Республика Бурятия, Красноярский край и Омская, Свердловская, Кировская области [3, 13, 19].

Природно-очаговые болезни – это четко очерченная группа заболеваний, характеризующаяся специфическими чертами эпидемического процесса. Это болезни диких животных, возбудители которых обладают полипатогенностью и могут передаваться человеку, вызывая у него заболевания. Изоляты боррелий получены от иксодовых клещей трех видов, собранных на территории России: *I. persulcatus*, *I. ricinus*, *I. trianguliceps* Bir. Таежный и лесной клещи – основные переносчики и долговременные хранители боррелий в природных очагах. В пределах значительной части Европейской территории России, где эти клещи распространены симпатрично, как и при КЭ, существуют природные очаги с двумя видами переносчиков [20].

В целом боррелии, по всей видимости, представляют собой широко распространенный компонент микрофлоры внутренней среды, преимущественно кишечника, иксодовых клещей группы *ricinus-persulcatus* [15]. Циркуляция возбудителей в очаге может частично происходить и за счет только одних клещей, передающих патогены вертикально своему потомству (трансовариальная передача). Роль трансовариальной передачи боррелий клещами в природных очагах определяется многими факторами, и в первую очередь видовой принадлежностью переносчиков и боррелий [21]. Обязательным условием сохранения боррелий в популяции клещей и их обмена с позвоночными животными должна быть достаточно эффективная трансфазовая передача возбудителя. *I. persulcatus* обладает исключительной способностью к трансовариальной и почти 100% – к трансфазовой передаче возбудителя.

Микропопуляции различных микроорганизмов «образуют в одной особи клеща своеобразный па-

разитоценоз или микросообщество», по терминологии Ю.С. Балашова [22]. Полученные новые данные изменили представления об этиологическом «пейзаже» болезней, возникающих после присасывания иксодовых клещей, и сделали возможность передачи ими микстинфекций важной научно-практической проблемой [11]. В ряде работ показано, что динамика заболеваемости ИКБ четко коррелирует с численностью имаго *I. persulcatus* Schulze с фенотипическими изменениями в виде аномалий их экзоскелета [23]. Аномальные клещи могут быть заражены всеми семью обнаруженными патогенами (вирусом КЭ, тремя видами боррелий, эрлихиями, анаплазмами, babesиями). Среди клещей с измененной морфологией моноинфицированные особи встречаются чаще в 1,3 раза, биинфицированные – в 1,5 раза, а случаи тройного заражения встречаются в 2 раза чаще, чем среди нормальных особей [20, 24].

Показатели зараженности имаго *I. persulcatus*, *I. ricinus* боррелиями (по данным микроскопии) в различных регионах России довольно велики и составляют 42,4% в Пермской области [26], до 37% в Свердловской области [13], 20–31,5% в Челябинской области [27], в Западно-Сибирском регионе – от 35,6% в Тюменской области [28] до 21,8% в Алтайском крае. К настоящему времени нашла свое подтверждение гипотеза о том, что организм клеща может быть заражен несколькими геновидами боррелий [16, 30], причем показатели микстинфицированности переносчиков в разных природных очагах переменны. Так, в южнотаежных лесах Приуралья они составляют у имаго таежных клещей $1,6 \pm 0,9\%$, а у нимф $1,5 \pm 1,1\%$ [11]; на Северо-Западе России у взрослых иксодид того же вида по результатам ПЦР от $4,5 \pm 0,8$ до $19,0 \pm 6,7\%$, у лесных клещей $4,3 \pm 1,4\%$ [29], а в Польше $24,7 \pm 7,8\%$ [30]. Микстзараженность голодных нимф и имаго *I. persulcatus*, *I. ricinus* свидетельствует о трансфазовой передаче разных спирохет, а детекция сразу двух геновидов боррелий у голодных личинок позволяет предполагать совместную трансовариальную передачу этих возбудителей [15]. В настоящее время отсутствуют факты, указывающие на интерференцию между различными видами боррелий в организме иксодовых клещей. Исходя из общего уровня заболеваемости ИКБ и показателей микстзараженности клещей, Э.И. Коренберг [16] полагает, что ежегодно в России может быть до 150–250 случаев боррелиозной микстинфекции.

