

Экологический гомеорез в механизме эволюции вирулентности и путей проникновения в организм человека возбудителей природно-очаговых инфекций

А. В. ДУБОВ

ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН, Красноярск

При природно-очаговых инфекциях (на примере заболеваний комплекса клещевого энцефалита) выявлены особенности формирования экологического гомеореза, т. е. вступление в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и, особенно, межвидовом уровнях. Отмечена эволюция эпидемиологии и клинической картины природно-очаговых инфекций при антропогенном воздействии на природные очаги, участии в циркуляции возбудителей необычных для этих очагов теплокровных животных и иксодовых клещей.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, экологический гомеорез, система макроорганизм — вирус

Ecological Homeorhesis in the Mechanisms of Virulence Evolution and Penetration of Agents of Feral Herd Infections into Humans

A. V. Dubov

Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russia

We defined the characteristics of formation of ecological homeorhesis in feral herd infections (as exemplified by tick-borne encephalitis). By ecological homeorhesis we understand the process of harmonization between ecological factors and homeostasis systems on population, species and especially interspecies levels. We marked the evolution of epidemiology and clinical features of feral herd infections under anthropogenic influence upon natural hot spots. We also found in the circulation in endotherms and Lyme ticks the participation of such agents, which are unusual for these hot spots.

Keywords: feral herd infections, ecological homeorhesis, microorganism-virus system

Контактная информация: Дубов Александр Владимирович — д.м.н., проф., гл.н.с. НИИ медицинских проблем Севера СО РАН; 660135, Красноярск, ул. Взлетная, д. 16, кв. 52, т. 8 (391) 255-10-67; (Dubov A. V. — DMC, Professor)

УДК 616.915:578

Ранее нами разработаны фундаментальные основы формирования экологического гомеореза [1–2]. Отмечены особенности эволюции эпидемиологии и клинического течения антропонозов (на примере кори) при воздействии на систему человек — вирус в чреде поколений экстремально высоких или низких температур воздуха и элиминации вируса на обширных территориях [3].

В настоящей работе мы опирались на фундаментальные исследования, свидетельствующие о трансформации путей проникновения возбудителей инфекционных заболеваний не через тропный орган, кровь или перинатально с изменением тропизма инфекта, что приводит к утяжелению клиники с неуклонно прогрессирующим течением и является основой современной инфектологии, направленной на разработку учения о воротах возбудителя инфекции, его тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах [4–5]. При разработке стратегии и тактики борьбы с природно-очаговыми заболеваниями с учетом, что человек является тупиком в циркуляции возбудителей этих инфекций проанализировано два этапа формирования экологического гомеореза в биоценозе на примере возбудителей комплекса клещевого энцефалита (КЭ): 1) естественная циркуляция вирусов в природных очагах; 2) влияние хозяйственной деятельности человека на эволюцию экологического гомеореза в биоценозе.

В природных очагах возбудителей комплекса КЭ вирус циркулирует по схеме: клещ — дикие теплокровные животные — клещ. Основными хранителями и переносчиками вируса КЭ к Западу от р. Волга, являются клещи *Ixodes ricinus*, а к Востоку — *Ixodes persulcatus*. Эволюция вирусов

комплекса КЭ осуществлялась при обитании в биоценозе других видов клещей: шотландского энцефаломиелиита — *Rhipicephalus appendiculatus*; омской геморрагической лихорадки *Dermacentor pictus*, *Dermacentor marginatus*; кассанурской лесной болезни клещи рода *Haemaphysalis*; Лангат *Ixodes granulatus*, *Haemaphysalis parviana*. Под влиянием хозяйственной деятельности человека в циркуляцию вирусов комплекса КЭ помимо диких включаются домашние животные: коровы, овцы, козы, собаки и др.

