

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВАРИАбельНОСТИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОМ РАЙОНЕ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Белова К.А.¹,
Дорощенко Е.К.¹,
Ткачев С.Е.²,
Шигапова Л.Х.²,
Арефьева Н.А.¹,
Сунцова О.В.¹,
Лисак О.В.¹,
Шагимарданова Е.И.³,
Козлова И.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета (420012, г. Казань, ул. К. Маркса, 74, Россия)

³ Центр персонализированной медицины ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. Логанова (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Козлова Ирина Валерьевна,
e-mail: diwerhoz@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Эхирит-Булагатский район Иркутской области является единственной территорией в мире, где зафиксирована одновременная циркуляция всех известных субтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), за исключением гималайского. Своеобразие экологии данного района обосновывает его выбор в качестве модели для изучения влияния экологических факторов на формирование гетерогенной вирусной популяции, а генетическая вариабельность циркулирующего на его территории ВКЭ заслуживает более детального описания. **Цель.** Характеристика генетического разнообразия ВКЭ, циркулирующего на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области.

Материалы и методы. Исследовано 39 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, выделенных из различных источников на территории Эхирит-Булагатского района. Для генотипирования штаммов использован комплекс молекулярно-генетических методов (МГНК, секвенирование по Сэнгеру, NGS).

Результаты. На основе анализа кодирующих последовательностей генома подтверждена циркуляция на территории Эхирит-Булагатского района четырех субтипов ВКЭ (сибирский, дальневосточный, европейский, байкальский) и выявлен штамм 178-79 с оригинальной генетической структурой. Показаны различия генотипического состава ВКЭ, изолированного от иксодовых клещей и мелких млекопитающих, обитающих в различных типах ландшафта. Сделано предположение о важной роли таежных клещей в отборе сибирского субтипа вируса. Высказана гипотеза о том, что длительная совместная циркуляция сразу нескольких субтипов ВКЭ на одной территории создает предпосылки для появления штаммов с «мозаичной» генетической структурой. Проведен сравнительный анализ геномов штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области. Выявлены уникальные аминокислотные замены в структурных и неструктурных белках вируса, характерные для штаммов из изучаемого района.

Заключение. Доказано, что Эхирит-Булагатский район является уникальным с точки зрения генетической вариабельности ВКЭ, которая характеризуется широким спектром циркулирующих субтипов и наличием оригинальных генотипических аминокислотных замен внутри каждого из выявленных субтипов.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, генотипирование, субтип, генетическая вариабельность

Статья поступила: 22.10.2025
Статья принята: 10.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Белова К.А., Дорощенко Е.К., Ткачев С.Е., Шигапова Л.Х., Арефьева Н.А., Сунцова О.В., Лисак О.В., Шагимарданова Е.И., Козлова И.В. Характеристика генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 100-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.9

CHARACTERISTICS OF GENETIC VARIABILITY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK REGION

Belova K.A.¹,
Doroschenko E.K.¹,
Tkachev S.E.²,
Shigapova L.Kh.²,
Arefieva N.A.¹,
Suntsova O.V.¹,
Lisak O.V.¹,
Shagimardanova E.I.³,
Kozlova I.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University (Karl Marx str., 74, Kazan 420012, Russian Federation)

³ Moscow Clinical Scientific Center of Personalized Medicine named after Loginov (Novogireevskaya str., 1, Moscow 111123, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina V. Kozlova,
e-mail: diwerhoz@rambler.ru

RESUME

Background. The Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region is the only area in the world where the simultaneous circulation of all known tick-borne encephalitis virus (TBEV) subtypes, with the exception of the Himalayan subtype, has been documented. The unique ecology of this region justifies its selection as a model for studying the influence of environmental factors on the formation of a heterogeneous viral population, and the genetic variability of TBEV circulating in this area merits a more detailed description.

The aim. To characterize the genetic diversity of tick-borne encephalitis virus circulating in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region.

Materials and Methods. Thirty-nine TBEV strains from the collection of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems isolated from various sources in the Ekhirit-Bulagatsky district were analyzed. A combination of molecular genetic methods (MHNA, Sanger sequencing, and NGS) was used for strain genotyping.

Results. Based on genome coding sequence analysis, the circulation of four TBEV subtypes (Siberian, Far Eastern, European, and Baikalian) in the Ekhirit-Bulagatsky district was confirmed, and strain 178–79 with an original genetic structure was identified. The differences in TBEV genotypic composition depending on the landscape type and the source of isolation were demonstrated. An assumption was made about the important role of taiga ticks in the selection of the Siberian subtype of the virus. It was hypothesized that the long-term co-circulation of several TBEV subtypes in one area creates the preconditions for the emergence of strains with a “mosaic” genetic structure. A comparative analysis of the genomes of strains from the Ekhirit-Bulagatsky district and other districts of the Irkutsk region was conducted. The unique amino acid substitutions in the structural and non-structural virus proteins, characteristic of strains from the studied district, were identified.

Conclusion. The Ekhirit-Bulagatsky district has been proven to be unique in terms of TBEV genetic variability, characterized by a wide range of circulating subtypes and the presence of unique genotypic amino acid substitutions within each identified subtype.

Keywords: tick-borne encephalitis virus, genotyping, subtype, genetic variability

Received: 22.10.2025
Accepted: 10.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Belova K.A., Doroschenko E.K., Tkachev S.E., Shigapova L.Kh., Arefieva N.A., Suntsova O.V., Lisak O.V., Shagimardanova E.I., Kozlova I.V. Characteristics of genetic variability of tick-borne encephalitis virus in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 100-116. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.9

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее опасных и широко распространенных арбовирусных инфекций, передающихся через укус иксодовых клещей. Этиологическим агентом заболевания является *Orthoflavivirus encephalitis* (род *Orthoflavivirus*, семейство *Flaviviridae*) [1, 2], который в соответствии с современными представлениями, включает пять основных субтипов: дальневосточный, европейский и сибирский, а также недавно описанные байкальский и гималайский [3-5]. Каждый из субтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) обладает собственным ареалом, в пределах которого отмечается его практически абсолютное доминирование [6]. Так ВКЭ дальневосточного субтипа преобладает в регионах Дальнего Востока России, в Китае, Монголии и Японии [7]. ВКЭ сибирского субтипа доминирует в Восточной и Западной Сибири, на Урале [6]. ВКЭ европейского субтипа преобладает в странах Восточной, а также в Центральной, Западной и Северной Европы [7]. Однако в некоторых европейских странах, например, в Финляндии, выявлена совместная циркуляция двух субтипов ВКЭ (европейского и сибирского) [8, 9], а на территории Латвии и Эстонии помимо этих двух субтипов обнаружена циркуляция ВКЭ дальневосточного субтипа [10, 11]. В России также есть регионы, где циркулирует ВКЭ двух и даже трех субтипов. Ранее в ходе выполнения цикла работ по изучению генетического разнообразия ВКЭ в Восточной Сибири нами был выявлен уникальный район Иркутской области – Эхирит-Булагатский – на территории которого были обнаружены все известные субтипы вируса за исключением гималайского [12].

Эхирит-Булагатский район входит в состав Усть-Ордынского Бурятского округа, расположенного в юго-восточной части Иркутской области Российской Федерации (рис. 1). В сравнении с другими районами области он характеризуется более теплым и недостаточно влажным климатом. Рельеф Эхирит-Булагатского района представляет собой сочетание равнинных участков и холмистых возвышенностей, формирующих мозаичный ландшафт, характеризующийся сложным сочетанием степей, лугов, болот и лесов с наличием экотонных [12]. Благодаря разнообразию ландшафтов и климатическим особенностям на территории района имеются условия для обитания нескольких видов иксодовых клещей, таких как *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor silvarum*, *D. nuttalli* и *Haemaphysalis concinna*, а также имеются зоны симпатрии данных видов иксодид [12]. Фауна природных очагов КЭ на территории района характеризуется разнообразием и представлена набором биоценологических группировок, свойственных таежному, подтаежному, лесостепному и степному ландшафтам [12]. Таким образом, уникальная организация биологических сообществ в Эхирит-Булагатском районе является его особенностью и представляет научный интерес в качестве модели для изучения влияния

экологических факторов на формирование гетерогенной вирусной популяции. Генетическая вариабельность ВКЭ в этом районе заслуживает более пристального внимания и подробного описания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита, циркулирующего на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы ВКЭ. Для проведения данного исследования из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (№ 478258¹) были отобраны 39 штаммов ВКЭ, выделенных из различных источников на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области (табл. 1).