Особую проблему составляют в настоящее время энцефалитно-боррелиозные микстзаболевания. Впервые данные инфекции были выявлены в Австрии и России [16]. Сейчас они регистрируются в ряде стран Центральной Европы и практически на всех эндемичных территориях РФ. В нашей стране микстинфекция – более частое явление, так как вирусифорность и спонтанная инфицированность *I. persulcatus*, как правило, выше, чем *I. ricinus* [32]. В Екатеринбурге микстинфекция регистрируется у $10,7 \pm 2,2\%$ всех больных КЭ и ИКБ, в Северо-Западном регионе России – в

14% наблюдений, в Челябинской области от 25–30 до 38,4% случаев ИКБ ассоциированы с клещевым энцефалитом [13, 27, 29].

Вопреки представлениям об определенном антагонизме между вирусом и боррелиями в микстзараженных клещах [20] на репрезентативном материале было продемонстрировано, что спирохеты и вирус клещевого энцефалита не оказывают заметного влияния друг на друга [16]. Чаще всего при микстинфекции эти микроорганизмы ведут себя как синергисты [21]. Между тем статистические данные свидетельствуют, что при смешанных инфекциях зараженные переносчики вызывают ИКБ в 30 раз чаще, чем КЭ [32]. Возможное объяснение этому феномену дано в работе А.Н. Алексеева [24], который, опираясь на обзор Грубовера и Джиндрака, предположил, что лиганды боррелий блокируют процесс проникновения вирионов через мембраны в клетки клещей, причем эта блокада может осуществляться не только в кишечнике, где преимущественно обитают боррелии, но и в других тканях, в том числе в гемоцитах, что затрудняет репродукцию вируса КЭ при его парентеральном введении. Автор не исключает вероятности блокады клеток слюнных желез, так как при присасывании микстинфицированных клещей, в теле которых обнаружен антиген вируса КЭ, в 93% случаев введения вируса, видимо, не происходит. Установлено, что присутствие вируса КЭ в переносчиках – клещах-иксодидов стимулирует их хеморецепторную и двигательную активность [20]. Стимулируется агрессивность не только самок, но и нимф и самцов клещей, что увеличивает роль последних в передаче вируса без фиксирования самого факта присасывания. Более интенсивно зараженные клещи не только агрессивнее, но достоверно чаще вызывают манифестные случаи КЭ [32].

Дальнейшего изучения требуют и другие миксты, описанные в самые последние годы. В нашей стране серологически и клинически верифицированы случаи, вызванные одновременно возбудителями моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) и ИКБ, МЭЧ и КЭ, гранулоцитарного анаплазмоза человека в сочетании с КЭ [33, 34]. Эрлихиозно-боррелиозные инфекции впервые были описаны в США. В штате Коннектикут у 10–11% пациентов с серологически верифицированным Лайм-боррелиозом, одновременно выявлялся и бабезиоз [30]. В некоторых источниках литературы есть прямые указания на возможность возникновения микстинфекции КЭ и бабезиоза в Сибири [33]. По мнению А.Н. Алексеева [24], длительность присасывания единичного клеща может предопределить точность предварительного диагноза: 1) менее часа – возможно заражение только КЭ; 2) несколько часов, но менее суток – заражение любым из видов боррелий или их сочетанием друг с другом и с вирусом КЭ; 3) более суток – заражение эрлихиями или бабезиями. Возможны их сочетания с любым из видов боррелий и вирусом, но не друг с другом. В организме зараженных клещей существует сложная