Вирус КЭ в 0,5–20% случаев вызывает у человека очаговые поражения головного и спинного мозга, преимущественно после присоса инфицированного иксодового клеща [7]. Циркуляция вируса в естественных условиях осуществляется за счет попеременного размножения его в клещах и млекопитающих, при этом он может длительное время циркулировать только в клещах за счет трансвариальной и трансфазной передачи. Показано, что в результате пассажей на клещах существенно снижается вирулентность вируса вводимого экстраневрально экспериментальным животным [8]. При пассажах штаммов вируса КЭ, адаптированного к клещам, через головной мозг мышей, наблюдалась реверсия вирулентных свойств [9, 10], которая, скорее всего, происходила в результате селекции из смешанной популяции штамма, состоящего из множества более или менее вирулентных вирусов, возможно разных генотипов при искусственном введении в головной мозг мышей [11–13]. Однако, такой реверсии не выявлено при частных многократных пассажах при экстраневральном введении мышам штаммов вируса, выделенных на культуре клеток из иксодовых клещей. В качестве вирусосодержа-

щего материала использовали суспензии лимфатических узлов мышей, получаемых через 24–48 часов после заражения животных. В этом случае мы пытались исключить в пассажах вирионы, способные пройти через гематоэнцефалический барьер и репродуцироваться в тканях ЦНС. Более того, многократные частные пассажи вирулентных штаммов приводили к селекции вариантов, обладающих пониженной периферической нейровирулентностью.

Установлено, что популяции многих видов и сообществ мелких и крупных млекопитающих, обеспечивающих циркуляцию вирусов комплекса КЭ, в том числе и омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), включая водяную крысу, при естественных способах заражения при присасывании вирусосодержащих иксодовых клещей и интродукции вируса в кровь, как правило, не болеют указанными инфекциями. Это объясняется формированием экологического гомеореза с предшествующим в чреде поколений естественным отбором. Развивающаяся достаточно высокая вирусемия у животных поддерживает циркуляцию возбудителя в эпизоотической цепи.

Однако, в связи с прерыванием последней в организме человека, переносящего тяжелый, порой смертельный КЭ, циркуляция вируса, как правило, прекращается и он гибнет.

ОГЛ была описана в 1943 году, а вирус ОГЛ выделен в 1947 году [14–15]. До конца 50-х годов XX века единственно возможным путем проникновения вируса ОГЛ считался трансмиссивный через присос клещей *D. pictus* и *D. marginatus*. Однако, в 1928 году в Сибирь была завезена ондатра из Канады, где не установлена циркуляция вирусов КЭ и ОГЛ [16], которая включилась в биоценоз Сибири как новый экологический компонент. Животное оказывалось эволюционно не подготовленным к встрече с возбудителем ОГЛ. Эпизоотии ондатры в 50-е годы XX столетия привели к гибели 92–95% их популяции. Из органов и тканей, в том числе из головного и спинного мозга, выделялся вирулентный вирус. В 60-е годы наблюдалась гибель уже около 50% популяции, а в 70-е годы XX столетия в период эпизоотии, подтвержденной нами вирусологически, зарегистрирована гибель всего 4–6% популяции ондатры. У незаболевших ондатр вирус удалось выделить из крови и внутренних органов (преимущественно из лимфоузлов и носоглотки). Из головного мозга этих животных вирус или не выделялся или были обнаружены очень низкие концентрации его. У 87% здоровых ондатр выявлялись специфические антитела. При экстраневральном (подкожно, внутрибрюшинно, перорально и интраназально) заражении ондатр, не содержащих антител против вируса ОГЛ и КЭ, штаммами вируса ОГЛ, выделенными в 50-е годы, у животных развивался тяжелый панэнцефалит. Ондатры заболевали и гибли на 1–3 дня позже, чем при внутримозговом заражении. При подобном заражении ондатр штаммами вируса ОГЛ, выделенными в 60-е годы, исходы были разные. Отдельные штаммы вызвали развитие энцефалита с параличами конечностей и гибелью животных, при заражении другими — у ондатр наблюдалась лишь вялость, в некоторых случаях легкие судороги. Многие ондатры выздоравливали. При экстраневральном заражении ондатр штаммами вируса ОГЛ, выделенными от здоровых ондатр в 70-е годы, заболеваний и гибели животных, как правило, не наблюдалось.

