

УДК 579.834.114:616.831-002:576.895.421.2:614.7

ВЛИЯНИЕ АБИОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ЭКОЛОГИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ С ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ (НА ПРИМЕРЕ БОРРЕЛИЙ И ВИРУСА ЭНЦЕФАЛИТА)

© 2019 г. М. Б. Сироткин¹, *, Э. И. Коренберг¹, **

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: m.sirotkin87@gmail.com

**E-mail: edkorenberg@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.10.2018 г.

После доработки 31.10.2018 г.

Принята к публикации 31.10.2018 г.

Представлен аналитический обзор литературы о влиянии абиотических факторов на боррелий и вирус, которые неразрывно связаны с жизненными схемами клещей *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus* и являются возбудителями наиболее распространенных и эпидемически значимых в Евразии облигатно-трансмиссивных природно-очаговых инфекций — иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого энцефалита. Сделан вывод о том, что эти микроорганизмы в целом хорошо адаптированы к градиенту вариабельности показателей температуры, влажности и других условий окружающей внешней среды, важных для размножения в организме всех фаз развития переносчиков, а также для реализации их вертикальной и горизонтальной передач. Циркуляция боррелий и вируса клещевого энцефалита, как и других облигатно-трансмиссивных возбудителей, находится под контролем факторов внешней среды, которые действуют через организм переносчиков.

Ключевые слова: боррелии, вирус клещевого энцефалита, абиотические факторы, иксодовые клещи, таежный клещ, европейский лесной клещ

DOI: 10.1134/S0042132419020091

“Факторы внешней среды — и в первую очередь температура — оказывают действие на возбудителя через посредствующее влияние организма переносчика”
(Е.Н. Павловский, 1947б)

ВВЕДЕНИЕ

Всемирно известная теория природной очаговости болезней академика Е.Н. Павловского (1939), 80-летие которой в ближайшее время отметит научная общественность, — это одна из фундаментальных основ познания ряда медико-биологических явлений и закономерностей. Сущность предложенной парадигмы в том, что возбудители ряда болезней, как любые другие биологические виды, возникли и существуют в природе под влиянием основных факторов эволюции (первоначально независимо от человека) и являются естественными сочленами экосистем (Павловский, 1946; Коренберг, 1983, 2010; Литвин, Коренберг, 1999; Коренберг и др., 2013; Korenberg, 1989). В первые 25 лет после ее формулирования Е.Н. Павловский (1961, 1964а,б и др.) в своих трудах мно-

гократно детализировал ее значение для развития биоэкологии, популяционной экологии, общей и прикладной паразитологии, эпидемиологии и медицинской географии, которое с неизбежностью следует из самого понятия “природный очаг”. Не вдаваясь в обсуждение нескольких собственных формулировок Е.Н. Павловского и различных вариантов, предложенных в прошедшие годы другими исследователями, что уже делалось ранее (Кучерук, 1972, 1982; Коренберг, 1983, 2010), важно пояснить смысл, который мы вкладываем в понятие “природный очаг”, а также некоторые другие термины, используемые в данной статье.

Природный очаг — это любая экосистема, компонентом которой является популяция возбудителя (Коренберг, 1983; Литвин, Коренберг, 1999; Коренберг и др., 2013). При отсутствии возбудителя не может существовать природный очаг вызываемой им болезни. Именно возбудитель образует паразитарную систему определенной структуры и сложности, обеспечивающую его существование в экосистеме (Беклемишев, 1970). Понятие “экосистема” шире, чем понятие “паразитарная система”, поскольку экосистема может включать

несколько паразитарных систем разного типа и структуры, которые образованы популяциями различных возбудителей (Литвин, Коренберг, 1999). Популяция возбудителя природно-очаговой инфекции может состоять из организменной и внеорганизменной части. У популяций строго облигатно-трансмиссивных возбудителей, существование которых обеспечивает циркуляция (вертикальная и горизонтальная передачи) среди переносчиков и резервуарных хозяев без “выхода” из их организмов во внешнюю абиотическую среду, внеорганизменные части отсутствуют. Облигатно-трансмиссивные возбудители обычно образуют замкнутые трехчленные паразитарные системы (возбудитель—переносчики—резервуарные хозяева). Популяции этих возбудителей четко делятся на “векторную” (находящуюся в пределах конкретной экосистемы в совокупности организмов переносчиков) и “гостальную” (то же в организмах резервуарных хозяев) части (Беклемишев, 1970; Литвин, 1998).

Совокупность микробов одного вида (бактериальных клеток, вирионов и т.п.), содержащаяся в организме каждой инфицированной особи переносчика или резервуарного хозяина, предложено называть инфрапопуляцией (Esch et al., 1975) или микропопуляцией (Беклемишев, 1959, 1961; Балашов, 2009). Далее мы будем использовать более распространенный термин “микропопуляция”. Многолетние сложные циклы развития иксодовых клещей, с которыми неразрывно связаны жизненные схемы рассматриваемых нами возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) и клещевого энцефалита (КЭ), дают возможность и даже необходимость рассматривать воздействие абиотических факторов (АБФ) на связанные с метаморфозом этих членистоногих имагинальные, личиночные и нимфальные микропопуляции возбудителей.

Паразитарные системы (природные очаги) наиболее часто встречающихся в Евразии боррелий — возбудителей ИКБ (*Borrelia garinii* и *B. afzelii*) и вируса КЭ неразрывно связаны с жизненными схемами их основных переносчиков и хозяев: таежным (*Ixodes persulcatus*) и европейским лесным (*I. ricinus*) иксодовыми клещами. Их ареалы простираются почти непрерывной полосой по южной части лесной зоны внетропической Евразии от Атлантического океана и Средиземного моря до Тихого океана. В одной экосистеме могут совместно одновременно циркулировать различные геноварианты боррелий и генотипы вируса. Эти возбудители вызывают у человека тяжелые трансмиссивные инфекции, которые по уровню заболеваемости в совокупности занимают ведущее место среди всех природно-очаговых зоонозов (Львов, Лебедев, 1974; Филиппова, 1977, 1990; Коренберг, 1979, 2013; Коренберг, Ковалев-

ский, 1981; Коренберг и др., 2002, 2011, 2013; Балашов, 2009).

