

© ЛЕОНОВА Г.Н., БЕЛИКОВ С.И., 2019

Леорова Г.Н.¹, Беликов С.И.²

Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа (*Flaviridae*, *Flavivirus*, TBEV-FE) на территории Азии

¹ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, 690087, г. Владивосток, Россия;²ФГБНУ Лимнологический институт СО РАН, 664033, г. Иркутск, Россия

К настоящему времени появилось много данных по особенностям молекулярно-генетической характеристики разных штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Только на основе генома белка Е в GenBank зарегистрированы последовательности около 1500 штаммов ВКЭ.

Цель работы – ревизия и сравнительный анализ данных о полных геномах штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, распространенных на азиатской территории континента.

Материал и методы. Использованы данные о полных геномах 84 штаммов ВКЭ, изолированных на территории Азии, проведен филогенетический анализ.

Результаты и обсуждение. Показано, что здесь циркулируют варианты ВКЭ дальневосточного субтипа, которые подразделяются на три кластера (Sofjin-, Senzhang- и Shkotovo-подобных штаммов). Штамм Sofjin (Sofjin-1953, Sofjin-Chumakov, Sofjin-KSY) является эталонным для ВКЭ дальневосточного субтипа, а также для кластера Sofjin-подобных штаммов. Sofjin-подобные штаммы не встречаются в Китае и Японии, но широко распространены на территории Приморского и Хабаровского краёв. Группа Senzhang-подобных штаммов распространена в Китае, Восточной Сибири, в Хабаровском крае и на севере Приморского края, однако не встречается на о. Хоккайдо (Япония). Самой молодой, генетически более однородной группой по молекулярно-генетической характеристике оказались Shkotovo-подобные штаммы, выделенные на юге Приморского края и на о. Хоккайдо.

Заключение. Ревизия полногеномной характеристики штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа позволила выявить особенности микроразнообразия вируса в Азиатском регионе и показать индивидуальную привязанность штаммов к определённым территориям, а также обнаружить случайные находки таких штаммов на территориях других природных очагов.

Ключевые слова: полногеномное секвенирование; штаммы вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа; территориальная принадлежность; Азия.

Для цитирования: Леорова Г.Н., Беликов С.И. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа (*Flaviridae*, *Flavivirus*, TBEV-FE) на территории Азии. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 250-256.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256>

Информация об авторах:

Леорова Г.Н., <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>Беликов С.И., <https://orcid.org/0000-0001-7206-8299>

Для корреспонденции: Леорова Галина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории флавивирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, 690087, г. Владивосток; <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>. E-mail: galinaleon41@gmail.com

Leonova G.N.¹, Belikov S.I.²

Phylogenetic analysis and distribution of far eastern tick-borne encephalitis virus subtype (*Flaviridae*, *Flavivirus*, TBEV-FE) from Asia

¹Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087, Russia;²Limnological Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033, Russia

To date, a lot of data on molecular genetic characteristics of different tick-borne encephalitis virus strains has appeared. Only on the basis of the E protein genome, sequences of about 1,500 TBEV strains were registered in GenBank.

The purpose of the work – revision and comparative analysis of data on complete genomes sequences of the Far Eastern subtype of TBE virus strains distributed in the Asian part of Eurasian continent.

Material and methods. The data on the complete genomes of 84 strains of TBEV isolated in Asia were used; phylogenetic analysis was performed.

Results and discussion: it was shown that variants of the TBEV of the Far Eastern subtype are circulating here and form three separate clusters (Sofjin, Senzhang- and Shkotovo-like strains). Sofjin strain (Sofjin-1953, Sofjin-Chumakov, Sofjin-KSY) was considered to be the reference for Far Eastern TBE virus subtype strains and a cluster of Sofjin-like strains. Sofjin-like strains were not found in China and Japan, but widely distributed throughout the area of Primorsky and Khabarovsk krai. The group of Senzhang-like strains was distributed in China, Eastern Siberia, Khabarovsk krai and northern Primorsky krai, but was not found in Japan (Hokkaido). According to molecular genetic characteristics the youngest and more genetically homogeneous group was the Shkotovo-like strains, isolated in the southern part of Primorsky krai, however not found on Hokkaido Island (Japan).