В 1940–1946 гг. при первоначальных зарегистрированных массовых вспышках заболеваний ОГЛ доминировала трансмиссивная передача вирусов населению клещами. Однако, после 1950 г. этот путь передачи возбудителей наблюдался реже, а к середине 50-х годов уступил

место заражению людей при контакте с ондатрами. В 1961–1962 гг. в лесостепных районах Новосибирской области были зарегистрированы зимние вспышки этого заболевания у 54 охотников за ондатрами и членов их семей, обрабатывающих зараженные вирусом тушки ондатр. Заражение людей происходило, очевидно, аэрогенным путем. В 1964–1965 гг. аналогичные заболевания были выявлены в зимний период среди охотников и членов их семей в Бердюжском районе Тюменской области, а в 1975–1978 гг. на Воробьевских озерах на границе Ишимского района Тюменской области с Казахстаном. Болеют в основном люди в возрасте от 5 до 70 лет. Инкубационный период от 3 до 10 дней. Клиническая картина представляется в виде вирусной лихорадки средней тяжести, признаки поражения ЦНС очень редки. Геморрагические проявления обычно представлены капиллярными подкожными кровотечениями, развивающимися на 7–12 день заболевания. Инфекция протекает весьма доброкачественно и с низким уровнем летальности.

Установлена высокая связь вируса ОГЛ с возбудителем КЭ. Уровень гомологии нуклеотидной последовательности гена белка Е вируса ОГЛ с восточным, западным и западносибирско-зауральским субтипами вируса КЭ составляют 80–82% [17]. Основные субтипы вируса КЭ отличаются между собой несколько меньше, и этот уровень отличий составляет 1700–2100 лет дивергенции. Однако, роль нового хозяина вируса ОГЛ (ондатры) заключается в активизации природных очагов этой инфекции и/или в ускоренной эволюции вируса ОГЛ в новом хозяине на юге Западной Сибири [18]. В результате чего эволюционировал экологический гомеорез на межвидовом уровне в системе ондатра — вирус ОГЛ с трансформацией пути проникновения в организм человека и кардинальным метаморфозом тропизма возбудителя.

За 76-летний период изучения КЭ произошли незначительные изменения его клинки в сторону более легкого течения. Вряд ли это можно объяснить наличием только субъективных моментов в связи с улучшением диагностики заболевания. В некоторых районах Дальнего Востока до настоящего времени остается высокая летальность от КЭ, существенно преобладают тяжелые паралитические формы инфекции [19–21]. Тяжелое течение КЭ с высокой летальностью регистрируется преимущественно в таёжных малоосвоенных человеком ландшафтах Восточной, Западной Сибири и Урала. Так, в таёжной зоне Красноярского и Пермского краев, Иркутской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Тюменской и Свердловской областей паралитические формы КЭ превышают 10–15% в группе заболевших. В Ханты-Мансийском автономном округе летальность от КЭ в отдельные годы достигает 40%. Однако, в лесостепной зоне России заболевание КЭ протекает более легко с преобладанием непаралитических, довольно часто субклинических форм (например, в Октябрьском районе Пермской области) или же контакт людей с вирусофорными клещами заканчивается естественной иммунизацией без клинических проявлений инфекции. Так, в лесостепном Исетском районе Тюменской области в течение многих лет не было зарегистрировано ни одного больного КЭ. Вирусофорность клещей *I. persulcatus* составляла 17,6–30%. Иммунная прослойка местного населения к возбудителю КЭ выявлялась в 80–95%. Из крови здоровых людей, снявших с себя за 3–10 дней напитавшихся кровью клещей, в 3,6% при пассажах в культурах ткани фибробластов куриного эмбриона выделен вирус КЭ. Все изолированные штаммы обладали низкой вирулентностью для белых мышей при подкожном введении ви-

руса. При длительном наблюдении (4—13 лет) за детьми и взрослыми людьми в Исетском районе Тюменской области, подвергшихся нападению клещей и содержащих в сыворотке крови специфические антитела, ни в одном случае не было установлено развитие хронического КЭ.

Различие по тяжести и исходам клинического проявления КЭ в разных ландшафтных зонах (таёжная, лесостепная) можно объяснить изменениями компонентов биосистемы макроорганизма — вирус КЭ. По мере интенсификации хозяйственной деятельности человека таёжные ландшафты трансформируются в лесные, лесостепные и степные. Изменяется спектр клещей-переносчиков вируса КЭ. В биоценозы, помимо таёжных клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus*, внедряются лесостепные и степные клещи *D. marginatus*, *D. pictus*, *H. cunicula* др., изменяется спектр прокормителей клещей. Постепенно из циркуляции вируса вытесняются дикие и включаются домашние животные: коровы, козы, собаки и др.