система взаимодействия между отдельными микроорганизмами. Считается, что внеклеточные паразиты – боррелии, основным местом обитания которых является кишечник иксодовых клещей, встречаются в любых сочетаниях как друг с другом, так и с внутриклеточными патогенами: вирусами, эрлихиями, бабезиями. В свою очередь эрлихии и бабезии, содержащиеся в собственной клетке, никогда не встречаются в одной особи хозяина-клеща. Эрлихии, занимая свою экологическую нишу внутри клетки клеща, предохраняют своего хозяина от суперинфекции другими внутриклеточными паразитами. В основе описанного феномена лежит продукция данными микроорганизмами поверхностно-мембранных белков [33].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения многогранности генетического полиморфизма, характерного для рода *Borrelia* в целом, наблюдающегося феномена несоответствия спектра геновидов боррелий в природных очагах и в биологических материалах от больных, сложных антагонистических, толерантных или симбиотических взаимодействий между различными внутриклеточными и внеклеточными патогенами, переносимыми иксодовыми клещами, в организме переносчиков, резервуарных хозяев и макроорганизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. *Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита*. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003.
2. Погодина В.В., Романенко В.В., Карань Л.С., Есюнина М.С., Килячина А.С., Колясникова Н.М. и др. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы профилактики. *Медицинская вирусология*. 2006; 23: 110–5.
3. Злобин В.И., Верховина М.М., Демина Т.В., Джигоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2007; 6: 4–13.
4. Козлова И.В., Ткачев С.Е., Злобин В.И., Верховина М.М., Демина Т.В., Джигоев Ю.П. и др. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксиолигонуклеотидных зондов. *Вопросы вирусологии*. 2009; 3: 33–42.
5. Demina T.V., Dzhigoev Yu.P., Verkhovina M.M., Kozlova I.V., Tkachev S.E., Plyusnin A. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *Medical Virology*. 2010; 82: 965–76.
6. Ecker M., Allison S.T., Meixner T., Heinz F.X. Sequences analysis and genetic classification of TBEV from Europe and Asia. *J. Gen. Virol.* 1999; 80(1): 179–85.
7. Злобин В.И., Демина Т.В., Верховина М.М., Джигоев Ю.П., Козлова И.В., Ткачев С.Е. и др. Антигенные и генетические типы вируса клещевого энцефалита. *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. 2010; 21: 85–90.
8. Мязин А.Е., Карань Л.С., Браславская С.И. Развитие методов детекции и генотипирования вируса КЭ на основе амплификационных технологий. *Вопросы вирусологии*. 2007; 6: 17–22.
9. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Федорова М.В. Изучение инфицированности *Ix. persulcatus* патогенными для человека микроорганизмами в Восточно-Казахстанской области. *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. 2010; 21: 185–86.