Conclusion: revision of the complete genome characteristics of TBEV strains revealed the features of micro-evolutionary process of viral populations in the Asian part of Eurasia, show the individual affection of strains to certain territories, as well as detect random finds of such strains in the territories of other natural foci.

Keywords: whole genome sequencing; Far Eastern tick-borne encephalitis virus subtype strains; geographic association; Asia.

For citation: Leonova G.N., Belikov S.I. Phylogenetic analysis and distribution of far eastern tick-borne encephalitis virus subtype (Flaviridae, Flavivirus, TBEV-FE) from Asia. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(5): 250-256. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256>

For correspondence: Galina N. Leonova, MD, Professor, Principal Researcher of the Laboratory of Flavivirus Infections of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>. E-mail: galinaleon41@gmail.com

Information about authors:

Leonova G.N., <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>

Belikov S.I., <https://orcid.org/0000-0001-7206-8299>

Acknowledgments. The authors thank Professor Konstantin Mikhailovich Chumakov for discussions and editorial suggestions. This work was supported by grants 0545-2014-0011 from the Federal Agency for Scientific Organizations.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09 December 2018

Accepted 16 February 2019

Введение

В 1990-х годах на всей территории Евразийского континента произошёл резкий подъём заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ), что способствовало активизации научного интереса к изучению вирусной популяции. В эти годы стали внедрять молекулярно-генетические методы исследований, которые постепенно открывали эколого-филогенетические «тайны» в характеристике популяции вируса КЭ (ВКЭ), широко распространённого на Евразийском континенте – от берегов Тихого океана до Атлантического. Первоначально использовали более простой и доступный метод молекулярной гибридизации, с помощью которого была установлена генетическая неоднородность популяции ВКЭ [1, 2]. Затем стали применять метод секвенирования небольшого фрагмента белка Е, который не давал представления о вариативности структуры штаммов ВКЭ. Даже на основе полного генома белка Е (к настоящему моменту в GenBank зарегистрированы последовательности белка Е около 1500 штаммов ВКЭ) не всегда удаётся получить полноценное представление о различиях штаммов ВКЭ. И только на основании изучения полного генома штаммов ВКЭ можно получить достоверные данные об особенностях молекулярно-генетической характеристики вирусной популяции [3].

Определение нуклеотидной последовательности стало незаменимой основой как для изучения признанных в настоящее время видов вирусов, так и для идентификации и характеристики новых вирусов. Согласно мнению экспертов International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [4], ВКЭ относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. В 1990 г. впервые был прочитан полный геном ВКЭ [5], для чего был избран штамм Sofjin, изолированный в 1937 г. из мозга умершего пациента, заражение которого произошло на территории Приморского края (Дальний Восток России). Штамм Sofjin стал классическим для всех штаммов ВКЭ, а затем по мере накопления результатов молекулярно-генетического исследования штаммов на разных территориях Евразийского континента он стал эталонным для группы штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа. Установлено, что ВКЭ содержит геном РНК положительной полярности длиной около 11 000 оснований, который кодирует один белок – полипротеин длиной 3414 аминокислотных остатков, состоящий из 10 белков, три из которых являются структурными (М, С, Е), а остальные (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) неструктурными. На осно-

вании биологических и молекулярно-генетических особенностей штаммов ВКЭ [6], по данным Доклада ICTV [7], были признаны три субтипа (I – дальневосточный, II – европейский и III – сибирский). Они не имеют формально признанного таксономического значения, однако могут содержать полезную информацию об этих группах штаммов, доминирующих на разных территориях континента.

В ранее опубликованных работах [3, 8], посвящённых изучению ВКЭ, мы показали, что на основе филогенетического анализа дальневосточные штаммы были подразделены на три кластера. Образующими кластер были определены штамм Sofjin [9], штамм Senzhang, выделенный в 1953 г. на территории Хэйлунцзянской провинции Китая [10], и штамм Oshima, впервые выделенный в 1997 г. на территории о. Хоккайдо (Япония) [11].

Цель работы – проведение ревизии и сравнительного анализа известных к настоящему времени данных о полных геномах штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, распространённых на азиатской территории Евразийского континента.