Общие схемы паразитарных систем и циркуляции возбудителей ИКБ и КЭ изучены сравнительно хорошо (Коренберг, Ковалевский, 1977; Наумов, 1999; Балашов, 2009; Коренберг и др., 2016; Korenberg, Kovalevskii, 1994; Randolph et al., 2000; Eisen, Lane, 2002; Mannelli et al., 2012; Karbowiak, Biernat, 2016), что дает возможность подойти к их математическому моделированию (Салман и др., 2018). Для этого нужно иметь представление о степени возможного воздействия на компоненты паразитарной системы не только разнообразных биотических (что в значительной мере сделано в перечисленных и многих других работах), но и АБФ. Влияние последних на разные этапы развития клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* проанализированы ранее (Сироткин, Коренберг, 2018). Задача данной статьи состоит в том, чтобы оценить степень возможного непосредственного влияния АБФ на возбудителей облигатно-трансмиссивных инфекций, на примере экологически связанных с ними боррелий и вируса КЭ. При этом мы исходим из неоднократно высказанных в самой общей форме соображений Е.Н. Павловского (1947а, 1948, 1964). Он считал, что абиотические, в частности температурные условия, существенно воздействуют даже на возбудителей облигатно-трансмиссивных инфекций, и подчеркивал, что организм хозяина (переносчика) является для них своеобразной средой обитания, через которую оказывают влияние внешние факторы.

АБИОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАРАЗИТАРНАЯ СИСТЕМА ПАТОГЕННЫХ БОРРЕЛИЙ

*Краткая биологическая характеристика
патогенных боррелий в связи
с возможным влиянием АБФ*

Возбудители ИКБ — грамотрицательные спирохеты, которых рассматривают как симбионтов иксодовых клещей (Коренберг, 1996; Васильева, Наумов, 1996; Коренберг, Крючечников, 1996; Коренберг и др., 2002, 2013; Burgdorfer, 1984; Johnsen et al., 1984; Gern, Humair, 2002; Eisen, Lane, 2002 и др.). Эти бактерии, обычно, колонизируют поверхность клеток кишечника клеща, где их численность варьирует в широких пределах (Ковалевский и др., 1988, 1991; Левин и др., 1993; Васильева, Наумов, 1996; Балашов и др., 1997; Коренберг, Нефедова, 2010; Коренберг и др., 2013; Korenberg, Kovalevskii, 1995 и др.). У части зараженных клещей в процессе генерализации боррелии проникают в слюнные железы (а также другие органы), что обеспечивает их передачу резервуарным хозяевам — прокормителям (Корен-

берг, 1996; Балашов, 1998; Нефедова, 2004; Коренберг и др., 2013; Bellet-Edimo et al., 2005). В природных очагах ИКБ эти возбудители присутствуют в слюнных железах и других органах примерно у 10–15% зараженных взрослых особей *I. persulcatus* (Москвитина и др., 1995а,б); у имаго *I. ricinus* частота генерализованной инфекции доходит до 5% (Burgdorfer, 1984; Bellet-Edimo et al., 2005). Указания на ее более высокие показатели представляются сомнительными.

Боррелиям свойственна значительная внутривидовая и внутривидовая клоновая изменчивость, определяющая гетерогенность вариабельных или мало консервативных участков генома. Спектр поверхностных белков этих бактерий включает более 30, из которых наиболее изучено разнообразие аллельных вариантов генов, кодирующих белки OspA, OspC, P66 и некоторые другие. Как правило, в природном очаге циркулируют несколько вариантов различных генов. Их соотношение, то есть генетическая структура популяции боррелий, может изменяться в связи с изменениями условий среды, что имеет важное адаптивное значение (Фадеева и др., 2006а,б; Нефедова и др., 2007; Коренберг, Нефедова, 2010; Коренберг и др., 2011, 2013; Bergstrom et al., 2002; Margos et al., 2011 и др.).

Максимальный рост боррелий на специальной питательной среде для их изоляции и культивирования (BSK) наблюдался при 30–37°C (Barbour, 1984) и прекращался при 40°C. Оптимальный температурный режим культивирования *B. afzelii* и *B. garinii* на этой среде – 32–34°C, причем время генерации составляет 8–24 ч; концентрация бактерий в некоторых посевах может достигать 10⁸ клеток на мл (Коренберг, Нефедова, 2010; Коренберг и др., 2013; Hubalek et al., 1998; Veinovic et al., 2016). Минимальная температура питательной среды, при которой происходит замедленное накопление этих спирохет, вероятно, приближается к 20°C (Heroldova et al., 1998; Hubalek et al., 1998). В организме спонтанно инфицированных взрослых клещей *I. persulcatus* размножение *Borrelia burgdorferi sensu lato* в комнатных условиях возможно в широком диапазоне положительных температур воздуха вплоть до совсем низких значений – 3–5°C (Наумов и др., 1998; Москвитина и др., 2002). Таким образом, температурный диапазон, в котором в большей или меньшей мере возможно размножение боррелий, по-видимому, составляет от 3 до 39°C.

Продолжительность боррелиемии и нахождения спирохет в кожном покрове (ушные раковины и пр.) у резервуарных хозяев в природных очагах Евразии достоверно неизвестна, но полагают, что она носит хронический характер (Коренберг и др., 2013). Таким образом, гостальная часть спирохетозной популяции постоянно находится под

действием внутренней среды организма позвоночных-прокормителей иксодовых клещей. Продолжительное взаимодействие клонов с постоянно высокой температурой тела млекопитающих и птиц (37–40°C) не может не отложить отпечаток на генетическую конституцию всей паразитарной системы в целом. Несомненно, достаточно большое число клонов боррелий способно адаптироваться и накапливаться в данном гигротермическом режиме.

Экспериментально показано, что организм клещей имеет особенности, способствующие повышению эффективности размножения этих возбудителей. Например, экстракты слюнных желез и кишечника самок лесного клеща при 33°C до 7 дня инкубации способствуют более интенсивному увеличению (в 5–10 раз по сравнению с контролем) концентрации спирохет в питательной среде, после чего наблюдается ее снижение (Rudolf, Hubalek, 2003).

Изменение генетической структуры микропопуляций в процессе адаптации спирохет к новой для них среде обитания изучено недостаточно (Margos et al., 2011; Rego et al., 2014). В лабораторных условиях, главным образом на особях лесного клеща, показано, что при повышении температуры окружающей среды выше 24°C у боррелий более интенсивно экспрессируется ген *ospC*, а при меньшем прогреве – ген *ospA* (по всей видимости, поверхностный белок OspC способствует проникновению спирохет в слюнные железы переносчиков и передаче спирохет от клещей к позвоночным-прокормителям (Бикетов и др., 2009; Коренберг и др., 2013; Schwan, Piesman, 2000; Yang et al., 2000; Fingerle et al., 2002; Tokarz et al., 2004 и др.).