10. Fukunaga M.I., Takahashi Y., Tsuruta Y., Matsushita O., Ralph D., McClelland M. et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miamotoi* sp. nov., isolated from the Ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1995; 45: P. 804–10.
11. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник РАМН.* 2001; 11: 41–6.
12. Ливанова Н.Н., Фоменко Н.В., Ливанов С.Г. Генетическая неоднородность представителей рода *Borrelia*, формирующих природные очаги близ Северной границы ареала таежного клеща на Урале. *Вестник Уральской государственной медицинской академии.* 2010; 21: 110–4.
13. Колясникова Н.И., Махнева Н. А., Топоркова М. Г., Надеждина М. В., Есаулкова А.Ю., Романенко В. В. и др. Генодиагностика спектра инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник Уральской государственной медицинской академии.* 2010; 21: 187–88.
14. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза-ИКБ в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1996; 3: 14–8.
15. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Паразитология.* 1999; 33(4): 273–89.
16. Коренберг Э.И. ИКБ: итоги изучения и профилактики в России. В кн.: *Клещевые боррелиозы: Материалы научно-практической конференции.* 2002. Ижевск. 2002: 167–74.
17. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии.* 2007; 5: 8–10.
18. Злобин В.И. Эпидемиологический мониторинг и профилактика иксодовых клещевых инфекций в условиях сочетанных природных и антропогенных очагов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2008; 2: 10–4.
19. Ястребов В.К. Современные тенденции эпидемического процесса трансмиссивных природно-очаговых инфекций. *Вестник Омского университета.* 1997; 3: 42–5.
20. Алексеев А.Н. Система клещ-возбудитель и ее эмерджентные свойства. СПб: Зоологический институт РАН; 1993.
21. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Усков А.Н. Сравнительная эффективность различных методов определения зараженности клещей рода *Ixodes* спирохетами и патогенными для человека боррелиями. В кн.: *Сборник научных работ по материалам Республиканской научной конференции «Экология, биоразнообразие и значение кровососущих членистоногих России».* Великий Новгород; 2002: 4–8.
22. Балашов Ю.С. Термины и понятия, используемые при изучении популяций и сообществ паразитов. *Паразитология.* 2000; 34(5): 361–70.
23. Zharkov S.D., Dubinina V., Alekseev A.N., Jensen P.M. Anthropogenic pressure and changes in *Ixodes* tick populations in the Baltic region of Russia and Denmark. *Acarina. Russian Journal of Acarology.* 2000; 8(2): 137–41.
24. Алексеев А.Н., Волкова Л.И., Васькова М.А., Дубинина Е.В. Клинические и паразитологические аспекты взаимодействия возбудителей клещевых инфекций: боррелиоза и клещевого энцефалита. *Журнал инфекционной патологии.* 1996; 4: 5–14.
25. Persing D.H., Conrad D.H. Babesiosis: new insights from phylogenetic. *Infect. Agents Dis.* 1995; 4: 182–95.
26. Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н. Инфекции, передающиеся клещами в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). *Методические рекомендации.* Пермь: Урал-Пресс; 2007.
27. Конькова-Рейдман А.Б. Моно- и микст-инфекции иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого энцефалита: клиника, эпидемиология, иммуноопосредованные аспекты патогенеза: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2014.
28. Колчанова Л.П. Спонтанная зараженность клещей боррелиями и степень их индивидуальной инфицированности в различных ландшафтных подзонах Тюменской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1997; 1: 49–50.
29. Токарев Н.К., Стоянова Н.А., Вершинский Б.В., Козаренко А.А., Куликов В.Н., Андрейчук Ю.В. и др. Эколого-эпидемиологическая характеристика Лайм-боррелиозов в Северо-Западном федеральном округе. В кн.: *Материалы Научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы».* Ижевск; 2002. 282–5.
30. Stańczak J., Kubica-Biernat B., Racewicz M., Kruminis-Lozowska W., Kur J. Detection of three genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected in different regions of Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* 2000; 290: 6: 559–66.
31. Ruzic-Sabljic E. Characterization of B.b.s.l. strains isolated from human material in Slovenia. *Wien. Klin. Wschr.* 2002; 114: 544–50.
32. Алексеев А.Н. Современное состояние знаний о переносчиках клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2007; 5: 21–6.
33. Коломеев А.Н., Абрамова Н.В., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Арсеньева И.В. Выявление протеобактерий (бартоanelл и риккетсий), спирохет (боррелий) и вируса клещевого энцефалита у иксодовых клещей, мелких млекопитающих, в клиническом материале пациентов. В кн.: *Материалы Научно-практической конференции «Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения».* Омск; 2008; т. 1: 228–31.
34. Stafford K.C 3rd, Massung R.F., Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Anderson J.F. Infection with agents of human granulocytic ehrlichiosis, lyme disease, and babesiosis in wild white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) in Connecticut. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37(9): 2887–92.