Материал и методы

В анализ включены 84 изолята с полногеномной характеристикой, зарегистрированные в GenBank. В исследуемые группы вошли 6 штаммов из Китая (JQ650523, Senzhang; JX534167, Xinjiang-01; JF316707, MDJ-02; JF316708, MDJ-03; AY217093, MDJ-01; KJ755186, WH2012), 2 – из Японии (AB062063 Oshima 5-10; AB753012 Oshima 08-As), 5 – из Иркутской области и Забайкалья (JN003205 Irkutsk-1861; KF951037, 4072; JX968560 Zabaikalye-1-98; KF826915 Zabaikalye_6-09; KC422667 Zabaikalye 30-00), 15 – из Хабаровского края (DQ989336, 205; KF880803, 9024; KF880804, 8696; KF880805, 1230; KJ744034, Malishevo; KP844724, Chichagovka 1222; KP844725, Chichagovka 1223; KP844726, Birobidzhan 1354; KP844727, Birobidzhan 1357; KP869172, Nikolaevsk 855; KT001070, Khokhtzir 9-13; KT001071, Khokhtzir 10-13; KT001072, Khokhtzir 17-13; KT001073, AB062064, SofHO; Lazo MP36), 50 – из Приморского края (AY169390, Primorye-332; DQ862460, Glubinnoe/2004; EU816450, Primorye-212; EU816451, Primorye-253; EU816452, Primorye-270; EU816453, Primorye-69; EU816454, Primorye-94; EU816455, Primorye-86; FJ402885, Kavalero; FJ402886, Dalnegorsk; FJ906622, Primorye-89; FJ997899, Primorye-90; GQ228395, Primorye-18; GU121642, Svetlogorie; HM859894, Primorye-633;