Штаммы были пассированы (2–3 пассажа) в мозге мышей-сосунков или в культуре клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ), после чего они были лиофилизированы и до использования в работе хранились в морозильной камере при температуре -20°C. Перед началом проводимых исследований их восстанавливали путем интрацеребрального (по 0,03 мл) заражения аутобредных белых мышей весом 5–7 г. Вскрытие зараженных мышей осуществляли на 5–7 сутки с момента заражения при появлении клинических симптомов заболевания (парезы, параличи). Содержание, питание, уход за лабораторными животными и выведение их из эксперимента осуществляли в строгом соответствии с законодательством РФ, положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27), а также требованиями и рекомендациями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NationalAcademyPress, USA, 2011). Выполнение экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных было одобрено «Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ» (Выписка из протокола № 6.1 от 20.11.2017).

Нуклеотидные и аминокислотные последовательности. Для сравнительного анализа кодирующих областей генома штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области были использованы полногеномные последовательности следующих штаммов из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ: *Baikal-3* (MH645613); 397-86, 416-86, 59-87, 414-87, 139-88, 162-88, 258-89, 320-90, 324-90, выделенные из клещей *I. persulcatus*, собранных на территории Иркутского района в 1986–1990 гг.; 588-87 и 331-89 из Усольского района, 1-95 и 21-95, изолированные от красной полевки и полевки экономки из Ангарского района, а также

1 ckp.rf.ru

ТАБЛИЦА 1

ШТАММЫ ВКЭ ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА

TABLE 1

TBEV STRAINS FROM THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT

№	Название штамма	Год изоляции	Место изоляции	Источник изоляции
1	Айна\1448	1963	с. Олой	кровь больного КЭ
2	1М-71	1971	с. Олой	молоко коровы
3	118-71	1971	с. Олой	суслик длиннохвостый
4	126-71	1971	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
5	134-71	1971	с. Олой	суслик длиннохвостый
6	163-74*	1974	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
7	262-74	1974	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
8	272-75	1975	с. Олой	полевка стадная
9	103-79	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
10	112-79*	1979	с. Олой	молоко коровы
11	114-79*	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
12	178-79	1979	с. Олой	<i>I. persulcatus</i>
13	181-79	1979	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
14	447-83	1983	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
15	453-83*	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
16	468-83*	1983	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
17	497-83	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
18	498-83	1983	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
19	146-84	1984	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
20	234-84	1984	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
21	257-84	1984	с. Комой	<i>I. persulcatus</i>
22	886-84*	1984	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
23	898-84*	1984	с. Красный Яр	красная полевка
24	496-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
25	500-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
26	506-86	1986	с. Нырки	<i>I. persulcatus</i>
27	520-86	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
28	539-86*	1986	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
29	Красный Яр-1	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
30	Красный Яр-2*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
31	Красный Яр-3	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
32	Красный Яр-8*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
33	Красный Яр-9*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
34	Красный Яр-10*	1986	с. Красный Яр	<i>I. persulcatus</i>
35	Луковка-3	1986	д. Луковка	<i>I. persulcatus</i>
36	Хим-Дым-6	1986	Хим-Дым	<i>I. persulcatus</i>
37	616-87*	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
38	618-87*	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>
39	619-87	1987	н.у.	<i>I. persulcatus</i>

Примечания: * отмечены штаммы ВКЭ, геномы которых были расшифрованы в ходе данного исследования; н.у. – точное место изоляции на территории Эхирит-Булагатского района не указано.

1G-98 и 3869-03, полученные из крови больных КЭ в 1998 и 2003 гг. Кроме того, из базы данных NCBI в исследование были взяты полногеномные последовательности штаммов, изолированные на территории Иркутской области от больных КЭ людей, клещей *I. persulcatus* и мелких млекопитающих в период с 1959 по 2014 гг.: *Irkutsk-12* (JN003209), *Konst-14* (KT321430); *172-68* (MK560446), *1020-69*, *41-65*, *163-64*, *518-66* (MN115817-115820); *G67-10*, *G67-20*, *506-59*, *745-64*, *234-67*, *106-67*, *3-65*, *305-64*, *515-63*, *M442* (MT710339-710349); *66113*, *62199* (MT681747-681748); *95-69*, *1024-69* (MT671300-671301); *214-67* (MK562430); *508-63*, *559-66* (MT670183-670184); *IR99-22f7* (LC017691); *Irkutsk BR99-08*, *Irkutsk BR1434-09*, *Irkutsk BR 1456-09* (KP331441-331443); *Sorex 18-10* (KP938507), *Irkutsk_BR683-11* (KF823822).

Генотипирование штаммов ВКЭ. Для генотипирования штаммов из Эхирит-Булагатского района использовали комплекс молекулярно-генетических методов (МГНК, секвенирование по Сэнгеру, NGS). Молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот (МГНК) проводили с использованием генотип-специфичных дезоксиолигонуклеотидных зондов [13].

Выделение тотальной РНК, синтез кДНК и ПЦР проводили как описано ранее [14]. Для секвенирования гена *E* или полного генома был получен набор перекрывающихся ПЦР-фрагментов с праймерами, соответствующих различным фрагментам генома ВКЭ [15, 16]. Нуклеотидные последовательности продуктов ПЦР, очищенных на колонках GFX (Amersham Biosciences, США), определяли в обоих направлениях с помощью генетического анализатора ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems, США). Сборку последовательностей ПЦР-фрагментов в полногеномные последовательности проводили с помощью MEGA 6.0 [17].

Также, для расшифровки геномов ряда штаммов ВКЭ из Эхирит-Булагатского и других районов Иркутской области использовалось высокопроизводительное секвенирование (next-generation sequencing, NGS). Инактивацию вирусов из мозговых суспензий, заражённых ВКЭ лабораторных мышей, проводили в растворе DNA/RNA Shield (ZymoResearch, США). Экстракцию РНК штаммов ВКЭ осуществляли с помощью набора QIA ampViral RNA Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Пробоподготовку РНК-библиотеку осуществляли с помощью набора KAPA RNA Hyper Prep Kit (Roche, Швейцария), целевое обогащение полученных библиотек проводили с использованием технологии SeqCap EZ (Roche, Швейцария) с панелью синтетических олигонуклеотидов, специфичных геномам различных субтипов ВКЭ. Секвенирование готовых библиотек производили с помощью высокопроизводительного секвенатора MiSeq (Illumina). Использовали вариант секвенирования парных концевых фрагментов (2x150), общее количество циклов составило 300 [18].

Филогенетические методы. Все исследуемые последовательности ВКЭ, содержащие полную кодирующую белок область, были загружены из электронной базы данных GenBank. К этому набору были добавлены

последовательности штаммов ВКЭ, расшифрованные в ходе секвенирования.

Подготовка исходных файлов была проведена в текстовом редакторе SublimeText. Затем файлы были переведены в формат "FASTA" и далее работа осуществлялась в программе BioEdit 7.2.5.

Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей было выполнено с помощью программы MAFFT 7 с заданными по умолчанию параметрами [19]. Последовательности с преждевременными стоп-кодонами и идентичные последовательности были исключены из выравнивания. Тестирование модели нуклеотидных замен и построение филогенетического дерева проводили с помощью IQ-TREE [20] с использованием бутстрэп-анализа. Количество бутстрэп реплик было равно 1000. Для расчетов применяли выбранную с помощью алгоритма Model Finder эволюционную модель GTR+F+I+G4, как наиболее надежно описывающую эволюционные изменения в исследуемых геномных последовательностях. Полученное дерево было визуализировано с помощью программы iTOL: Interactive Tree Of Life [21]. Достоверность филогенетического дерева оценивали с помощью показателя апостериорной вероятности. Для определения уровня сходства между штаммами ВКЭ был разработан скрипт на языке программирования R, который позволяет построить матрицу сходства между последовательностями в процентах или в долях. Также был написан скрипт для идентификации и визуализации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в полипротеине и в отдельных белках для каждого субтипа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием различных подходов нами было генотипировано 39 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, выделенных из разных источников на территории Эхирит-Булагатского района в период с 1963 по 1987 гг. (табл. 2).

Материал для изоляции штаммов был собран на территории четырех ключевых участков, краткая характеристика которых с указанием выявленных в них субтипов ВКЭ приведена в таблице 3.

Ландшафт ключевого участка Олой, расположенного в 24 км от административного центра Эхирит-Булагатского района, характеризуется сочетанием лугов и лесостепей. Высота местности над уровнем моря около 613 метров. В результате агрохозяйственной деятельности человека часть лесных массивов в настоящее время здесь значительно сокращена под сельскохозяйственные угодья и пастбища.

В прилегающих к селу территориях был собран биологический материал, из которого было изолировано 12 штаммов ВКЭ. Их генотипирование показало, что один из них относится к дальневосточному субтипу, шесть – к европейскому субтипу, четыре – к сибирскому субтипу. Штамм *178-79*, выделенный от клещей *I. persulcatus*, отловленных в окрестностях с. Олой,

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ
ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА ИРКУТСКОЙ
ОБЛАСТИ

TABLE 2

RESULTS OF GENOTYPING OF STRAINS FROM THE
EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK
REGION

№	Название штамма	Метод генотипирования	Изучаемый локус	№ GenBank
Дальневосточный субтип				
1	1М-71	МГНК	-	-
2	Красный Яр-8	NGS	кодирующая часть генома	PX467450
3	Красный Яр-9	-//-	-//-	PX467451
4	Красный Яр-10	-//-	-//-	PX467452
Европейский субтип				
5	118-71	секвенирование по Сэнгеру	кодирующая часть генома	KY069120
6	126-71	-//-	-//-	KY069123
7	134-71	-//-	ген E (1488 п.н.)	KT895093
8	163-74	NGS	кодирующая часть генома	PX467440
9	262-74	секвенирование по Сэнгеру	-//-	KY069122
10	272-75	-//-	ген E (1488 п.н.)	KT895094
11	898-84	NGS	кодирующая часть генома	PX467448
Сибирский субтип (линия Васильченко)				
12	Айна\1448	секвенирование по Сэнгеру	кодирующая часть генома	AF091006
13	103-79	секвенирование по Сэнгеру	ген E (1488 п.н.)	MN681130
14	112-79	NGS	-//-	PX467442
15	468-83	-//-	-//-	PX467444
16	497-83	МГНК	-	-
17	496-86	-//-	-	-
18	520-86	-//-	-	-
19	539-86	NGS	кодирующая часть генома	PX467445
20	616-87	-//-	-//-	PX467446
21	618-87	-//-	-//-	PX467447
Сибирский субтип (линия Заусаев)				
22	114-79	NGS	кодирующая часть генома	PX467441
23	506-86	МГНК	-	-
24	Красный Яр-2	NGS	кодирующая часть генома	PX467449
25	Красный Яр-3	секвенирование по Сэнгеру	ген E (297 п.н.)	JN936365
26	Луковка-3	-//-	кодирующая часть генома	MN645615
27	Хим-Дым-6	-//-	-//-	MN645614
Сибирский субтип (не типированы до генетической линии)				
28	181-79	МГНК	-	-
29	447-83	-//-	-	-
30	498-83	-//-	-	-
31	146-84	-//-	-	-
32	234-84	-//-	-	-
33	257-84	-//-	-	-
34	500-86	-//-	-	-
35	619-87	-//-	-	-
36	Красный Яр-1	-//-	-	-
Байкальский субтип				
37	453-83	NGS	кодирующая часть генома	PX467443
38	886-84	секвенирование по Сэнгеру	-//-	EF469662
39	178-79	секвенирование по Сэнгеру	-//-	EF469661

является уникальным, его генетические особенности были описаны нами ранее [22]. Штаммы сибирского субтипа, выделенные из полевого материала, собранного на территории данного ключевого участка, представлены двумя генетическими линиями «Васильченко» и «Заусаев».

Ключевой участок «Комой» (519 м н.у.м.) относится к очагам пастбищно-агрохозяйственного лесного типа, на его территории был изолирован штамм, отнесенный по результатам генотипирования к сибирскому субтипу ВКЭ.

Участки «Нырки», «Хим-Дым», «Красный Яр» и «Луковка» расположены на разной высоте над уровнем моря в переходной зоне между горными лесами и лесными зонами низменностей. Для этих участков характерен более мягкий климат по сравнению с высокогорными лесами. Лесная растительность представлена смешанными породами деревьев с небольшими участками коренных хвойных пород. Необходимо отметить, что антропогенное воздействие, в частности вырубка лесов и хозяйственная деятельность, оказывает существенное влияние на экологическую обстановку в данном очаге.

Из 22 штаммов, изолированных в этих ключевых участках, по результатам генотипирования, три было отнесено к дальневосточному субтипу, один – к европейскому, шестнадцать – к сибирскому и два – к недавно описанному байкальскому субтипу. Доминирующим на данном участке сбора был сибирский субтип ВКЭ, который был представлен двумя генетическими линиями – «Васильченко» и «Заусаев».

У четырех штаммов информация о конкретной точке сбора материала на территории Эхирит-Булгатского района отсутствовала. Эти штаммы были изолированы из пулов клещей *I. persulcatus* в 1979 и 1987 гг.

и по результатам МГНК были отнесены к сибирскому субтипу ВКЭ.

Несмотря на то, что от с. Олой до с. Красный Яр приблизительно 70 км, генотипический состав ВКЭ в этих местах сбора имел существенные различия. В окрестностях села Олой половина исследованных штаммов была представлена штаммами европейского субтипа, одна треть – штаммами сибирского субтипа, выявлен один штамм дальневосточного субтипа, а также обнаружен уникальный штамм 178-79.

Среди ВКЭ штаммов, собранных в предгорных лесах Онотской возвышенности, доминировали штаммы сибирского субтипа (72,7 %). Было выявлено три штамма дальневосточного субтипа, два – байкальского и только один штамм европейского субтипа.

Для этих двух точек сбора материала характерен один тип рельефа (равнин и плато), который представлен разными видами ландшафта – тайгой и островными степями и лесостепями.

На основе результатов анализа районов нами составлена карта-схема распространения субтипов ВКЭ на территории Эхирит-Булгатского района (рис. 1).

Необходимо отметить, что распределение разных субтипов ВКЭ в группах штаммов от иксодовых клещей и позвоночных животных различалось (табл. 4).

Среди 32 штаммов, изолированных от таежных клещей, доминировали штаммы ВКЭ сибирского субтипа 23 (71,9 %), из них 26,1 % составили штаммы линии «Васильченко», 30,4 % – линии «Заусаев», 43,5 % штаммов не были генотипированы до субгенотипа.