REFERENCES

1. Zlobin V.I., Belikov S.I., Dzhiyev Ju.P., Demina T.V., Kozlova I.V. *Molecular Epidemiology of Tick-borne Encephalitis. [Molekuljarnaja jepidemiologija kleshhevogo jencefalita]*. Irkutsk: RIO VSNC SO RAMN, 2003. (in Russian)
2. Pogodina V.V., Romanenko V.V., Karan L.S., Yesyunina M.S., Kilyachina A.S., Kolyasnikova N.M. et al. The structure of a virus of tick-borne encephalitis populations in Sverdlovsk region at the present stage and prevention issues. *Meditinskaya virusologiya.* 2006; 23: 110–5. (in Russian)
3. Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhiyev Yu.P. i dr. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii.* 2007; 6: 4–13. (in Russian)
4. Kozlova I.V., Tkachev S.E., Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Demina T.V., Dzhiyev Yu.P. et al. Genetic variability and genotyping of a tick-borne virus by means of DNA probes. *Voprosy virusologii.* 2009; 3: 33–42. (in Russian)
5. Demina T.V., Dzhiyev Y.P., Verkhovina M.M., Kozlova I.V., Tkachev S.E., Plyusnin A. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *Medical Virology.* 2010; 82: 965–76.
6. Ecker M., Allison S.T., Meixner T., Heinz F.X. Sequences analysis and genetic classification of TBEV from Europe and Asia. *J. Gen. Virol.* 1999; 80(1): 179–85.
7. Zlobin V.I., Demina T.V., Verkhovina M.M., Dzhiyev Yu.P., Kozlova I.V., Tkachev S.E. et al. Antigenic and genetic types of tick-borne encephalitis virus. *Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii.* 2010; 21: 85–90. (in Russian)
8. Myazin A.E., Karan' L.S., Braslavskaya S.I. Development of methods for the detection and genotyping of TBE virus, based on amplification technology. *Voprosy virusologii.* 2007; 6: 17–22. (in Russian)
9. Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Fedorova M.V. Studying infection *Ix. persulcatus* human pathogenic microorganisms in the East Kazakhstan region. *Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii.* 2010; 21: 185–6. (in Russian)
10. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y., Matsushita O., Ralph D., McClelland M. et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miamotoi* sp. nov., isolated from the Ixodid tick *Ixodes persulcatus*.