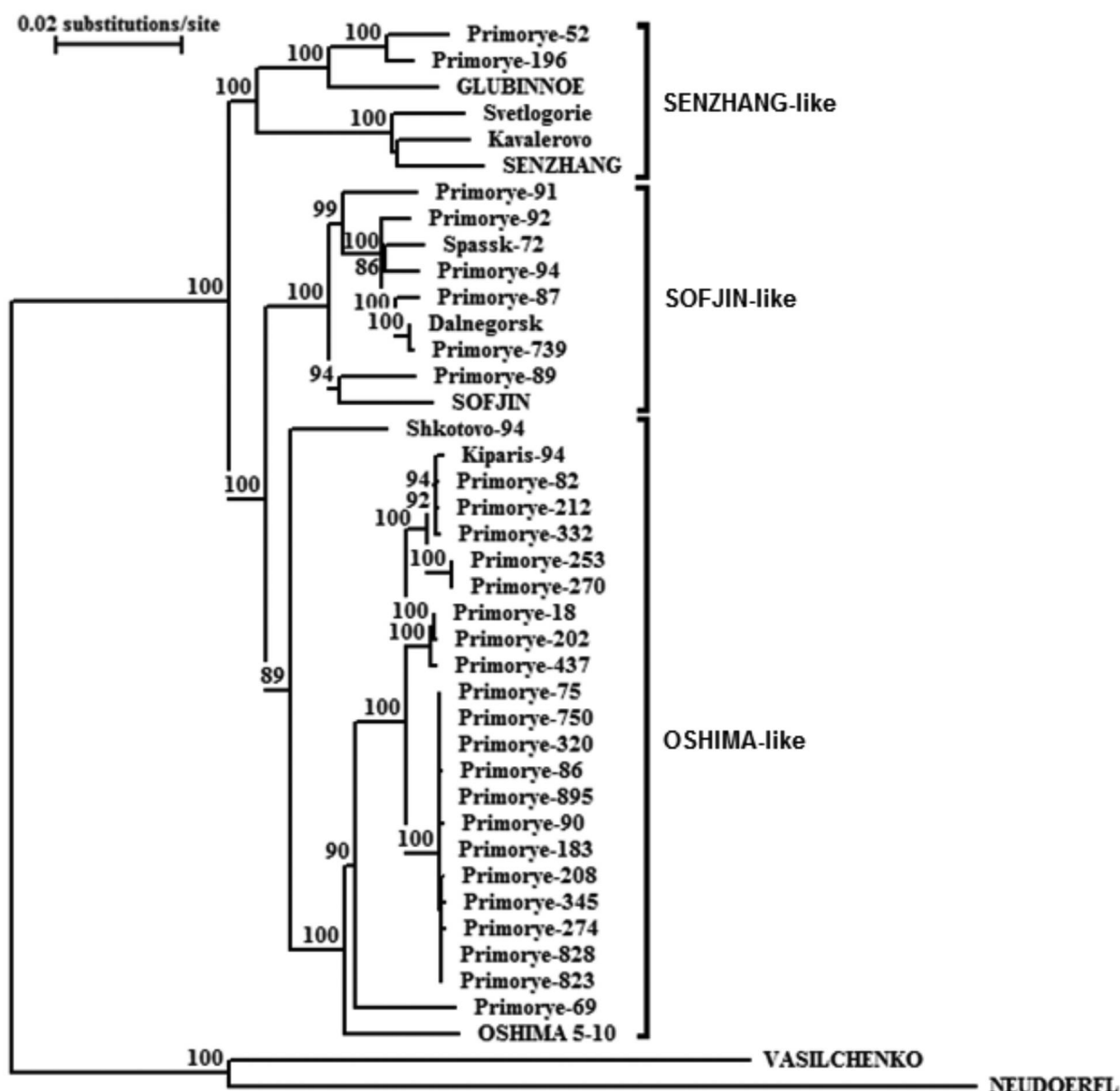


Рис. 1. Филогенетическое дерево штаммов Приморского края, построенное на основе полногеномного секвенирования с указанием уровня гомологии.

вестный вариант последовательности ВКЭ, прочитанный А.Г. Pletnev и соавт. [5], но не опубликованный в GenBank и реконструированный нами из различных источников.

Выравнивали последовательности с использованием пакета MAFFT (<http://mafft.cbrc.jp/alignment/server>, [12]). Филогенетическое древо Neighbor-Joining, Model JTT, основанное на анализе транслированных последовательностей полипротеина ВКЭ, построено по О. Robinson и соавт. [13]. В качестве аутгруппы выбрана последовательность штамма Aina, acc# JN003206 – первого изолята ВКЭ сибирского субтипа [14].

Результаты

Для проведения филогенетического анализа использованы данные о полных геномах 84 штаммов ВКЭ, изолированных на азиатской территории Евразийского континента.

В таблице показана принадлежность изолированных на разных территориях континента штаммов ВКЭ к разным кластерам. Штаммы ВКЭ из Приморского края распределены по всем кластерам, что указывает на выраженную гетерогенность их молекулярно-генетической структуры.

Ранее при проведении филогенетического анализа штамма Shkotovo-94 занимал промежуточную позицию между кластерами (рис. 1).

При дополнении анализируемых штаммов стало ясно, что образующим кластер здесь следует считать не штамм Oshima 5-10, как это было принято нами ранее [3], а штамм Shkotovo-94. Название этой группы было изменено на Shkotovo-подобные штаммы.

На рис. 2 представлена схема филогенетического дерева, включающая 84 изолята, на которой выделены жирным шрифтом образующие кластер штаммы (Senzhang, Sofjin и Shkotovo-94).

Кластер Senzhang-подобных штаммов образуют 6 китайских изолятов, располагающихся на двух самостоятельных веточках. Отдельную ветвь образуют 3 штамма из Забайкалья. Кроме того, значительную группу (6 изолятов) представляют штаммы, в большинстве своём изолированные на севере Приморского края, и один штамм Laso_MP36, изолированный на территории Хабаровского края. Причём самостоятельные веточки образовали штаммы, выделенные из мозга умерших людей в Приморском крае (Glubinnoe, Svetlogorye, Kavaleroovo) и в Китае (Senzhang).

Самую значительную группу (41 штамм) представляют Sofjin-подобные штаммы. Прежде всего, следует остановиться на группе из 6 штаммов, имеющих название Sofjin. Ранее нами была дана молекулярно-генетическая характеристика группе штаммов Sofjin, имеющих широкое научно-диагностическое применение во многих вирусологических лабораториях России и за рубежом [8]. По данным структуры белка Е было показано, что штаммы Обор-4 и Софьин-НО идентичны, но не принадлежат к штамму Sofjin. Они являются представителями группы возбудителей из Хабаровского края и входят в кластер Sofjin-подобных штаммов. В коллекциях российских штаммов определились три генетически близких штамма ВКЭ Sofjin1953, SofjinKSV и SofjinChu, которые могут номинировать единый штамм Sofjin. Группа изолятов, состоящая из двух штаммов (4072 и Иркутск-1861), выделенных в Прибайкалье, также вошла в кластер Sofjin-подобных штаммов. Причём штамм Иркутск-1861 вызвал очаговую форму КЭ с летальным исходом [15]. Эти два штамма ВКЭ показали идентичность приморскому штамму Sofjin, но нетипичность для территории Иркутской области.