От мелких млекопитающих (полевка, суслик) было изолировано четыре штамма ВКЭ европейского субтипа. Два штамма ВКЭ, принадлежащие к дальневосточному и сибирскому субтипам, были изолированы из молока коровы, что свидетельствует о возможности

ТАБЛИЦА 3

КЛЮЧЕВЫЕ УЧАСТКИ МЕСТ СБОРА МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗОЛЯЦИИ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ТЕРРИТОРИИ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ

TABLE 3

KEY LOCATIONS FOR COLLECTING SAMPLES FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS ISOLATING IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT OF THE IRKUTSK REGION WITH THE RESULTS OF STRAIN GENOTYPING

Ключевой участок	Координаты	Высота над уровнем моря	Тип ландшафта	Выявленные субтипы ВКЭ (абс./%)
с. Олой	52°54' с.ш., 105°2' в.д.	613 м н.у.м.	Островные степи и лесостепи с разнотравно-злаковыми луговыми степями, переходящими в сосновые леса с примесью березы и осины по травяно-брусничному покрову с рододендром даурским	ДВ (1/7,7%) ЕВР (6/46,2%) СИБ (5/38,5%) В (2), З (2), н.т.(1) 178-79 (1/7,7%)
д. Комой	52°42' с.ш., 104°53' в.д.	519 мн.у.м.		
д. Красный Яр, Хим-Дым, Нырки	52°32' с.ш., 105°29' в.д.	690 м н.у.м.	Тайга равнин и плато с долинными лиственными бруснично-зеленомошными и вторичными осиново-березовыми лесами	ДВ (3/13,6%) ЕВР (1/4,5%) СИБ (16/72,7%) В (6), З (5), н.т. (5)) БАЙК (2/9,1%)
Луковка	52°39' с.ш., 104°47' в.д.	510 м н.у.м.		

Примечания: субтипы: ДВ – дальневосточный; ЕВР – европейский; СИБ – сибирский, БАЙК – байкальский. Генетические линии внутри сибирского субтипа: В – «Васильченко», З – «Заусаев»; н.т. – штаммы не типированы до генетической линии.

заражения КЭ в Эхирит-Булагатском районе алиментарным путем. Один штамм из нашей коллекции – *Айна/1448* – был выделен в 1965 г. из ликвора девочки, больной хронической прогрессивной формой КЭ. Он относится к сибирскому субтипу ВКЭ (генетическая линия «Васильченко»).

Таким образом, в таежных клещах были представлены все обнаруженные нами геноварианты ВКЭ (дальневосточный, европейский, сибирский, байкальский и штамм 178-79). В то время как от млекопитающих штаммов с «мозаичным» геномом (байкальский субтип, штамм 178-79) обнаружено не было.

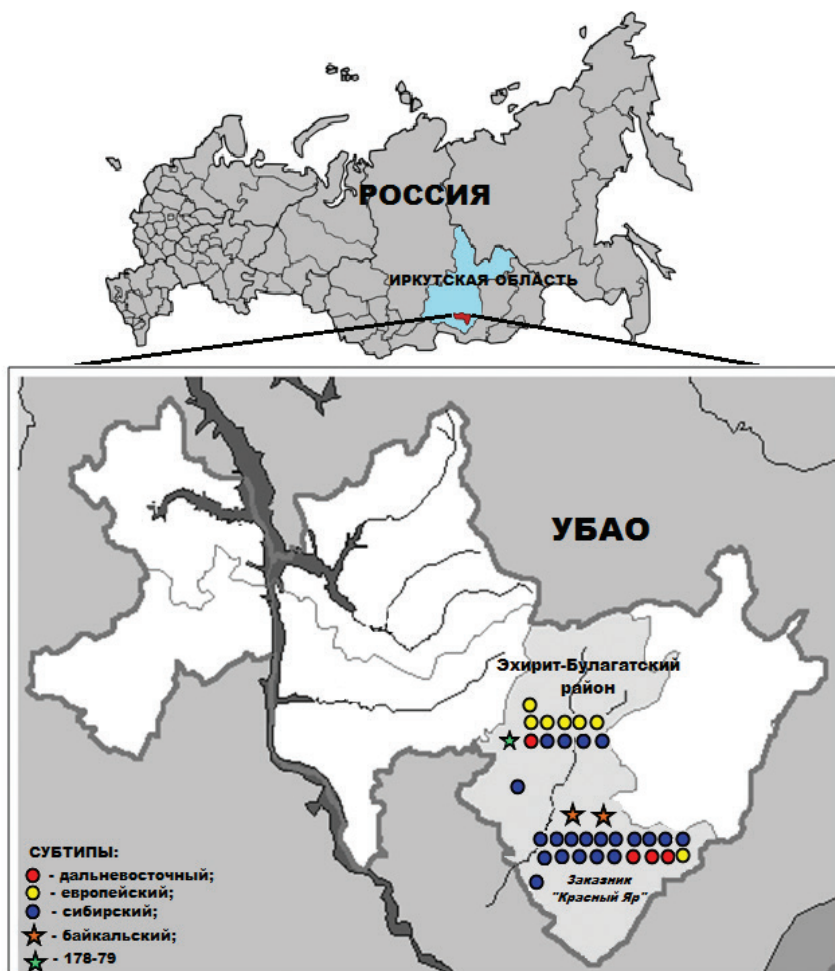


РИС. 1.
Карта-схема распространения различных субтипов ВКЭ на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области

FIG. 1.
Map of the various TBEV subtypes distribution in the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region

ТАБЛИЦА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ ВКЭ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ТАЕЖНЫХ КЛЕЩЕЙ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ

TABLE 4
RESULTS OF GENOTYPING OF TBEV STRAINS ISOLATED FROM TAIGA TICKS AND MAMMALS

Источник изоляции	Субтип					Итого
	ДВ	ЕВР	СИБ	БАЙК	178-79	
<i>I. persulcatus</i>	3	3	23 (3– 6; В – 7; н.т. – 10)	2	1	32
мелкие млекопитающие	-	4	-	-	-	4
больной КЭ человек	-	-	1 (В)	-	-	1
молоко коровы	1	-	1 (В)	-	-	2

Примечания: субтипы: ДВ – дальневосточный; ЕВР – европейский; СИБ – сибирский, БАЙК – байкальский. Генетические линии внутри сибирского субтипа: В – «Васильченко», З – «Заусаев»; н.т. – штаммы не типированы до генетической линии.

Несмотря на то, что наша выборка характеризуется неравномерным распределением штаммов, изолированных из иксодовых клещей и теплокровных животных, можно предположить, что иксодовые клещи являются амплификаторами сибирского субтипа ВКЭ, а смена переносчиков в процессе циркуляции ВКЭ в природе может влиять на соотношение разных субтипов вируса и приводить к формированию гетерогенной вирусной популяции.

Влияние разнообразия ландшафтов и населяющих их флоры и фауны на формирование генетического разнообразия ВКЭ наглядно можно продемонстрировать на примере государственного природного биологического заказника федерального значения «Красный Яр». Из 39 исследованных нами штаммов ВКЭ 13 были изолированы из материала, собранного на его территории. Заказник расположен в предгорьях Приморского хребта, на западном макросклоне Онотской возвышенности, в районе водораздела бассейна р. Куды и озера Байкал. Его территория входит в зону тайги, подзону южной тайги, пояс темнохвойной тайги, нижняя граница пояса – 500 м над уровнем моря, верхняя граница пояса – 943 м н.у.м. Основная часть площади заказника представлена равнинным типом рельефа, но при этом на его территории встречается 11 типов ландшафтов, которые Клихман Т.П. условно разделяет на три группы: «горно-таежные южносибирские; подтаежные южносибирские; пойменные: долинные ограниченного развития леса, долинные заболоченные луга, долинные осоково-злаковые лугово-болотные солонцеватые степи (даурского типа)» [23].

Фауна заказника отличается большим разнообразием, на 2021 г. здесь был зарегистрирован 41 вид млекопитающих, среди которых доминируют грызуны, насекомоядные и хищные животные. Как отмечает Артемьева С.Ю., «на территории заказника «Красный Яр» обнаружено обитание типичного для Прибайкалья состава видов фауны млекопитающих животных с преобладанием видов сибирского типа, так же отмечено присутствие европейских видов, транспалеарктов и тундро-лесостепного реликтового типа, единичные представители сибирско-китайского и средиземноморско-китайского типов фауны» [24]. Территорию заказника населяют как минимум три вида иксодовых клещей. Наложение ареалов разных типов ландшафтов и обитающих в них мелких млекопитающих, относящихся к разным географическим типам, создают предпосылки для поддержания циркуляции на данной территории гетерогенной вирусной популяции, которая представлена ВКЭ четырех субтипов (дальневосточного, сибирского (линии «Васильченко» и «Заусаев»), европейского и байкальского).