Значение показателей относительной влажности, продолжительности и интенсивности инсоляции для существования боррелий не исследовано.

Влияние АБФ на микропопуляции боррелий в голодных взрослых клещах

Зараженность боррелиями взрослых голодных иксодовых клещей обычно высока. Так, по обобщенным данным микроскопии, у таежного клеща в разных регионах Северо-Западной и Центральной России она варьирует от 8 до 48%, на Среднем Урале (Пермский край) – от 18 до 61%, в Западной и Восточной Сибири – 12–58%, в Хабаровском крае – 23% и более. У европейского лесного клеща этот показатель, как правило, несколько ниже: в центрально-европейских и средиземноморских очагах – 20–37%, но в некоторых регионах Северного Кавказа он достигает 28–41% (Коренберг и др., 2002; Hubalek, Halouzka, 1998; Korenberg et al., 2002 и др.). Можно предполагать, что АБФ оказывают определенное

влияние на эти региональные показатели, но до настоящего времени оно не установлено.

Одновременно отловленные инфицированные клещи могут содержать в кишечнике существенно различное количество боррелий (Ковалевский и др., 1988 и др.). Наиболее эпизоотически значимыми считают высокоинфицированных особей (Коренберг и др., 2013). К ним относят клещей, у которых при микроскопии материала из кишечника в витальных препаратах (при $\times 600$) обнаруживается более 50, а в фиксированных (при $\times 700$) — более 25 бактериальных клеток на 100 полей зрения (Ковалевский и др., 1991; Левин и др., 1993). По результатам некоторых исследований отдельные изоляты могут проявлять различную способность размножаться при определенной температуре окружающей среды. Так, при инкубации некоторых изолятов *B. afzelli* и *B. garinii* при 23–28°C происходит определенное увеличение концентрации бактериальных клеток, тогда как другие изоляты пролиферируют в меньшей степени или вообще не растут в таких условиях (Veinovic et al., 2016). Если клон адаптирован к широкому градиенту термического режима воздуха, то вероятность его сохранения в векторной части популяции и увеличения концентрации боррелий возрастает.

Зимовка, вероятно, не может подавлять некоторое увеличение численности спирохет в слабо континентальных частях ареала (Западная и Центральная Европа), где температура под снегом остается достаточно высокой: около 0°C и даже несколько выше, лишь иногда опускаясь до –2°C (Балашов, 1998; Гапонов и др., 2008; Daniel et al., 1972; Medlock et al., 2013). В голодных имаго *I. persulcatus*, собранных весной в лесах Среднего Урала, после месяца хранения в холодильнике (при 4°C) концентрация боррелий увеличилась столь же заметно (в разных опытах от 2–3 до 8–9 раз), как и у клещей, находившихся рядом при комнатной температуре. Доля клещей с высоким содержанием спирохет поднялась за это время с 0 до 20% (Москвитина и др., 2002). Не исключено, что репродукция боррелий не препятствует даже более длительное нахождение клещей у нижней границы положительных температур. Так, у голодных имаго *I. persulcatus* из Западных Саян, хранившихся в холодильнике 4 месяца, обилие боррелий также увеличилось в 1.5–11 раз (Наумов и др., 1998). В более суровых условиях этот процесс маловероятен, хотя возможность элиминации боррелий из клещей под действием отрицательных температур неизвестна. Микропопуляции спирохет в инфицированных голодных взрослых клещах, до весенней активации, как правило, находятся в менее теплообеспеченных условиях, чем в имаго, появляющихся во второй половине периода их активности. В таких условиях у имаго таежного и лесного клещей, отловленных сразу после схода снежного покрова, спирохет удастся

обнаружить значительно реже, чем у собранных в более поздние сроки (Ковалевский и др., 1993; Сунцова, 2004; Буренкова, 2012; Alekseev et al., 1998), особенно при незначительной толщине снега зимой (Данчинова, 2006).

Влияние низких положительных температур на генетический аппарат боррелий и проявление фенотипических признаков почти не изучено. Отмечено лишь снижение вирулентности этих микроорганизмов (Наумов и др., 2002). Способность боррелий к L-трансформации, которая была показана в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (Gruntar et al., 2001; Murgia et al., 2002; Bronson O., Bronson S.-H., 2004 и др.), по всей видимости, может быть их адаптацией к неблагоприятным условиям деления в данный период.

Продолжительность существования микропопуляции возбудителя в каждом не питавшемся взрослом инфицированном клеще определяется временем, в течение которого он должен найти прокормителя или погибнуть; оно не превышает двух месяцев (Балашов, 1998; Lees, Milne, 1951). Общий (суммарный) период, в течение которого взрослые голодные клещи могут содержать микропопуляцию возбудителя, зависит от длительности периода их сезонной активности в конкретном регионе. У *I. persulcatus* он может растягиваться на 60–120 дней, а у *I. ricinus* — на 250–280 дней (Коренберг и др., 1974, 2013; Белозеров, 1976; Балашов, 1996, 1998; Gray, 1991; Korenberg, 2000).

Как уже упомянуто выше, до начала питания кишечник голодных инфицированных клещей содержит разное количество бактериальных клеток, которое отражает уровень инфицированности членистоногих (то есть численности каждой имагинальной микропопуляции боррелий). В одном природном очаге максимальный уровень инфицированности особи переносчика может быть больше минимального в 700–1500 раз (Ковалевский и др., 1988, 1991; Левин и др., 1993; Korenberg, Kovalevskii, 1995). Различия объясняются разнообразием факторов и условий, воздействовавших на каждую особь переносчика, которой удалось завершить сложный многолетний цикл развития, сопровождавшийся многообразием особенностей вертикальной и горизонтальной передач боррелий (Коренберг и др., 2013, 2016; Сироткин, Коренберг, 2018 и др.). Поэтому любая попытка анализа непосредственного воздействия абитических факторов (в отрыве от биотических) на состояние микропопуляций облигатно-трансмиссивных возбудителей в естественно существующей паразитарной системе страдает неизбежными “натяжками” и предположениями.