Сформировалась группа случайных находок штаммов ВКЭ, которая на филогенетическом дереве состоит из пяти томских штаммов и одного новосибирского (Novo-L2008). Они идентичны штамму 205, выделенному из *I. persulcatus*, и штамму 9024 – из *H. concinna*, выделенным в Хабаровском крае, т. е. эти штаммы ВКЭ представляют типичную группу возбудителей, распространённых в Хабаровском крае.

Для всех других Sofjin-подобных штаммов нами выявлена характерная географическая привязанность к местам их изоляции. Не нарушают эту закономерность штаммы, выделенные в Приморском или в Хабаровском крае, которые формируют на филогенетическом дереве самостоятельные территориально привязанные веточки. Штаммы, изолированные в 1958–1960 гг. (Primorye-1285, Primorye-1056, Primorye-949, Primorye-1035, Primorye-696), не нарушили это правило, не смешиваясь с другими приморскими штаммами, они сформировали самостоятельную ветвь. Кроме того, в эту группу вошли штаммы, выделенные не только из клещей, но и из мозга умерших людей с очаговыми формами КЭ на территории Приморского края (Primorye-89, Primorye-87, Primorye-739, Dal'negorsk, Primorye-92, Primorye-94, Spassk-72, Primorye-91, Primorye-1035, Primorye-696).

Распределение проанализированных штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) дальневосточного субтипа на азиатской территории Евразийского континента

Территории изоляции изучаемых штаммов ВКЭ	Кластеры штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа		
	Senzhang-подобные	Sofjin-подобные	Shkotovo-подобные
Хэйлунцзянская провинция (Китай)	6	0	0
Прибайкалье, Восточная Сибирь (Россия)	3	2	0
Юго-западная Сибирь (Россия):			
Томская область	0	5	0
Новосибирская область	0	1	0
Северная очаговая территория Дальнего Востока, Хабаровский край (Россия)	1	14	0
Южная очаговая территория Дальнего Востока, Приморский край (Россия)	6	19	25
о. Хоккайдо (Япония)	0	0	2
Всего...	16	41	27