Еще один фактор, который может оказывать влияние на генетическую вариабельность ВКЭ и способствовать распространению различных субтипов ВКЭ – это разнообразие орнитофауны. На территории заказника «Красный Яр» птицы представлены 132 видами, многие из которых являются перелетными [24]. Прибайкалье, в том числе Эхирит-Булагатский район,

является важным перекрестком миграционных маршрутов для птиц, летящих из северных и западных регионов на зимовку в Монголию, Корею, Китай, Индию и Австралию. Поскольку перелетные птицы могут переносить клещей на большие расстояния, существует потенциальная возможность заноса ВКЭ различных генетических вариантов из этих стран.

Для ответа на вопрос, имеют ли штаммы из Эхирит-Булагатского района генотипические отличия от штаммов, изолированных на территории других районов Иркутской области, нами был осуществлен сравнительный анализ их геномов. Для этих целей мы сформировали выборку из 46 штаммов, выделенных на территории Иркутской области за период с 1959 по 2014 гг., и провели сравнительный анализ кодирующей части их геномов с аналогичными последовательностями 21 штамма из Эхирит-Булагатского района. На филогенетическом дереве штаммы из Иркутской области сформировали четыре кластера, соответствующие четырем основным субтипам ВКЭ (сибирскому, дальневосточному, европейскому и байкальскому) (рис. 2).

Изоляты сибирского субтипа ВКЭ составили 53,7 % от общего количества штаммов и разделились на две равные группы: из 36 штаммов половина оказалась в кладе, штаммов линии «Васильченко», остальные 50 % – в кладе штаммов линии «Заусаев». Циркуляция ВКЭ сибирского субтипа, относящегося к генетическим линиям «Васильченко» и «Заусаев», выявлена на территории Эхирит-Булагатского, Иркутского и Усольского районов, а также штаммы данного субтипа были выделены от больных КЭ людей из Иркутской области.

Штаммы, отнесенные к дальневосточному субтипу ВКЭ, были изолированы от клещей *I. persulcatus* из Эхирит-Булагатского района и из мозга красной полевки и полевки-экономки, отловленных на территории Ангарского района. Кроме того, к данному кластеру были отнесены 11 штаммов, выделенных из крови и ликвора больных КЭ людей. Обращает на себя внимание тот факт, что байкальский субтип ВКЭ в рамках нашего исследования был представлен исключительно штаммами, выделенными в Эхирит-Булагатском районе. Два из них классифицируются как штаммы собственно «байкальского субтипа» (886-84 и 453-83), а штамм 178-79 демонстрирует генетическую и географическую специфичность и не обнаруживается за пределами указанного района.

В кластер штаммов европейского субтипа ВКЭ вошли штаммы из Эхирит-Булагатского и Иркутского районов Иркутской области, выделенные от таежных клещей, мелких млекопитающих и больных КЭ людей (1G-98 и 172-68).

Для получения более детальной генетической характеристики и выявления возможных особенностей популяции ВКЭ, циркулирующей на территории Эхирит-Булагатского района, нами был осуществлен сравнительный анализ кодирующих областей генома штаммов из данного района и других районов Иркутской области. Для удобства и улучшения

восприятия информации мы проанализировали полученные данные в отношении каждого из субтипов ВКЭ в отдельности.

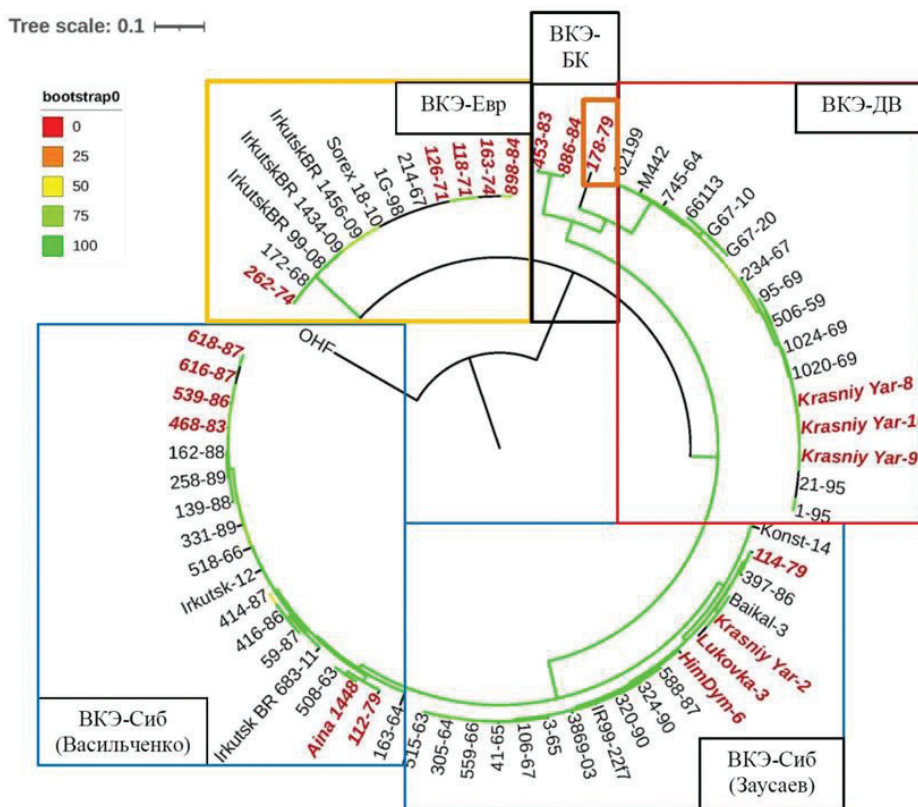
Среди штаммов ВКЭ сибирского субтипа генетической линии «Васильченко» самый высокий уровень сходства (99,1 %) был зафиксирован для штаммов *Айна/1448* из Эхирит-Булагатского района и *508-63* из Иркутской области. Анализ кодирующей части генома показал наличие 12 однонуклеотидных полиморфизмов, приводящих к специфичным аминокислотным заменам, отличающих их от других штаммов этой линии (табл. 5).

Среди штаммов линии «Васильченко» максимальное количество оригинальных аминокислотных замен было выявлено у штамма *112-79* из Эхирит-Булагатского района. Эти замены локализованы в неструктурных белках NS3 (Asp405→Glu, Thr528→Ala, Arg585→Lis), NS4b (Phe119→Leu) и NS5 (Glu291→Asp, Asp812→Glu).

У штаммов ВКЭ сибирского субтипа, относящихся к генетической линии «Заусаев», уникальные замены, не встречающиеся у других штаммов ВКЭ из Иркутской области, были выявлены как в структурных, так и в неструктурных белках (табл. 6). Самое большое

число оригинальных аминокислотных замен среди изолятов данной группы обнаружено у штамма *114-79*. Выявлены замены в белках E (Ala405→Thr), NS1 (Ser24→Ala, Ala270→Val), NS4a (Ala89→Thr), NS4b (Gln21→Arg), NS5 (Glu36→Ala). На втором месте по частоте уникальных замен оказался штамм *Хим-Дым-6*, у которого детектировано пять таких замен (С (Ser29→Pro), E (Ala175→Thr), NS1(Gly276→Arg), NS3 (Ile178→Asn), NS5 (Arg253→Lis)). Кроме того, оба штамма имели общую особенность: в позиции 512 белка NS5 вместо остатка серина у них находится остаток глицина (Ser512→Gly), что является отличием от остальных изученных штаммов. Нами отмечен ряд общих аминокислотных замен, имеющих у штаммов из Эхирит-Булагатского района и некоторых штаммов из Иркутской области. Например, штамм *Луков-ка-3* имеет девять идентичных замен со штаммом *Baikal-3*, а штамм *Красный Яр-2* восемь аналогичных замен. Штамм *114-79* имеет восемь идентичных замен со штаммом *397-86* из Иркутского района.