- tus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1995; 45: P. 804–10.
11. Korenberg E.I. Studying and prevention of the mikst-infections, being transferred by *Ixodes* ticks. *Vestnik RAMN.* 2001; 11: 41–6. (in Russian)
 12. Livanova N.N., Fomenko N.V., Livanov S.G. Genetic heterogeneity of representatives of the *Borrelia* forming the natural centers near Northern border of an area of a taiga tick in the Urals. *Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii.* 2010; 21: 110–4. (in Russian)
 13. Kolyasnikova N.I., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Nadezhkina M. V., Esaulkova A. Yu., Romanenko V. V. et al. Genodiagnostic of a range of the infections, being transferred *Ixodes* ticks. *Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii.* 2010; 21: 187–8. (in Russian)
 14. Korenberg E.I. Lyme borreliosis group in Russia. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 1996; 3: 14–8. (in Russian)
 15. Korenberg E.I. Study and Prevention of mixed infections transmitted by *Ixodes* ticks. *Parazitologiya.* 1999; 33(4): 273–89. (in Russian)
 16. Korenberg E.I. *Ixodes borreliosis*: results of the study and prevention in Russia. Kleshchevye borreliozy: Proceedings of the conference. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* 2002. Izhevsk. 2002: 167–74. (in Russian)
 17. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakskina N.D. Organization of tick-borne virus encephalitis supervision and measures for its prevention in the Russian Federation. *Voprosy virusologii.* 2007; 5: 8–10. (in Russian)
 18. Zlobin V.I. Epidemiological surveillance and prevention of *Ixodes* tick-borne infections in conditions combined natural and anthropogenic foci. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2008; 2: 10–4. (in Russian)
 19. Yastrebov V.K. Modern trends in the epidemic process transmissible natural focal infections. *Vestnik Omskogo universiteta.* 1997; 3: 42–5. (in Russian)
 20. Alekseev A.N. System tick-pathogen and its special properties. St. Petersburg: Zoologicheskij institut RAN; 1993. (in Russian)
 21. Alekseev A.N., Dubinina E.V., Uskov A.N. Comparative efficacy of different methods of determining the infestation of ticks of the genus *Ixodes* by spirochetes and human pathogenic *Borrelia*. Collection of scientific papers based on the Republican scientific conference “Ecology, biodiversity and the importance of blood-sucking arthropods Russia”. *Sbornik nauchnykh rabot po materialam Respublikanskoj nauchnoj konferentsii “Ekologiya, bioraznoobrazie i znachenie krovososushchih chlenistonogikh Rossii”.* 2002. Velikiy Novgorod; 2002: 4–8. (in Russian)
 22. Balashov Yu.S. Terms and concepts used in the study populations and communities of parasites. *Parazitologiya.* 2000; T. 34, № 5: 361–70. (in Russian)
 23. Zharkov S.D., Dubinina V., Alekseev A.N., Jensen P.M. Anthropogenic pressure and changes in *Ixodes* tick populations in the Baltic region of Russia and Denmark. *Acarina. Russian Journal of Acarology.* 2000; 8(2): 137–41.
 24. Alekseev A.N., Volkova L.I., Vashukova M.A., Dubinina E.V. Clinical and parasitological aspects of interaction between agents of tick-borne infections: Lyme disease and tick-borne encephalitis. *Zhurnal infektsionnoj patologii.* 1996; 4: 5–14. (in Russian)
 25. Persing D.H., Conrad D.H. Babesiosis: new insights from phylogenetic. *Infect. Agents Dis.* 1995; 4: 182–95.
 26. Korenberg Je.I., Vorob'eva N.N., Sumlivaja O.N. *Infections Transmitted by Ticks in the Perm Region (Etiology, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, Prevention).* [Infekcii, peredajushiesja kleshhami v Permskom krae (jetiologija, jepidemiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)]. *Methodical Recommendations.* [Metodicheskie rekomendacii]. Perm': Ural-Press; 2007. (in Russian)
 27. Kon'kova-Rejdmann A.B. Mono- and Mixed Infection of *Ixodes* tick Borreliosis and tick-borne Encephalitis: Clinical, Epidemiology, Pathogenesis of Immune-mediated Aspects: [Mono- i mikst-infekcii iksodovykh kleshhevyyh borreliozov i kleshhevogo jencefalita: klinika, jepidemiologija, immunooposredovannyye aspekty patogenez]: Dis. St. Petersburg. 2014. (in Russian)
 28. Kolchanova L.P. Spontaneous *Borrelia* infected ticks and their individual degree of infection in various landscape subzones of the Tyumen region. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 1997; 1: 49–50. (in Russian)
 29. Tokarevich N.K., Stoyanova N.A., Vershinskiy B.V., Kozarenko A.A., Kulikov V.N., Andreychuk Yu.V. et al. Ecological and epidemiological characteristics of Lyme borreliosis in the North-West Federal District. In: Proceedings of the scientific-practical conference “Lyme borreliosis”. Izhevsk: 282–5. (in Russian)
 30. Stańczak J., Kubica-Biernat B., Racewicz M., Kruminis-Lozowska W., Kur J. Detection of three genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected in different regions of Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* 2000; 290: 6: 559–66.
 31. Ruzic-Sabljic E. Characterization of B.b.s.l. strains isolated from human material in Slovenia. *Wien. Klin. Wschr.* 2002; 114: 544–50.
 32. Alekseev A.N. Current state of knowledge of carriers of tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii.* 2007; 5: 21–6 (in Russian).
 33. Kolomeets A.N., Abramova N.V., Shpynov S.N., Rudakov N.V., Arsen'eva I.V. Identification of proteobacteria (*Bartonellas* and rickettsial) spirochete (*Borrelia*) and tick-borne encephalitis virus in ticks, small mammals, in clinical material of the patients. Proceedings of the scientific-practical conference “Actual problems of the sanitary and epidemiological welfare of the population. Omsk; 2008; Vol. 1: 228–31. (in Russian)
 34. Stafford K.C 3rd, Massung R.F., Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Anderson J.F. Infection with agents of human granulocytic ehrlichiosis, lyme disease, and babesiosis in wild white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) in Connecticut. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37(9): 2887–92.

Поступила 22.04.14
Received 22.04.14

Сведения об авторах:

Тер-Багдасарян Лариса Викторовна, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней, e-mail: 9193447542@mail.ru