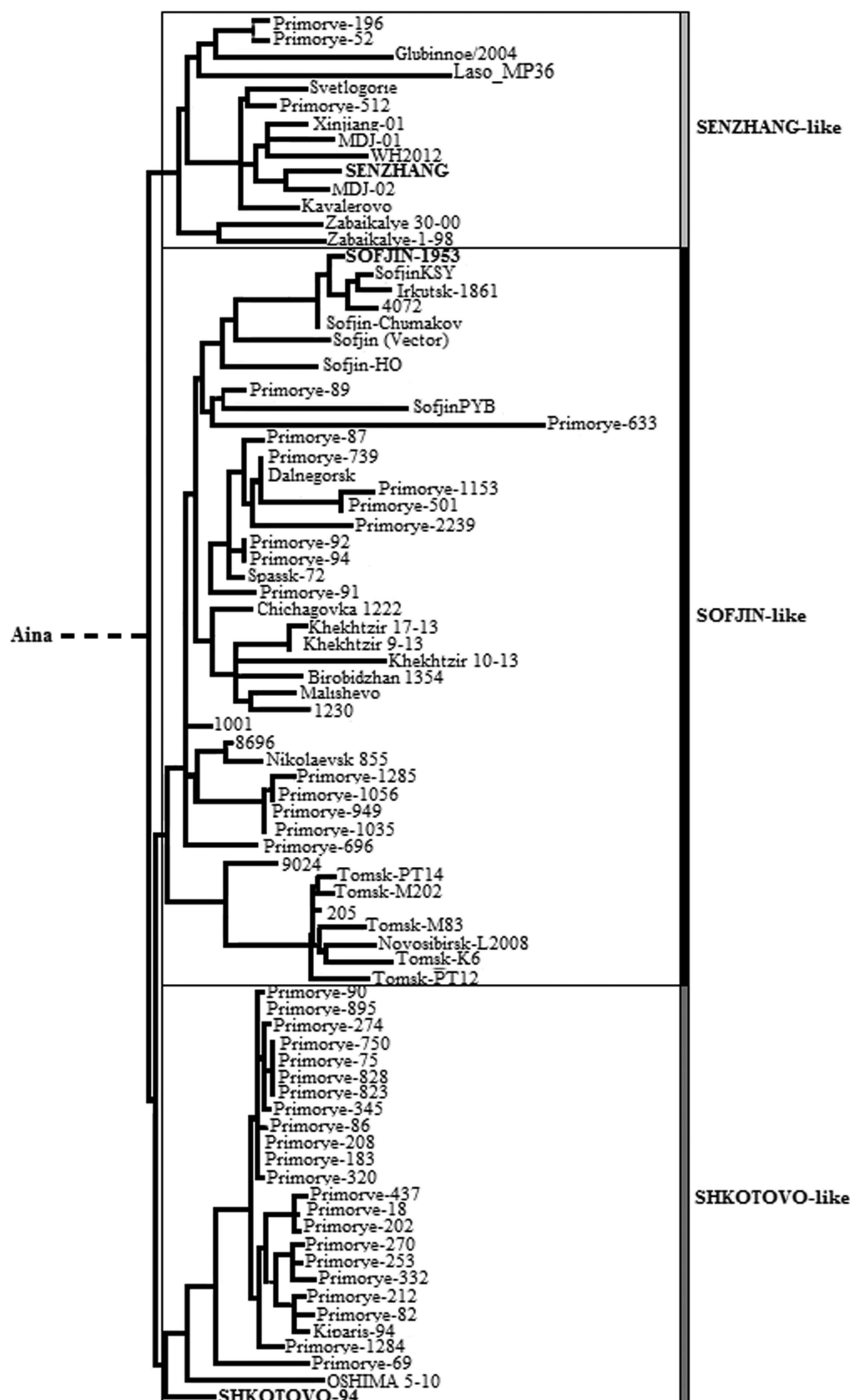


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основе полногеномного секвенирования 84 штаммов вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа.

Прописными буквами жирным шрифтом выделены штаммы, образующие кластер (Senzhang, Sofjin и Shkotovo-94).

Более однородной оказалась группа Shkotovo-подобных штаммов, которая представлена 27 изолятами (см. таблицу). На филогенетическом дереве эта группа включает самостоятельную веточку, состоящую из двух штаммов Oshima, и большую ветвь из 24 штаммов, изолированных на юге Приморского края, чаще всего из крови лиц с инapparантной и лихорадочной формами КЭ, а также в единичных случаях (штаммы Primorye-86 и Golubnichiy) из мозга умерших больных КЭ.

Обсуждение

Накопленные знания по особенностям молекулярно-генетической характеристики ВКЭ позволили разрешить давний спор ряда исследователей, которые считали, что в природных очагах западных европейских территорий России циркулирует самостоятельный вид ВКЭ [16, 17]. Идентификация трёх субтипов (дальневосточного, западно-европейского и сибирского) ВКЭ подразумевает распространённость различных штаммов единого вида этого возбудителя на территории Евразийского континента [7] и даёт основание признать КЭ в разных регионах единой нозологической формой болезни [18].

Анализ информации по полногеномной структуре большого числа штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа представил возможность рассмотреть филогенетические особенности, характеризующие непрерывно происходящие процессы микроэволюции этой группы возбудителя. Прежде всего проанализированная нами группа из 84 штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа на филогенетическом дереве дополнительно подразделена на три кластера, которые можно рассматривать как разные классы популяции возбудителя одного вида. С точки зрения экологии отдельные классы популяции различных видов – сочленов природного очага (иксодовые клещи, мелкие грызуны и другие прокормители клещей) ограничены географическими рубежами (крупные реки, горные хребты и т. п.) и занимают определённые территории [19]. Так, на основании материалов районирования ареала таёжного клеща на территории Евразийского континента Э.И. Коренберг [19] выделяет 59 региональных комплексов популяции клеща, что, по нашему мнению, безусловно оказывает влияние на формирование гетерогенности популяции ВКЭ. В этой связи ареал таёжного клеща подразделяют [20] на 5 территорий: восточно-европейскую, западно-сибирскую, среднеазиатскую, хинганско-приамурскую и притихоокеанскую.