Штаммы дальневосточного субтипа *Красный Яр-8*, *Красный Яр-9* и *Красный Яр-10* характеризовались высоким уровнем сходства нуклеотидных последовательностей между собой (99,9 %) (табл. 7).



Примечания: красным цветом выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района, черным – штаммы из других районов Иркутской области и штаммы, изолированные от больных КЭ людей. Отдельные субтипы вируса заключены в прямоугольники.

РИС. 2. Дендрограмма, построенная с помощью программы iTOLv.6 на основе 67 кодирующих последовательностей генома штаммов ВКЭ из Эхирит-Булагатского и других районов Иркутской области

FIG. 2. Dendrogram constructed with iTOLv.6 software based on 67 coding sequences of TBEV strains from Ekhirit-Bulagatsky district and other districts of the Irkutsk region

ТАБЛИЦА 5
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ
ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СИБИРСКОГО СУБТИПА
(«ВАСИЛЬЧЕНКО»)

Штамм	Позиция в белке																									
	C				prM				E				NS1				NS2a				NS2b					
	19	87	154	155	156	161	119	279	349	446	274	40	43	49	96	125	142	171	174	175	199	211	32	94	100	122
<i>Айна/1448</i>	S	V	I	T	V	L	V	A	F	N	K	V	L	G	A	F	L	Y	I	I	T	E	A	V	L	L
<i>112-79</i>	S	V	I	T	V	L	V	A	S	S	K	V	L	G	A	F	Y	I	I	I	T	E	A	V	L	L
<i>618-87</i>	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	R	V	L	C	V	V	V	S	G	A	A	I	F
<i>616-87</i>	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	R	V	L	C	V	V	V	S	G	A	A	I	F
<i>539-86</i>	L	L	V	A	I	F	A	T	S	N	R	V	L	G	A	L	C	V	V	V	S	G	V	V	I	L
<i>468-83</i>	L	L	V	A	I	L	A	T	S	S	K	I	L	G	A	L	C	V	V	V	S	G	A	V	I	L
<i>Irkutsk_BR 683-11</i>	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	A	L	L
<i>414-87</i>	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
<i>416-86</i>	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
<i>59-87</i>	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	E	A	V	L	L
<i>162-88</i>	L	L	V	A	I	L	A	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
<i>258-89</i>	L	L	V	A	I	L	A	A	S	S	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
<i>139-88</i>	L	L	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
<i>331-89</i>	S	V	V	A	I	L	A	T	S	N	K	V	F	G	A	L	F	C	V	V	S	G	A	V	I	L
<i>Irkutsk-12</i>	S	V	V	A	I	L	V	T	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	V	I	S	G	A	V	L	L
<i>518-66</i>	S	V	V	A	I	L	V	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	C	V	I	S	G	A	V	L	L
<i>508-63</i>	S	V	I	T	V	L	V	A	F	N	K	V	L	G	A	F	L	Y	I	I	T	E	A	V	L	L
<i>163-64</i>	S	I	V	A	V	L	A	A	S	N	K	V	L	G	A	L	F	Y	I	P	S	E	A	V	L	L

Примечание: красным цветом обозначены уникальные замены, желтым – замены, выявленные у двух-трех штаммов, белым – замены, характерные для более трех штаммов, серым – типичные для большинства штаммов. Черной рамкой выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района (табл. 5–8).

ТАБЛИЦА 9 (continued)

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

Штамм	Позиция в белке																													
	NS3					NS4a			NS4b		NS5																			
	16	106	186	258	405	467	528	563	585	57	81	119	195	3	39	51	202	261	291	390	407	622	778	801	812	830	832	875	881	
Айна/1448	R	R	M	M	D	H	T	N	R	V	T	F	T	A	K	T	R	I	E	S	N	I	L	S	D	K	T	V	R	
112-79	R	R	T	V	E	H	A	N	K	V	M	L	T	S	K	M	Q	I	D	S	N	I	L	S	E	K	T	V	R	
618-87	R	K	T	V	D	Y	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	D	R	V	I	I	K	
616-87	R	K	T	V	D	Y	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	D	R	V	I	I	K	
539-86	R	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	A	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	D	R	A	I	I	K	
468-83	R	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	G	S	V	F	D	R	A	I	I	K	
<i>Irkutsk_BR 683-11</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	V	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	N	N	I	L	S	D	R	A	I	K	
<i>414-87</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	I	K
<i>416-86</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	I	K
<i>59-87</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	I	K
<i>162-88</i>	K	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	D	R	A	I	I	K	
<i>258-89</i>	K	K	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	S	V	F	D	R	A	I	I	K	
<i>139-88</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	I	E	S	S	V	L	D	R	A	I	I	K	
<i>331-89</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	K	A	I	I	K
<i>Irkutsk-12</i>	R	R	T	V	D	H	T	S	R	M	M	F	T	S	R	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	A	I	I	R
<i>518-66</i>	R	R	T	V	D	H	T	G	R	M	M	F	T	S	K	M	Q	T	E	S	N	I	L	S	D	R	T	I	I	K
<i>508-63</i>	K	R	M	M	D	H	T	N	R	V	M	F	T	A	K	T	R	I	E	S	N	I	L	S	D	K	T	V	R	
<i>163-64</i>	R	R	T	V	D	H	T	N	R	M	T	F	T	S	R	M	Q	V	E	S	N	I	L	S	D	R	T	I	I	K

ТАБЛИЦА 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА СИБИРСКОГО СУБТИПА («ЗАУСАЕВ»)

TABLE 6

COMPARATIVE ANALYSIS OF AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE SIBERIAN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS (“ZAUSAEV”)

Штамм	Позиция в белке																													
	C	prM	E	NS1				NS2a				NS3			NS4a		NS4b			NS5										
	29	22	175	405	24	73	87	270	276	109	127	130	187	178	254	517	57	89	21	95	205	36	189	253	283	512	522	724	739	855
114-79	S	R	T	T	A	L	K	V	G	T	G	R	K	N	G	K	M	T	R	V	A	A	R	R	K	G	K	A	S	R
Луковка-3	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	S	R	R	S	G	S	A	K
Красный Яр-2	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	R	R	R	S	G	S	A	K
Хим-Дым-6	P	K	A	A	S	L	K	A	R	I	G	K	R	I	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	K	R	G	R	A	A	R
397-86	S	R	T	A	S	L	K	A	G	T	G	R	K	N	G	K	M	A	Q	V	A	E	R	R	K	S	R	A	S	R
3869-03	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
IR99-22f7	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
320-90	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
324-90	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
Baikal-3	S	K	T	A	S	F	R	A	G	I	R	K	R	N	S	R	L	A	Q	M	A	E	S	R	R	S	G	S	A	K
588-87	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	K	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
515-63	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
305-64	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
106-67	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	I	V	E	R	R	S	S	K	A	A	R
559-66	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	V	E	R	R	S	S	R	A	A	R
3-65	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	M	A	E	R	R	S	S	K	A	A	R
41-65	S	K	T	A	S	L	K	A	G	I	G	G	R	N	S	K	M	A	Q	I	V	E	R	R	S	S	K	A	A	R

На аминокислотном уровне наблюдалась их полная идентичность, что, возможно, объясняется вырожденностью генетического кода. Примечательно, что фило-генетический анализ выявил их тесную связь со штаммами 1020-69 и 1024-69, выделенными от больных КЭ людей из Иркутской области семнадцатью годами ранее, а также штаммами 1-95 и 21-95, изолированными нами из мозга полевков (красной и полевки-экономки) в Ангарском районе спустя девять лет. Уровень различий по нуклеотидным последовательностям между ними составил 0,21 % и 0,08 % соответственно. Анализ кодирующих последовательностей генома выявил, что штаммы 1020-69 и 1-95 имеют 15 идентичных замен со штаммами из Эхирит-Булагатского района, штамм 21-95 – 14, а штамм 1024-69 – 12. Идентичные аминокислотные замены были обнаружены в белках С, Е, NS3, NS4a, NS4b и NS5. При этом уровень различий нуклеотидных последовательностей штаммов из Эхирит-Булагатского района со штаммами ВКЭ дальневосточного субтипа, изолированными от больных КЭ людей, за исключением двух вышеперечисленных (1020-69 и 1024-69), варьировал от 0,6 до 3,4 %. Необходимо отметить, что данные штаммы ВКЭ представляют собой выборку исторических штаммов из коллекции Иркутского противочумного института, изолированных из мозга и крови больных КЭ людей в период с 1959 по 1969 гг.