В естественных условиях при взаимодействии популяций макроорганизма (иксодовые клещи и их прокормители) и микроорганизма (вирусы комплекса КЭ) определенное преимущество в процессе адаптации, отбора и формирования экологического гомеореза, имеет микроорганизм, так как его воспроизводство в единицу времени существенно опережает воспроизводство макроорганизма. На примере вирусов гриппа показано, что эволюция структур РНК происходит в миллионы раз быстрее, чем ДНК. За 10 лет эволюция вирусов гриппа прорабатывает такой же, если не больший путь, чем за 10 млн. лет эволюция человека [22]. Следовательно, в системе макроорганизм — микроорганизм при взаимодействии компонентов системы происходит микроэволюция макроорганизма и макроэволюция микроорганизма.

Вирусы комплекса КЭ тесно связаны с различными видами иксодовых клещей, обитающих в ареале их циркуляции. Наиболее вероятно, что природные очаги предков вирусов комплекса КЭ формировались ещё до миоценового периода, когда уже существовали ландшафты, свойственные этим очагам, а основные хозяева возбудителей занимали те же экологические ниши, что и их современные потомки. Сложившиеся первичные биоценозы, вероятно, существовали еще до разобщения материков, т. е. к началу палеоцена. В первый период мезозоя началось расселение семейства *Ixodidae* из первоначального центра его обитания в области евро-канадского щита. После разобщения материков произошло разделение как семейства *Ixodidae*, так и первоначальных его прокормителей (пресмыкающихся, насекомых, грызунов). Лишь позднее осуществилась самостоятельная эволюция биоценозов. Их расчленение могло способствовать формированию генетических вариантов вируса КЭ [8, 22—24]. В связи с длительным разделением до палеоцена водных бассейнов Европы и Сибири создались условия для изолированного развития западного и восточного вариантов вируса КЭ. Интенсивное освоение человеком таёжных территорий, постепенное вытеснение из циркуляции возбудителя диких животных с интродукцией домашних привело к трансформации природных очагов КЭ с постепенным формированием переходных и антропогенных. Причем наиболее обжитыми явились западные территории европейского, затем и азиатского материков. Полигостальный характер очагов вирусов КЭ обеспечивается всеми видами теплокровных животных и иксодовых клещей, обитающих на территории этих очагов. При этом наблюдается тенденция к развитию бессимптомных инфекций у большинства животных, составляющих экосистемы и участвующих в цирку-

ляции вирусов комплекса КЭ, что приводит к эволюции экологического гомеореза на основе адаптации и естественного отбора в системе макроорганизм — вирус. В дополнение к восточному, западно-сибирско-зауральскому и западному вариантам КЭ описан двухволновый вирусный менингоэнцефалит в западных районах России, Белоруссии, на отдельных территориях Словакии, Норвегии, Финляндии, Швеции [3]. Многие случаи заболевания возникли в лесостепных районах России без всякой связи с присосами иксодовых клещей, носили характер семейных алиментарных вспышек и были вызваны употреблением в пищу сырого молока коз, заразившихся КЭ на пастбище в результате контакта с клещами. Интервалы между заболеваниями людей колебались от 1 до 5 дней, что указывало на общий источник заражения, приводящий нередко почти к одномоментному заболеванию 20 и более лиц, употреблявших молоко одной и той же инфицированной козы. Семейно-групповые заболевания отмечаются у людей, употребляющих молоко коз, в любом возрасте, в том числе и у детей раннего и дошкольного возраста. К сожалению, экспериментальное изучение вируса стало возможным только 75 лет тому назад после установления этиологии КЭ. В опытах на обезьянах *Macacus rhesus*, зараженных в головной мозг, были установлены существенные различия клинического течения экспериментального КЭ в зависимости от изоляции вируса в различных типах очагов: таёжный или лесостепной [25]. Штаммы вирусов, выделенные из крови больных людей и иксодовых клещей из таёжных районов Дальнего Востока, Западной Сибири и Урала вызывали у обезьян почти в 100% глубокие парезы и параличи со смертельным исходом на 4—12 день после начала заболевания. В отличие от восточного клинического варианта нами впервые дифференцирован западно-сибирско-зауральский вариант, который позже генетиками определен как сибирский генотип [26]. Штаммы вируса были изолированы в лесостепной зоне Западной Сибири (Кемеровская, Новосибирская, Тюменская области) или Зауралья (Свердловская область). При внутримозговом заражении обезьян западно-сибирско-зауральскими штаммами вируса КЭ у животных преобладали мозжечковые нарушения. Погибали от 16,7 до 44,0% заражённых обезьян. При заражении обезьян восточными штаммами наиболее интенсивные морфологические изменения и количество вируса выявлены в коре головного мозга, а при заражении западно-сибирско-зауральскими штаммами — в коре мозжечка.