Во время сезонного максимума численности голодных имаго, который у клещей обоих видов продолжается на протяжении 30–40 дней (у *I. persulcatus*, например, он практически повсеместно наступа-

ет во второй декаде мая), на находящиеся в них микропопуляции спирохет могут оказывать опосредованное влияние условия окружающей внешней среды, складывающиеся в конкретном природном очаге. В этот период в экосистемах вне-тропической Евразии диапазон возможных гигротермических показателей довольно широк: температура воздуха от 3 до 30°C и относительная влажность выше 50–60% (Лутта и др., 1959; Арзамасов, 1961; Попов, 1962; Бабенко, 1985а; Окулова, 1986; Панова и др., 2011; Ромашов и др., 2012; Коренберг и др., 2013; Кравченко, 2015; Korenberg, 2000; Cadenas et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Dobson, Randolph, 2011; Daniel et al., 2015). В целом такие температурные условия не препятствуют размножению боррелий в организме клещей и нарастанию численности микропопуляций их наиболее широко распространенных видов. Выше приведены ссылки на наблюдения, проведенные в Ленинградской, Калининградской и других областях Европейской части России, которые подтверждают это заключение. В подтайге Западного Саяна обилие боррелий в таежных клещах выросло с конца мая по начало июня с 4.6 до 17.8 на 100 полей зрения, а в южной тайге этот показатель с июня по июль возрос с 7.8 до 33 спирохет на аналогичную норму просмотра (Наумов и др., 1998). Интенсивность инфицированности лесного клеща в условиях северо-запада Подмосковья с мая по июнь 1998 года выростила с 3.3 до 8.3 спирохеты на 100 полей зрения, а к августу этот показатель достиг 10.1 боррелии (Кисленко, Коротков, 2002). Краткий осенний пик активности *I. ricinus* в Восточно-Европейской части ареала, видимо, не может оказать существенного влияния на увеличение степени инфицированности самок, активировавшихся в этот период. Исходя из приведенных данных, можно допустить, что за месяц активности концентрация имагинальной микропопуляции боррелий увеличивается примерно в 3–5 раз. Особенно эффективно этот процесс должен идти в регионах, характеризующихся наиболее высокими показателями теплообеспеченности, гидротермического коэффициента и коэффициента увлажнения. При максимальной длительности периода активности клещей (в Притихоокеанской части ареала *I. persulcatus* и Центральноевропейско-Средиземноморской части области распространения *I. ricinus*) концентрация некоторых клонов в микропопуляции, предположительно, может увеличиться не менее чем в 10 раз. В итоге, среднее число спирохет в одной микропопуляции (к примеру, содержащейся в голодном взрослом таежном клеще) приближается к 25–30 тыс., а максимальное – составляет 300–350 тыс. бактериальных клеток (Ковалевский и др., 2004).

В различных частях области распространения переносчиков на пике их сезонной активности

микропопуляции возбудителей находятся в отличающихся условиях. На востоке Русской равнины, например, средний прогрев воздуха в этот период не превышает 15°C (Zemskaya, 1984), а в Приморском крае – доходит до 20–25°C (Окулова, 1986). Эти различия в сочетании с периодами аномального снижения относительной влажности приземного слоя, по-видимому, влияют на интенсивность деления боррелий и, как следствие, на долю сильно инфицированных клещей к концу сезона их активности. Так, по данным темнопольной микроскопии витальных препаратов, в Западном Саяне (Васильева, Наумов, 1996) в разные годы от 18.3 до 26.8% зараженных боррелиями имаго *I. persulcatus* были сильно инфицированы (содержали более 50 спирохет на 100 полей зрения), в Тюменской области значение этого показателя по разным подзонам варьировало от 16.2 до 31.8% (Колчанова, 1997), в горно-таежных лесах Пермского края он менялся по годам от 3.2 до 49.3% (Ковалевский и др., 2001), а в Ленинградской области – от 14.0 до 26.0% (Korenberg, Kovalevskii, 1995). В северо-западном Подмосковье доля таких особей у *I. ricinus* составляет от 1.3 до 12% (Кисленко, Коротков, 2002). Сходные показатели были получены и в Ленинградской области (3–17%), где высокоинфицированные имаго лесного клеща составляют примерно от 5% до трети особей, зараженных боррелиями (Korenberg, Kovalevskii, 1995). Эти немногие данные позволяют предположить, что показатели континентальности климата опосредованно (в частности, через продолжительность периода активности имаго в разных регионах) оказывают влияние на процесс деления спирохет в организме клеща. Не исключено, что климатические условия (в первую очередь температурные) окружающей среды, благоприятные для деления боррелий в клещах, в которых находятся их микропопуляции, способствуют диссеминации этих спирохет в организме этих членистоногих и генерализации инфекции.

Практически отсутствуют данные, характеризующие возможность изменений в состоянии микропопуляции спирохет в клещах в процессе и в первые дни после их насыщения. Можно было бы предположить, что питание переносчиков стимулирует размножение боррелий, которое, возможно, приводит к сдвигу в соотношении аллельных вариантов, способствующему их дальнейшей передаче. Однако, по свидетельству некоторых исследователей (Matlova et al., 1996) вскоре после окончания кровососания клещей *I. ricinus* на инфицированных животных концентрация боррелий в их организме резко сокращается, а в популяции *I. persulcatus* не обнаружено увеличение числа особей с генерализованной инфекцией (Москвитина и др., 1995а). В этой связи существенное влияние АБФ на этом ограничен-

ном по времени этапе жизненной схемы боррелий представляется маловероятным.

Влияние АБФ на трансвариальную передачу боррелий и на их микропопуляции в голодных личинках

Вследствие невысокой эффективности трансвариальной передачи боррелий иксодовыми клещами (Нефедова, 2004; Nefedova et al., 2004; Bellet-Edimo et al., 2005; Rollend et al., 2013) микропопуляции спирохет обнаруживаются не более чем у 10% голодных личинок (Балашов, 1998; Коренберг и др., 2013; Gern, Humair, 2002 и др.). В слабо континентальных европейских частях ареалов таежного и лесного клещей температура поверхности почв в летне-осенний период колеблется примерно от 5.7 до 19.9°C (Борисов, 1948). Даже в значительно более суровых условиях (например, в Красноярском крае) средние пятидневные температуры подстилки достигают летом 5–18°C (Бабенко, Рубина, 1968). Таким образом, во время послеличиночного доразвития, которое продолжается около месяца (Григорьева, 2015; Grigoryeva, Stanyukovich, 2016), боррелиозные микропопуляции в личинках находятся, как правило, в достаточно благоприятных температурных условиях. Это позволяет предположить возможность некоторого замедленного деления боррелий, включая их относительно “психрофильные” клоны даже в континентальных регионах.