Сравнение нуклеотидных последовательностей штаммов ВКЭ байкальского субтипа 886-84 и 453-83 выявило высокую степень их сходства (99,3 %). Штамм 453-83 имеет семь аминокислотных замен, отличающих его от прототипного штамма ВКЭ байкальского субтипа 886-84. Поскольку в нашей выборке байкальский субтип представлен только двумя штаммами, некоторые из выявленных мутаций могут оказаться штаммоспецифическими. При этом, у штамма 453-83 присутствовали описанные нами ранее как уникальные для штамма 886-84 аминокислотные замены в белках С (Ala108), NS2A (Ser127) и NS3 (Gly258).

Штамм 178-79 характеризуется высокой степенью генетической уникальности по сравнению со штаммами остальных субтипов ВКЭ. Максимальный уровень различий достигает 17,9 % со штаммами ВКЭ европейского субтипа, а минимальный (11,7 %) наблюдается при сравнении с дальневосточным штаммом М442. Такая степень дивергенции делает штамм 178-79 генетически уникальным в масштабах не только Эхирит-Булагатского района, но и всей Иркутской области. Все три вышеперечисленных штамма объединяет «мозаицизм» их геномной организации, обусловленный наличием фрагментов, содержащих участки геномов всех трех известных субтипов ВКЭ, что демонстрируется при анализе последовательностей полипротеина. На наш взгляд,

ТАБЛИЦА 7

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН У ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО СУБТИПА, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКОГО РАЙОНА И ДРУГИХ РАЙОНОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 7

COMPARATIVE ANALYSIS OF AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE FAR EASTERN SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS STRAINS ISOLATED IN THE EKHIRIT-BULAGATSKY DISTRICT AND OTHER DISTRICTS OF THE IRKUTSK REGION

Штамм	Позиция в белке														
	С			Е			NS3		NS4a		NS4b			NS5	
	35	20	68	153	266	468	34	24	85	115	205	130	261	827	867
Красный Яр-8	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
Красный Яр-9	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
Красный Яр-10	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
234-67	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
506-59	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	I	V	S	A
95-69	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
1024-69	S	H	A	V	K	G	Q	S	S	C	A	I	I	S	S
1020-69	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
1-95	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	V	I	I	N	S
21-95	S	H	A	V	R	G	Q	S	S	C	A	I	I	N	S
М442	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A
G67-20	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
G67-10	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
66113	N	R	T	A	K	E	E	V	A	G	A	M	V	S	A
745-64	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	V	M	V	S	A
62199	N	R	T	A	K	E	E	L	A	G	A	M	V	S	A

Примечания: желтым цветом обозначены замены, выявленные у двух-трех штаммов, белым – замены, характерные для более трех штаммов, серым – типичные для большинства штаммов. Черной рамкой выделены штаммы из Эхирит-Булагатского района.

обнаружение штаммов с «мозаичной» структурой, таких как штаммы байкальского субтипа или штамм 178-79 на территории Эхирит-Булагатского района не является случайным. Длительная совместная циркуляция сразу нескольких субтипов ВКЭ на одной территории создает предпосылки для обмена генетической информацией. Возможность рекомбинационного происхождения штаммов байкальского субтипа ВКЭ была показана в работе Сухорукова Г.А. и соавт. [25]. Ими установлено, что, первое возможное рекомбинационное событие между ВКЭ сибирского и дальневосточного субтипов возникло приблизительно 688–973 года назад, второе – между штаммами ВКЭ байкальской клады и линии Shenjang ВКЭ дальневосточного субтипа произошло 235–688 лет назад [25].

Генетическая структура штаммов ВКЭ европейского субтипа характеризуется высокой стабильностью. Штаммы ВКЭ европейского субтипа из Иркутской области формируют единый кластер, не зависящий от временных, географических и экологических факторов изоляции. Подтверждением этому служит высокий уровень сходства (99,8–99,9 %) по кодирующей области генома штаммов ВКЭ европейского субтипа, изолированных в Иркутской области на протяжении более чем 40 лет (с 1967 по 2010 гг.). Анализ последовательности кодирующей области генома выявил у штаммов ВКЭ европейского субтипа, выделенных из материала, собранного на территории Эхирит-Булагатского района, только две мутации. Одна из них у штамма 118-71, изолированного от сулика длиннохвостого, отловленного в окрестностях села Олой (замена в белке NS3 (Arg247→Lis)). Штамм 262-74, выделенный из пула таежных клещей, собранных в окрестностях с. Олой, содержит замену остатка глицина на серин в позиции 250 белка NS4b (Gly250→Ser). Интересно, что штаммы ВКЭ европейского субтипа из Иркутской области раннего (1967–1998 гг.) и более позднего сроков (2008–2010 гг.) изоляции различаются по двум позициям белка E-E₂₁ и E_{335'} в этих позициях валин и треонин заменены на изолейцин (Val→Ile и Thr→Ile). Возможно, это свидетельствует о происходящей дивергенции сибирской популяции ВКЭ европейского субтипа на территории данного региона [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе анализа кодирующих последовательностей генома на территории Эхирит-Булагатского района нами подтверждена циркуляция четырех субтипов ВКЭ (сибирский, дальневосточный, европейский, байкальский) и выявлен уникальный штамм 178-79 с оригинальной генетической структурой. При этом, как и во всей Восточной Сибири, доминирующим является сибирский субтип ВКЭ, который представлен двумя линиями «Васильченко» и «Заусаев».

Генотипический состав ВКЭ в ключевых точках сбора материала, различающихся типом ландшафта, имеет свои особенности. В таежном ландшафте циркулирует

ВКЭ четырех субтипов при значительном доминировании ВКЭ сибирского субтипа. В лесостепном и степном ландшафтах возрастает доля штаммов ВКЭ европейского субтипа и обнаружен уникальный штамм 178-79. Нами отмечено, что в поддержании гетерогенной вирусной популяции на территории Эхирит-Булагатского района участвуют клещи *I. persulcatus* и мелкие млекопитающие. Доминирование у таежных клещей ВКЭ сибирского субтипа делает возможным высказать предположение об их важной селективной роли в отборе данного варианта вируса. Сравнительный анализ геномов штаммов из Эхирит-Булагатского района и других районов Иркутской области позволил выявить уникальные аминокислотные замены в структурных и неструктурных белках вируса, характерные для штаммов из изучаемого района. Наиболее наглядно это продемонстрировано на примере ВКЭ сибирского субтипа. При этом у штаммов ВКЭ из разных районов Иркутской области обнаружены общие аминокислотные замены, что свидетельствует об отсутствии строгой изоляции циркулирующей в очагах КЭ популяции вируса. Нами доказано, что Эхирит-Булагатский район является уникальным с точки зрения генетической вариативности ВКЭ, которая характеризуется широким спектром циркулирующих субтипов и наличием оригинальных генотипических аминокислотных замен внутри каждого из выявленных субтипов.