Состояние научно-технического оснащения лабораторных исследований позволило в конце XX и начале XXI века впервые провести изучение структуры организации генома вируса КЭ, который включает 10 487 нуклеотидов. Показано, что гены белков вируса КЭ располагаются в следующем порядке: С-пре М(М) — Е — NS1 — NS2A — NS2B — NS3 — NS4B — NS5 [27—28].

С помощью набора моноклональных антител к белку Е вируса КЭ в иммуноферментном анализе в результате иммунопреципитации вирусных белков показано, что адаптация вируса КЭ к клещам и млекопитающим приводит к существенному изменению антигенной структуры белка Е, затрагивающему различные антигенные домены, в том числе нейтрализующий эпитоп, который вероятно принимает участие в начальных периодах взаимодействия вирионов с клеточной мембраной [29—30]. Выявленные изменения антигенной структуры вируса представляют этап формирования экологического гомеореза, в основе которого лежат гено- и фенотипические модификации в системе макроорганизм — вирус.

Таким образом, анализ клинических наблюдений в различных регионах Евро-азиатского материка и результаты экспериментальных исследований на обезьянах *Macacus rhesus* штаммов вируса КЭ, выделенных в Европе, Урале, Сибири и Дальнем Востоке впервые позволил дифференцировать в рамках единой нозологической единицы дальневосточный, западный и западно-сибирско-зауральский КЭ. Клинические особенности КЭ в различных регионах и ландшафтно-географических зонах при различной степени влияния на функционирование очагов КЭ хозяйственной деятельности человека в значительной мере координируются с данными молекулярной эпидемиологии [31]. Однако, пока остается не выясненным в какой степени генотипный вариант гетерогенной вирусной популяции однороден с различными по вирулентности вирионами в изолированных штаммах вируса КЭ. Нельзя исключить адаптацию и естественный отбор различных популяций при циркуляции вируса в системе клещ — теплокровные животные, а так же смешивание популяций, образование субгенотипов при фено и генотипических модификациях. При совместной циркуляции на одной территории популяций нескольких субтипов вируса КЭ и сходных с ним заболеваний (например ОГЛ) не исключена возможность рекомбинаций между вирионами различных субтипов [13, 31–32].

Выводы

1. Патогенность и её степень вирулентность возбудителей природноочаговых инфекций эволюционируют вне организма человека, который является тупиком в циркуляции вируса.
2. Существенное значение имеет влияние хозяйственной деятельности человека на эволюцию природных очагов инфекций при внедрении новых прокормителей клещей (домашние животные) или интродукции диких животных (например, ондатра) из других биоценозов.
3. Выявлена трансформация путей проникновения вирусов в организм человека с превращением инфекции из кровяной в алиментарную или воздушно-капельную с изменением тропизма органов и тканей макроорганизма и патогенности микроорганизма, что обусловлено широким нейро- и висцеротропизмом возбудителей комплекса клещевого энцефалита.