Общая продолжительность периода активности личинок наблюдается при прогреве воздуха от 1–2 до 25–30°C (Лутта и др., 1959; Арзамасцев, 1961; Бабенко, 1985б; Randolph, 2004; Daniel et al., 2015; Czupryna et al., 2016) и в некоторых частях ареалов основных переносчиков доходит до 90 дней (Бобровских, 1989; Suvogova, 1985). Однако, существование спирохет в каждой активировавшейся инфицированной голодной личинке ограничено продолжительностью жизни самой личинки и, если она не успевает попасть на прокормителя, составляет всего 3–5 дней (Левин, 1987). Огромная (около 90%) смертность голодных личинок (Коренберг, Ковалевский, 1977; Коренберг и др., 2016), почти не зависящая от влияния абиотических факторов (Сироткин, Коренберг, 2018), приводит к гибели немногих оказавшихся в них микропопуляций боррелий.

Влияние АБФ на передачу боррелий от личинок нимфам и на их микропопуляции в голодных нимфах

У мелких и средних млекопитающих — основных прокормителей предимагинальных фаз клещей рассматриваемых видов — боррелиозная инфекция протекает хронически, что определяет устойчивость природных очагов ИКБ (Коренберг

и др., 2013; Mannelli et al., 2011). Паразитирование личинок на этих резервуарных хозяевах приводит к огромному росту экстенсивности зараженности личинок (Коренберг и др., 2016) и, следовательно, к увеличению числа микропопуляций боррелий. В результате образуется обширная совокупность личиночных микропопуляций возбудителей ИКБ. Клональный состав каждой микропопуляции образуют клоны боррелий, содержащиеся в поглощенном личинкой экссудате резервуарного хозяина. Не исключено также влияние на этот процесс дистантной и транспиальной передач боррелий личинкам от прокармливаемых одновременно с ними зараженных нимф.

Роль АБ-условий в дальнейшей судьбе личиночных боррелиозных микропопуляций и их генетической структуры, как и их возможное влияние на эффективность горизонтальной передачи спирохет, пока остается неизученной. Климатический режим оказывает влияние на совпадение сезонов паразитирования личинок и нимф (Gern, Rais, 1996; Randolph, 2004 и др.), что способствует эффективности горизонтальной передачи боррелий, включая дистантную (Randolph, Craine, 1995). Понижение температуры окружающей среды после отпадения напитавшихся клещей от резервуарных хозяев, предположительно, способствует адаптации спирохет к новой для них среде — организму переносчика. По всей видимости, именно на этом этапе в личиночных микропопуляциях спирохет начинают преобладать наиболее эпизоотически значимые клоны. Однако, этот процесс не всегда проходит успешно. Так, через месяц после питания личинок на инфицированных мышах (*Apodemus flavicollis* и *A. sylvaticus*) и последующего их содержания при 22°C и относительной влажности 95% число появившихся зараженных нимф, содержавших по данным иммунофлюоресцентного анализа более 100 спирохет (на 100 полей зрения), не превышало 11% (Gern et al., 1994).

Экстенсивность (Коренберг и др., 2016) и, вероятно, интенсивность зараженности личинок после питания возрастает настолько значительно, что абиотические условия, в которых проходит их метаморфоз, не могут, как нам представляется, элиминировать значимую часть личиночных микропопуляций спирохет. Но не исключено, что происходит отбор клонов, которые более приспособлены к новому температурному режиму, а концентрация наиболее адаптированных — имеет тенденцию к постепенному увеличению. Во всяком случае, у голодных нимф *I. scapularis* на 15-й день после появления из личинок содержание спирохет доходило примерно до 2700 бактериальных клеток в клеще и, после некоторого снижения, к 75-му дню увеличивалось более, чем в 20 раз (Piesman et al., 1990). По всей видимости, способность к такому значительному возрастанию раз-

меров исходных личиночных микропопуляций обеспечивает дальнейшие вертикальную и горизонтальную передачи боррелий по ходу эпизоотического процесса. Диапауза личинок вследствие сокращения продолжительности светового дня (Белозеров, 1976; Коротков, 2016; Gray et al., 2016) неизбежно приводит к тому, что значительная часть связанных с ними боррелиозных микропопуляций вовлекается в циркуляцию лишь в следующем году. Описанные процессы означают, что микропопуляции боррелий, образовавшиеся в напитавшихся личинках, представляют собой “стартовую” основу дальнейшего функционирования паразитарной системы. После отпадения напитавшихся личинок от резервуарных хозяев гигротермический режим почвенной подстилки (Сироткин, Коренберг, 2018) безусловно способствует формированию боррелиозной паразитарной системы.

Вследствие высокой эффективности (70–100% случаев) трансфазовой передачи боррелий от напитавшихся инфицированных личинок (Балашов и др., 1997; Наумов и др., 1998; Stanek et al., 1986) микропопуляции этих бактерий обычно получает значительная часть (25–53%) нимф (Коренберг и др., 2013). По немногим данным (Григорьева, 2015; Grigoryeva, Stanyukovich, 2016) они проходят послелинчное доразвитие, продолжающееся в естественных условиях до 1–1.5 мес., в почвенной среде. О существовании нимфальных микропопуляций боррелий в этот период в определенной степени позволяют судить экспериментальные данные. Показано, например, что через месяц после начала периода доразвития у нимф *I. ricinus* число клеток *B. afzelli* в одной особи клеща достигало 14000, но впоследствии заметно сократилось (Jasquet et al., 2017). По другим данным, репродукция боррелий в нимфах *I. persulcatus* в первый месяц после линьки не наблюдается, а доля сильно зараженных клещей составляет 5.6–6.3% (Васильева, Наумов, 1996). В обоих экспериментах клещей содержали в благоприятных для них условиях. Учитывая показатели прогрева почв в разных частях ареалов клещей этих видов (Сироткин, Коренберг, 2018), репродукция боррелий в нимфах в рассматриваемый период может быть весьма значительной. Наибольшие темпы размножения некоторых вариантов этих микроорганизмов отмечены при содержании нимф таежного клеща в условиях перепадов температур от 3–5°C в ночные часы до 18–20°C днем (Наумов и др., 1998). По-видимому, только определенные градиенты термического режима почвенного покрова, могут способствовать значительному размножению наиболее адаптированных к этим условиям клонов боррелий.

Общая продолжительность сезона активности голодных нимф клещей обоих рассматриваемых видов в разных частях их ареала доходит до 80–90

дней (Бобровских, 1989; Suvorova, 1985; Korenberg, 2000). В этот период воздух может прогреваться в температурном диапазоне от 2.2 до 22°C, относительная влажность составлять 62–100% (Арзамасцев, 1961; Лутта, 1972; Бабенко, 1985а; Hubalek et al., 2003; Cadenas et al., 2007; Burri et al., 2011; Daniel et al., 2015; Czupryna et al., 2016), и гигротермические условия лесной зоны Евразии в целом вполне благоприятны для размножения боррелий во внутренних органах нимф во время их активности. Примерно у 10% инфицированных нимф *I. ricinus* спирохеты появляются в слюнных железах (Gern, Lebet, 1994). Однако, гемипопуляция нимф активируется не одновременно, и ее разные части, как и связанные с ними микропопуляции боррелий, попадают в разные условия теплого сезона.