В то же время основным сочленом природного очага КЭ является его возбудитель – вирус, к особенностям которого также относится территориальная привязанность, о чём свидетельствует доказательная база, полученная нами на материале дальневосточной популяции ВКЭ. На основании молекулярно-генетического анализа полного генома штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа показана приуроченность распространения их на среднеазиатских, хинганско-приамурских и притихоокеанских территориях Евразийского континента. На рис. 2 показано расположение образующих кластер штаммов: Senzhang (Хэйлунцзянская провинция, Китай), Sofjin (средняя территория Сихотэ-Алиня, Приморский край, Россия), Shkotovo (южная территория Приморского края, Россия).

Во всех кластерах выявлена характерная особенность: штаммы из разных регионов, систематизирующиеся на филогенетическом дереве в виде отдельных ветвей, при-

вязываются к определённым локальным территориям, на которых не обнаружены штаммы из других регионов. Такая закономерность территориальной приуроченности штаммов прослеживается во всех трёх кластерах. В то же время полногеномный анализ штаммов выявил несколько исключений. К ним относится появление штамма Sofjin-HO (на самом деле это штамм Obog-4, выделенный в 1937 г. сотрудниками Северного отряда первой экспедиции под руководством Л.А. Зильбера в Хабаровском крае). К таким исключениям следует отнести также выявление Хабаровского штамма 205 в Томской и Новосибирской областях, а также появление штаммов Irkutsk-1861 и 4072, подобных Sofjin KSB, в Иркутской области. Анализируя молекулярно-генетическую характеристику вирусной популяции, следует учитывать географическую привязанность изучаемых штаммов к местам их изоляции.

Молекулярно-генетическая характеристика штамма Sofjin-1953 была изучена на самой ранней пассажной истории культивирования этого штамма [8, 21]. В дальнейшем для получения сравнительных данных по молекулярно-генетической характеристике штаммов ВКЭ из разных регионов можно проводить анализ относительно этого штамма Sofjin-1953. Нами показана выраженная генетическая вариабельность группы Sofjin-подобных штаммов, которые не встречаются в Китае и в Японии, но широко распространены на территории Приморского и Хабаровского краёв и представляют наибольшую опасность в возникновении тяжёлых форм КЭ.

Группа Senzhang-подобных штаммов распространена в Китае, в Восточной Сибири, в Хабаровском крае и на севере Приморского края и не встречается на о. Хоккайдо (Япония).

Самой молодой, более однородной группой по молекулярно-генетической характеристике оказались Shkotovo-подобные штаммы, ранее называемые кластером Oshima-подобные [3, 22]. В большинстве случаев эти штаммы были изолированы из крови лиц с инapparантной и лихорадочной формой КЭ. В исключительных случаях они могут также вызывать тяжёлые формы КЭ как на юге Приморского края [22, 23], так и на о. Хоккайдо (Япония) [11].

Выводы

1. Филогенетический анализ данных полных геномов 84 штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, изолированных на территории Азии, позволил разделить их на три кластера: Sofjin-, Senzhang- и Shkotovo-подобные.

2. Показаны особенности географического распределения штаммов этих кластеров не только на определённых территориях азиатского региона, но и индивидуальная привязанность разных групп штаммов к локальным территориям природных очагов ВКЭ.

3. Выявлена возможность верификации случайных находок таких штаммов на других территориях природных очагов ВКЭ.

Благодарность. Авторы благодарят Константина Михайловича Чумакова за обсуждения и редакционные предложения.