Полученные в ходе исследования результаты необходимы для расширения представлений об эпидемиологической значимости отдельных генотипических вариантов ВКЭ на обследуемой территории и, в целом, в Восточной Сибири, а также имеют значение для решения практических вопросов, связанных со специфической диагностикой и профилактикой КЭ.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 126020216227-3 (молекулярно-генетический и филогеографический анализ данных), проекта повышения качества (Quality Improvement) № 65238411 компании Пфайзер (Pfizer) (разработка и оптимизация метода высокопроизводительного секвенирования ВКЭ) и программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030) (высокопроизводительное секвенирование штаммов ВКЭ).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Taxon details. URL: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=201853070&taxon_name=Flavivirus. [date of access: October 1, 2025].
2. Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, Bukh J, de Lamballerie X, Drexler JF, et al. Renaming of the genus *Flavivirus*

to *Orthoflavivirus* and extension of binomial species names within the family *Flaviviridae*. *Arch Virol.* 2023; 168(9): 224. doi: 1007/s00705-023-05835-1

3. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-Borne Flaviviruses. *Adv. Virus Res.* 2003; 61: 317–71. doi: 10.1016/s0065-3527(03)61008-0

4. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Verkhovina MM, et al. Characteristics of the Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(4): 53-60. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.9

5. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7(1): 74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6

6. Злобин В.И., Верховина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Адельшин Р.В., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2007; 52(6): 4-13. [Zlobin VI, Verkhovina MM, Demina TV, Dzhiyev YuP, Adel'shin RV, Kozlova IV, et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Vopr. Virusol.* 2007; 52(6): 4-13 (In Russ.)].

7. Erber W, Broeker M, Dobler G, Chitimia-Dobler L, Schmitt HJ. *Epidemiology of TBE. Chapter 12. The TBE Book. 7th ed.* Singapore: Global Health Press. 2024. doi: 10.33442/26613980_12-7

8. Jääskeläinen AE, Tikkakoski T, Uzcátegui NY, Alekseev AN, Vaheiri A, Vapalahti O. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(10): 1568-71. doi: 10.3201/eid1210.060320

9. Laaksonen M, Sajanti E, Sormunen J, Penttinen R, Hänninen J, Ruohomäki K, et al. Crowdsourcing based nationwide tick collection reveals the distribution of *I. ricinus* and *I. persulcatus* and associated pathogens in Finland. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(5): e31. doi: 10.1038/emi.2017.17

10. Katargina O, Russakova S, Geller J, Kondrusik M, Zajkowska J, Zygutiene M, et al. Detection and characterization of tick-borne encephalitis virus in Baltic countries and Eastern Poland. *PLoS One.* 2013; 8(5): e61375. doi: 10.1371/journal.pone.0061374

11. Zavadzka D, Freimane Z. *TBE in Latvia. Chapter 13. The TBE Book. 7th ed.* Singapore: Global Health Press. 2024. doi: 10.33442/26613980_13-19-7

12. Верховина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В. и др. *Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири*: – Монография. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2017. – 298 с. [Verkhovina MM, Zlobin VI, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Demina TV, et al. *Molecular epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia*: – Monograph. – Novosibirsk: Publishing House ANS "SibAK", 2017. – 298 p. (In Russ.)].

13. Demina TV, Dzhiyev YP, Verkhovina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J. Med. Virol.* 2010; 82(6): 965-76. doi: 10.1002/jmv.21765

14. Tkachev SE, Chicherina GS, Golovljova I, Belokopytova PS, Tikunov AY, Zadora OV, et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2017; 56: 36–43. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.020

15. Demina TV, Tkachev SE, Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, et al. Comparative analysis of complete genome sequences of European subtype tick-borne encephalitis virus strains isolated from *Ixodes persulcatus* ticks, long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulatus*), and human blood in the Asian part of Russia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8(4): 547-553. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.03.002

16. Tkachev SE, Babkin IV, Chicherina GS, Kozlova IV, Verkhovina MM, Demina TV, et al. Genetic diversity and geographical distribution of the Siberian subtype of the tick-borne encephalitis virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(2): 101327. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.101327

17. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipiński A, Kumar S. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197

18. Шигапова Л.Х., Шайхутдинов Н.М., Шагимарданова Е.И., Козлова И.В., Якименко В.В., Лисак О.В. и др. Использование высокопроизводительного секвенирования для изучения генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита в Уральском регионе Российской Федерации. *Национальные приоритеты России.* 2024; 4(55): 84-89. [Shigapova LKh, Shaikhutdinov NM, Shagimardanova EI, Kozlova IV, Yakimenko VV, Lisak OV, et al. Use of high-throughput sequencing to study the genetic diversity of tick-borne encephalitis virus in the Ural region of the Russian Federation. *National Priorities of Russia.* 2024; 4(55): 84-89. (In Russ.)].

19. Katoh K., Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Molecular Biology and Evolution.* 2013; 30(4): 772–780. doi: 10.1093/molbev/mst010

20. Trifinopoulos J, Nguyen L.-T, von Haeseler A, Minh BQ. W-IQ-TREE: a fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucleic Acids Research.* 2016; 44(W1): W232–W235. doi: 10.1093/nar/gkw256

21. iTOL. URL: <https://itol.embl.de/tree/8083235108384741740407149>. [date of access: October 1, 2025].

22. Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В., Верховина М.М., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования. *Вопросы вирусологии.* 2012; 57(4): 13–19. [Demina TV, Dzhiyev YuP, Kozlova IV, Verkhovina MM, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Paramonov AI, Zlobin VI. Genotypes 4 and 5 of the tick-borne encephalitis virus: features of the genome structure and possible scenario for its formation. *Vopr. Virusol.* 2012; 57(4): 13-9. (In Russ.)].

23. Калихман Т.П. *Особо охраняемые природные территории Сибирского федерального округа. Атлас.* – Иркутск: Изд-во «Оттиск». 2012. – 384 с. [Kalikhman TP.

Specially protected natural areas of the Siberian Federal District. Atlas. – Irkutsk: Ottisk Publishing House. 2012. – 384 p.

24. Артемьева С.Ю., Бабина С.Г., Десятова Т.В. Материалы начального этапа инвентаризации млекопитающих и фаунистический обзор на территории заказника «Красный Яр» // Охрана и рациональное использование животных и растительных ресурсов: Материалы национальной конференции с международным участием в рамках XI международной научно-практической конференции, Молодежный, 25–29 мая 2022 года. – Молодежный: Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского. 2022: 130-134. [Artemyeva SYu, Babina SG, Desyatova TV. Materials of the initial stage of the inventory of mammals and a faunistic review on the territory

of the Krasny Yar Nature Reserve // Protection and rational use of animal and plant resources: Materials of the national conference with international participation within the framework of the XI international scientific and practical conference, Molodezhny, May 25–29, 2022. – Molodezhny: Irkutsk State Agrarian University named after A.A. Ezhevsky. 2022: 130–134. (In Russ.).]

25. Sukhorukov GA, Paramonov AI, Lisak OV, Kozlova IV, Bazykin GA, Neverov AD, et al. The Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus is evident of recombination between Siberian and Far-Eastern subtypes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(3): e0011141. doi: 10.1371/journal.pntd.0011141

Сведения об авторах

Белова Кристина Александровна – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: belochka_jimby@mail.ru

Дорошенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Ткачёв Сергей Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная вирусология» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; e-mail: sergey.e.tkachev@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-380X>

Шигапова Лейля Хуззатовна – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Регуляторная геномика» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; e-mail: shi-leyla@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>

Арефьева Надежда Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Шагимарданова Елена Ильясовна – кандидат биологических наук, биолог Центра персонализированной медицины ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. Логинова; e-mail: rjuka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Information about the authors

Kristina A. Belova – laboratory research assistant at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belochka_jimby@mail.ru

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), research officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Sergey E. Tkachev – Cand. Sc. (Biol.), senior research scientist, Head of Research Laboratory «Molecular Virology», associate professor of the Department of Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; e-mail: sergey.e.tkachev@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-380X>

Leilya Kh. Shigapova – senior research assistant of Research Laboratory “Regulatory Genomics”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; e-mail: shi-leyla@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>

Nadezhda A. Arefieva – junior researcher at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: arefieva.n4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2222-4518>

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Oksana V. Lisak – junior research officer at the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Elena I. Shagimardanova – Cand. Sc. (Biol.), biologist of the Moscow Clinical Scientific Center of Personalized Medicine named after Loginov; e-mail: rjuka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), head of the Laboratory of molecular epidemiology and genetic diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>