По мнению некоторых авторов к периоду сезонного пика численности нимф *I. persulcatus* на юге Красноярского края кратность увеличения связанных с ними боррелиозных микропопуляций может быть даже существенно выше, чем у имаго. Это связывают с тем, что у нимф период массовой активности наступает примерно на два месяца позже, чем начало активации имаго, и на месяц позже пика сезонной активности последних (Наумов и др., 1998). Содержание боррелий у голодных нимф этого вида (по материалам, собранным в Пермском крае), примерно в 8 раз меньше, чем у имаго (Ковалевский и др., 2004). В Южной Моравии, например, максимальное количество (доля) высокоинфицированных нимф *I. ricinus* (>100 боррелий на 100 полей зрения) доходит в конце теплого сезона до 0.8–5.7% (Hubalek et al., 1994, 2000). В более континентальных условиях, где общая продолжительность периода активности этого вида уменьшается, а характерное для него второе (осеннее) проявление сезонной активности укорачивается (Коренберг и др., 2013; Korenberg, 2000), индивидуальная инфицированность нимф ниже. Так, в северо-западном Подмосковье (Кисленко, Коротков, 2002) максимальное содержание боррелий в препаратах из нимф европейского лесного клеща даже в сентябре не превышало 14–47 спирохет на 100 полей зрения.

Итак, гигротермические условия ареалов наиболее распространенных в Евразии возбудителей ИКБ позволяют им в большей или меньшей степени размножаться в организме активировавшихся голодных нимф. Пока нет данных, которые позволяли бы судить, в какой степени при этом может изменяться первичная клональная структура каждой боррелиозной микропопуляции, полученной клещом от напитавшейся личинки. Можно лишь предположить, что эти изменения, если они происходят, имеют адаптивный характер, связанный с внутренней средой нимфы и с конкретными микроклиматическими условиями ее существования.

Для популяции боррелий они могут иметь значение только в том случае, если инфицированные нимфы находят хозяина. Однако, их значительная часть гибнет вместе с микроорганизмами, которыми они содержат, и лишь около 20% клещей этой фазы развития успешно находят хозяина и накапливаются (Коренберг, Ковалевский, 1977; Коренберг и др., 2016). На этом этапе происходит существенная элиминация боррелиозных микропопуляций, которая не зависит от их клональной структуры.

Влияние АБФ на передачу боррелий от нимфы голодным взрослым клещам

Питание нимф на резервуарных хозяевах приводит к примерно двукратному увеличению числа боррелиозных микропопуляций в клещах этой фазы (Коренберг и др., 2016). Однако, влияние абиотических факторов на эффективность этого процесса остается неизученной. По-видимому, температура тела прокормителей способствует заражению нимф, однако, судя по экспериментальным данным (Hu et al., 2001; Fingerle et al., 2002 и др.), горизонтальная передача не у всех клонов этих спирохет проходит одинаково успешно. Но в целом даже возможное неблагоприятное опосредованное влияние условий окружающей внешней среды на боррелий вряд ли заметно снижает эффективность их горизонтальной, а также последующей трансфазовой, передачи от нимф к имаго. Паразитарная система сохраняет устойчивость после сокращения числа микропопуляций вследствие некоторой гибели нимф при их метаморфозе в имаго (Коренберг и др., 1988б; Наумов и др., 1998). Описанное уменьшение числа боррелий в инфицированном клеще при перелинивании нимф в имаго связывают не с воздействием абиотических факторов, а с процессами гистолиза, которые происходят в это время в его организме (Наумов др., 1998; Piesman et al., 1990). Итак, условия внешней окружающей среды, как нам представляется, могут лишь опосредованно, то есть воздействуя на самих переносчиков (Сироткин, Коренберг, 2018), влиять на объем каждой формирующейся имагинальной микропопуляции боррелий и их общее количество.

АБИОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАЗИТАРНАЯ СИСТЕМА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Краткая биологическая характеристика вируса клещевого энцефалита в связи с возможным влиянием АБФ

С общебиологических позиций вирус КЭ (далее: вирус) – это политипический вид, которому свойственна значительная географическая и внутрипопуляционная изменчивость по ряду генотипи-

ческих и фенотипических признаков. Это внутриклеточный паразит, накапливающийся во многих органах и тканях иксодовых клещей, включая их слюнные железы и яичник, что определяет возможность его горизонтальной и вертикальной передач. Вирусу, как и любому биологическому виду, свойственна определенная норма выживания, которая, как правило, невелика, и относительно стабильна (Коренберг и др., 2013). Существование его паразитарной системы зависит от комплекса биотических и абиотических (окружающей температуры и влажности) факторов, оказывающих существенное влияние на интенсивность размножения или гибели вируса в организме клещей, на колебание параметров зараженности голодных клещей и на вероятность горизонтальной и вертикальной передач вируса (Паразитология..., 1947; Жмаева, Пчелкина, 1967; Мишаева, 1974, 1975, 1976, 1985; Мишаева и др., 1974; Кондрашова, 1975; Вотяков и др., 1978, 2002; Наумов и др., 1980; Коренберг, Пчелкина, 1984; Алексеев, Кондрашова, 1985; Чунихин и др., 1986; Коренберг и др., 2013; Blaškovič, 1967; Labuda et al., 1994; Danielova et al., 2002; Nuttall, 2011 и многие др.).

Размножение вируса в различных культурах клеток (Анджапаридзе и др., 1978; Изотов, Чунихин, 1981; Вотяков и др., 2002; Морозова и др., 2012; Верховина, 2014; Gresikova, Sekeyova, 1980), эмбриональных фибробластах (Левкович и др., 1967; Nawrocka, 1979), макрофагах (Плехова и др., 2017; Ahantarig et al., 2009) и куриных эмбрионах (Slonim, Roslerova, 1966) возможно при температуре от 10 до 42°C, а иногда и выше. При этом длительное пассивирование вируса в тканевых культурах как при повышенной (40, 42°C), так и при пониженной (26, 28, 30°C) температуре приводит к изменению некоторых признаков пассивируемых штаммов, включая изменение соотношений между их церебральной и периферической активностью (Овчинникова и др., 1967, 1968; Карпович, 1968).