Финансирование. Работа была поддержана грантами 0545-2014-0011 от Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3-8, 10-13, 15, 21, 22
см. REFERENCES)

2. Злобин В.И., Мамаев Л.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В. Генетические типы вируса клещевого энцефалита. *Журнал инфекционной патологии*. 1996; 3(4): 13-7.
9. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит. *Архив биологических наук*. 1939; 56(2): 9-37.
14. Краминская Н., Живовляпина Р.Р., Мейерова Р.А., Перевозчиков В.А. Своеобразный штамм вируса клещевого энцефалита, выделенный от больного с прогрессивным течением заболевания. В кн.: *Материалы конференции «Актуальные проблемы вирусных инфекций»*. М.; 1965: 190-1.
16. Вотяков В.И., Протас И.И., Жданов В.М. *Западный клещевой энцефалит*. Минск; 1978.
17. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. *Клещевые энцефалиты Евразии*. Новосибирск: Наука; 2002.
18. Леонова Г.Н. О нозологической однородности и эволюции клещевого энцефалита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; (3): 19-22.
19. Коренберг Э.И. *Биохорологическая структура вида*. М.: Наука; 1979.
20. Коренберг Э.И., Лебедева Н.Н. Районирование ареала таежного клеща *Ixodes persulcatus*. *Зоологический журнал*. 1976; 55(10): 1468.
23. Леонова Г.Н. *Клещевой энцефалит в Приморском крае*. Владивосток: Дальнаука; 1997.
9. Zil'ber L.A. Spring (Spring-Summer) endemic tick-borne encephalitis. *Arkiv biologicheskikh nauk*. 1939; 56(2): 9-37. (in Russian)
10. Zhang Y., Si B.Y., Liu B.H., Chang G.H., Yang Y.H., Huo Q.B., et al. Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012; 167(2): 310-3. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.05.015>
11. Takashima I., Morita K., Chiba M., Hayasaka D., Sato T., Takezawa C., et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35(8): 1943-7.
12. Kuraku S., Zmasek C.M., Nishimura O., Katoh K. aLeaves facilitates on-demand exploration of metazoan gene family trees on MAFFT sequence alignment server with enhanced interactivity. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41(W1): W22-8. Doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt389>
13. Robinson O., Dylus D., Dessimoz C. Phylo.io: interactive viewing and comparison of large phylogenetic trees on the web. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(8): 2163-6. Doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw080>
14. Kraminskaya N., Zhivolyapina R.R., Meyerova R.A., Perevozchikov V.A. Unusual strain of Tick-borne encephalitis virus, isolated from a patient with progressive chronic disease. In: *Materials of the Conference «Actual Problems of Viral Infections» [Materialy konferentsii «Aktual'nye problemy virusnykh infektsiy»]*. Moscow; 1965: 190-1. (in Russian)
15. Kulakova N.V., Andaev E.I., Belikov S.I. Tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: complete genome characteristics. *Arch. Virol.* 2012; 157(11): 2253-5. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1412-x>
16. Votyakov V.I., Protas I.I., Zhdanov V.M. *Western Tick-Borne Encephalitis [Zapadnyy kleshchevoy entsefalit]*. Minsk; 1978. (in Russian)
17. Votyakov V.I., Zlobin V.I., Mishaeva N.P. *Tick-Borne Encephalitis of Eurasia [Kleshchevye entsefalit Evrazii]*. Novosibirsk: Nauka; 2002. (in Russian)
18. Leonova G.N. On nosological homogeneity and evolution of tick-borne encephalitis virus. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; (3): 19-22. (in Russian)
19. Korenberg E.I. *Biochorological Structure of the Species [Biokhorologicheskaya struktura vida]*. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
20. Korenberg E.I., Lebedeva N.N. Zoning of the area of taiga tick *Ixodes persulcatus*. *Zoologicheskii zhurnal*. 1976; 55(10): 1468. (in Russian)
21. Vorovitch M.F., Kozlovskaya L.I., Romanova L.Yu., Chernokhaeva L.L., Ishmukhametov A.A., Karganova G.G. Genetic description of a tick-borne encephalitis virus strain Sofjin with the longest history as a vaccine strain. *SpringerPlus*. 2015; 4: 761. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1561-y>
22. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of TBEV strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*. 2013; 443(1): 89-98. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.029>
23. Leonova G.N. *Tick-Borne Encephalitis Virus in Primorsky Krai [Kleshchevoy entsefalit v Primorskom krae]*. Vladivostok: Dal'nauka; 1997. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 09.12.19

Принята в печать 16.02.19