Литература:

1. Dubov A.V. Ecological homeorhesis as the stage of microevolution // *European Journal of natural history*. — 2007. — N 2. — P. 142–145.
2. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа эволюции // *Фундаментальные исследования*. — 2005. — № 10. — С. 77–78.
3. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 31–34.
4. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 4–8.
5. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционных заболеваний // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 4. — С. 4–7.
6. Жданов В.М. Основы биологии абровирусов / В.М. Жданов, Ф.И. Ершов. — М., 1973. — 262 с.
7. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации // *Вопр. вирусол.* — 2005. — № 3. — С. 26–32.
8. Смородинцев А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика / А.А. Смородинцев, А.В. Дубов. — Л., 1986. — 231 с.
9. Изменение зависимости от хозяина характеристик вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и переадаптации к белым мышам / Т.И. Дживанян и др. // *Вопр. вирусол.* — 1988. — № 5. — С. 589–595.

10. Rewocted virulence of attenuated tick-borne encephalitis virus mutant is not accompanied with the changes in deduced viral envelope protein amino acid sequence / M. Kulusova et al. // *Acta virol.* — 1994. — V. 38. — P. 140–144.
11. Козлов Л.Б. Электрофаретическое фракционирование вирусных популяций: Автореф. дис. ... к. м. н. — Томск, 1989. — 24 с.
12. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. — Владивосток, 1997. — 189 с.
13. Политиповые штаммы в генофонде вирусов клещевого энцефалита / В.В. Погодина и др. // *Вопр. вирусол.* — 2012. — № 3. — С. 30–36.
14. Чумаков М.П. Материалы Института неврологии по изучению омской геморрагической лихорадки // *Вестн. АМН СССР*. — 1948. — № 2. — С. 19–26.
15. Вирусные геморрагические лихорадки / Под ред. М.П. Чумакова / Труды ин-та полимиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1971. — Т. 19.
16. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка (современное состояние проблемы) // *Вопр. вирусол.* — 2000. — Т. 45. — № 3. — С. 4–9.
17. Analysis of the complete genome of the tick-borne flavivirus Omsk hemorrhagic fever virus / D. Zin et al. // *Virology*. — 2003. — P. 81–89.
18. Локтев В.Б. Вирус клещевого энцефалита Генетические особенности и его изменчивость в современном мире // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 14–21.
19. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. — Л., Медицина, 1980. — 256 с.
20. Клещевой энцефалит в Приморском крае / С.Е. Гуляева и др. — Владивосток, 2004. — 164 с.
21. Воронкова Г.М. Состояние проблемы клещевых инфекций в Хабаровском крае / Г. М. Воронкова, Т. А. Захарычева // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 82–88.
22. Жданов В.М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 374 с.
23. Балашов Ю.С. Кровососущие клещи переносчики болезней человека и животных. — Л.: Наука, 1967. — 317 с.
24. Вотяков В.И. Западный клещевой энцефалит / В.И. Вотяков, И.И. Протас, В.М. Жданов. — Минск: Белорусь, 1978. — 256 с.
25. Дубов А.В. Патогенетические механизмы иммунопрофилактики клещевого энцефалита в опытах на обезьянах *Macacus rhesus*, зараженных западно-сибирско-зауральским и восточным вариантами вируса // *Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке*. — Томск, 2006. — С. 45–46.
26. Применение молекулярно-генетических методик для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита / Л.С. Карань и др. // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 34–40.
27. Плетнев А.Г. Структура, организация и детекция генома вируса клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... д.х.н. — М., 1990. — 20 с.
28. Yemone sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses / Ch. Mandl et al. // *Virology*. — 1980. — V. 173. — N 1. — P. 291–301.
29. Изучение антигенной структуры поверхностного гликопротеина Е вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и млекопитающим / Л.Ю. Романова и др. // *Вопр. вирусол.* — 2006. — № 6. — С. 31–34.
30. Изменение зависимости от хозяина характеристик вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и переадаптации к белым мышам / Т.И. Дживанян и др. // *Вопр. вирусол.* — 1988. — № 5. — С. 589–595.
31. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации // *Бюл. Сиб. мед.* — 2006. — Т. 5. — Приложение 1. — С. 24–27.
32. Политиповые штаммы в генофонде вируса клещевого энцефалита / В.В. Погодина и др. // *Вопр. вирусол.* — 2012. — № 3. — С. 30–36.