Вирус особенно хорошо адаптирован к внутренней среде иксодовых клещей двух видов (*I. persulcatus* и *I. ricinus*), что выявляется как *in vivo* (на внутриорганизменном уровне), так и *in vitro* (на клеточных линиях клещей разных видов). Так, репродукция вируса на линии эмбриональных клеток *I. ricinus* была в 100–1000 раз более эффективной, чем на линиях клеток клещей *Boophilus microplus*, *Hyalomma anatolicum* и др. (Růžek et al., 2008). В значительной мере именно эти эволюционно сложившиеся отношения (микроорганизм–членистоногие) делают таежного и европейского лесного клещей основными переносчиками и долговременными хозяевами вируса.

В организме членистоногих вирус, как и многие арбовирусы, способен в лабораторных условиях репродуцироваться при температуре воздуха ≥16–18°C. При 28–30°C вирусы могут размно-

жаться в клетках кишечника членистоногих, а затем проникать в органы и ткани, накапливаться в слюнных железах (Львов и др., 1989). В экспериментах увеличение концентрации вируса в клещах *I. persulcatus* происходит в температурном интервале 28–42°C (Леонова, 1992), а у *I. ricinus* — при 18–37°C (Мишаева, 1975, 1985; Мишаева, Вотяков, 1978; Вотяков и др., 1978; Мишаева, Ерофеева, 1979; Мишаева и др., 1990; Хаснатинов и др., 2012; Benda, 1958; Nosek et al., 1967; Danielova et al., 1983; Slovak et al., 2014). Эти данные не могут трактоваться однозначно, поскольку у клещей *I. ricinus* даже при оптимальной для репродукции вируса температуре воздуха (37°C) со временем наблюдалось снижение его титра (Мишаева, 1975). Результаты, полученные в лабораторных условиях, по-видимому, во многом зависят от относительной влажности воздуха. При ее низких значениях (ориентировочно ниже 75%) даже оптимальная температура не обеспечивает высокий уровень воспроизводства вируса, что приводит к снижению его титра в организме клещей (Наумов и др., 1980; Вотяков и др., 2002; Danielova et al., 1983).

Адаптация вируса к организму клещей продемонстрирована на примере неспецифического переносчика *Hyalomma marginatum*. Она связана с изменением антигенной структуры основного гликопротеина E в результате мутаций, приводящих к повышению эффективности связывания части вирионов с рецепторами на поверхности клеток (Дживанян и др., 1988, 1991; Карганова, 2009). Считается, что скорость нуклеотидных замен в геноме вируса КЭ достаточно высока и составляет в среднем 2.6×10^{-4} на сайт в год (Злобин и др., 2003). Однако не существует достоверных данных о влиянии абиотических факторов на частоту данного процесса. Результаты некоторых экспериментов (Верета, Воробьева, 1990; Романова, 2011; Микрюкова и др., 2014; Белова, 2015; Chausov et al., 2010; Belova et al., 2017) позволяют допустить, что подобные процессы могут происходить и в микропопуляциях вируса в клещах *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Однако пока нет данных об их интенсивности при различных гигротермических показателях, хотя в общих чертах нет сомнений в том, что внутривидовая гетерогенность вируса, как и любого возбудителя, позволяет ему быстро адаптироваться к изменяющимся условиям существования (Беляков и др., 1987). В функционирующей паразитарной системе (то есть в природном очаге) вектор отбора клонов вируса может оказывать различный в связи с меняющимся градиентом абиотических факторов.

В организме резервуарных хозяев (например, у мелких млекопитающих) не исключена возможность длительной персистенции вируса (Бахвалова и др., 2001, 2003 и др.). Однако относительно незначительно изменяющаяся температура тела

млекопитающих и птиц (Шмидт-Нильсен, 1982) сама по себе вряд ли может быть фактором, который оказывает заметное воздействие на качественные изменения гостальных микропопуляций. Более значительное влияние термического градиента может, вероятно, проявляться в организме холоднокровных хозяев (пресмыкающихся) и зимоспящих млекопитающих. Температура тела последних в этот период колеблется от 0 до 7°C (Калаблухов, 1985). Экспериментально продемонстрировано (van Tongern, 1957; Nosek et al., 1961; Kožuch et al., 1963) переживание вируса в организме зимующих ежей *Erinaceus roumanicus*, сонь полчков *Glis glis*, летучих мышей *Myotis myotis* и др., причем подчеркнуто, что особо важный фактор, влияющий на судьбу вируса в организме гетеротермных животных — их реакция на температуру окружающей среды. При подкожном введении вируса зеленым ящерицам *Lacerta viridis*, например, он выделялся из крови и внутренних органов на протяжении 16 сут. (Gresikova-Kohutova, Albrecht, 1959). Это показывает, что гостальные микропопуляции вируса могут выдерживать непостоянную или понизившуюся на длительный период температуру тела хозяев.

Влияние АБФ на микропопуляции вируса в голодных взрослых клещах

В 50–80-е гг. прошлого века были получены и обобщены обширные данные о зараженности вирусом голодных взрослых клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* принятыми в то время классическими вирусологическими методами. В различных природных очагах она обычно составляла от 2 до 5%; лишь местами и изредка вирус обнаруживали у 10–15% обследованных имаго (Жмаева, Пчелкина, 1967; Коренберг, Ковалевский, 1977, 1981; Наумов, Гугова, 1977). Дальнейшее применение более чувствительных тестов (ИФА, ПЦР и др.) позволило детектировать вирус или его РНК у значительно большего числа клещей в исследованных выборках (до 30% и более). Несопоставимость данных, полученных разными методами, не дает возможности одновременно использовать их для сравнительной количественной оценки имагинальных микропопуляций вируса и влияния на них условий окружающей внешней среды.

Данные, приведенные в предыдущем разделе статьи, позволяют предположить, что среднесуточный прогрев почвы и (или) воздуха, при котором может происходить нарастание титра вируса в организме клещей, должен доходить в естественной среде, по крайней мере, до 16–18°C. Так, у инфицированных самок европейского лесного клеща, содержащихся в лаборатории при температуре 18–23°C, через 3–7 сут. титр вируса увеличивался на $1.7–7.0 \lg LD_{50_{0.03}}$ (Мишаева, 1985), а в другом эксперименте к 45–60 дню при

18°C – с $3.3 \pm 0.27 \lg LD_{50/0.03}$ до $5.2 \pm 0.03 \lg LD_{50/0.03}$ (Мишаева и др., 1990). У *I. ricinus* при 37°C титр вируса доходил до $5-11 \lg LD_{50/0.03}$ (Вотяков и др., 2002); при 32–37°C – до $6 \lg$ БОЕ (Белова, 2015), а после инкубации при 24°C – до $3.65-5.75 \lg$ БОЕ (Хаснатинов и др., 2012). Благоприятные гигротермические условия, способствующие эффективному накоплению вируса, могут возникать лишь в периоды активации клещей и подстерегания прокормителей. При этом степень индивидуальной инфицированности свежеективированных *I. persulcatus* в разные периоды весенне-летнего сезона примерно одинакова (Коренберг и др., 1988а), а меньшая доля зараженных клещей в их популяции во второй половине лета (Унанов и др., 1965; Катин, 1994; Окулова, 1986 и др.) по всей видимости связана с потерей вируса давно активированными и длительно живущими особями. Относительная влажность и длительность светового дня также могут непосредственно или опосредованно влиять на микропопуляции вируса в организме инфицированных клещей. Эти процессы нуждаются в детальном изучении. Можно лишь предположить, что титр размножающегося вируса не доходит до максимально возможного уровня при длительной жаре, приводящей к продолжительному снижению относительной влажности.

Вирус может перезимовывать в организме клещей (Левкович, Скрынник, 1940; Павловский, 1940). По мнению ряда исследователей, пониженная зимняя температура даже способствует формированию патогенных свойств возбудителя в зимний период (Верета, Воробьева, 1990; Болотин, Горковенко, 1998; Болотин, 1999, 2002, 2006). В условиях мягких зим, характерных для Западной Европы, значительно чаще циркулируют слабовирулентные штаммы (Коротков, 2005).

Изложенное иллюстрирует возможные различия селекции клонов вируса, происходящей в их микропопуляциях в различных частях Евразии под действием абиотических факторов. Они согласуются (или, по крайней мере, не противоречат) описанному преобладанию высоковирулентных штаммов вируса на севере ареала и низковирулентных – в более южных регионах (Чунихин, Леонова, 1985; Верета, Воробьева, 1990; Вотяков и др., 2002). Исходя из этих данных, можно предполагать, что в резко континентальных частях ареала вируса преимущественно отбираются клоны, наиболее адаптированные к существованию при пониженной положительной температуре приземного слоя воздуха (от 5 до 15°C, или немного выше). В инфицированных клещах образуются микропопуляции вируса, более эффективная репродукция которых может происходить во второй половине теплого сезона. В более теплообеспеченных регионах, микропопуляции формируются при прогреве окружающей среды до

15–25°C. В таком более благоприятном температурном режиме размножение вируса происходит достаточно быстро сразу после активации клещей. При этом нужно учитывать, что она идет особенно интенсивно весной: в первые 10–20 дней после ее начала активизируется около половины всей имагинальной гемипопуляции. Первое появление из подстилки остальной части клещей растягивается на значительно более продолжительное время (Коренберг и др., 1981). Поэтому степень возможного воздействия абиотических факторов на имагинальные микропопуляции вируса зависит от особенностей режима активности клещей в разных регионах, а также в той же экосистеме в разные годы. Она может быть одной из ряда причин их различной индивидуальной инфицированности (Баннова и др., 1984; Коренберг и др., 1986, 1988а, 2013; Ковалевский и др., 1989; Kožuch et al., 1970; Korenberg et al., 1992) и изменений соотношения между сильными и слабыми клонами в микропопуляциях вируса (Чунихин, Леонова, 1985). В Хабаровском крае, например, доля сильно инфицированных особей *I. persulcatus*, содержащих более $5 \lg$ БОЕ/мл, среди зараженных имаго в разные годы варьировала от 6 до 30% (Ковалевский и др., 1989), а на участках устойчиво высокой численности клещей (“ядрах” очага) – от 11 до 50% (Коренберг и др., 1988а). В Пермском крае по частично опубликованным данным (Korenberg et al., 1999) диапазон значений этого показателя составил всего 0–17%.

Таким образом, благоприятный гигротермический режим может в той или иной степени способствовать увеличению титра вируса и формированию у голодных клещей более или менее инвазивных микропопуляций. Климатические условия способствуют появлению региональных особенностей в направленности отбора вирусных клонов в имагинальных микропопуляциях, что, очевидно, сказывается на последующих этапах функционирования паразитарной системы.

*Влияние АБФ на трансвариальную передачу
вируса и на его микропопуляции
в голодных личинках*

Значительная часть имагинальных микропопуляций обычно гибнет вместе с клещами, которым не удается найти прокормителя. Но в организме инфицированных напитавшихся самок после кровососания происходит интенсивное размножение вируса (Venda, 1958), что способствует его накоплению в их внутренних органах. Так, у взрослых *I. ricinus*, зараженных штаммом Абсетаров, при питании на кролике через 168 ч концентрация возбудителя увеличивалась с 2 до $6 \lg$ БОЕ/мл (Белова, 2015). При 10°C в организме напитавшихся самок *I. persulcatus* накопление вируса происходило медленно – более 45 дней (Кондрашова, 1975).

У спонтанно инфицированных *I. persulcatus*, накормленных на лабораторных животных, титры вируса варьировали от 1 до 4.6lgLD50/0.03 (Коренберг, Пчелкина, 1984), а в слюнных железах некоторых клещей доходили до 5.7lgLD50/0.03 (Кондрашова, 1975). Есть основания полагать, что у некоторых самок таежного клеща, которые активировались ранней весной и быстро нашли прокормителя, но приступили к яйцекладке значительно позднее, вирус успевает размножиться до 5–7lgLD50/0.03 (Коренберг, Пчелкина, 1984). Гигротермический режим прогретой почвенной подстилки, очевидно, благоприятствует увеличению вирусной микропопуляции у напитавшихся самок, что способствует большей эффективности трансвариальной передачи вируса (Жмаева, Пчелкина, 1967; Кондрашова, 1975; Алексеев, Кондрашова, 1985). По ориентировочным расчетам в благоприятных условиях (Средиземноморье, Дальний Восток) вирус передают не менее 25% зараженных самок (Коренберг, Ковалевский, 1977). В лабораторных экспериментах этот показатель иногда доходил до 48% (Кондрашова, 1975), однако в более суровых климатических условиях он, вероятно, может быть значительно меньше. Существует мнение, что после отпадения переносчиков пониженная положительная температура (около 10°C) способствует отбору вирионов с овотропными свойствами и, следовательно, повышению эффективности трансвариальной передачи вируса (Алексеев, Кондрашова, 1985; Алексеев, 1993). Эта точка зрения заслуживает подтверждения экспериментальными и полевыми наблюдениями, поскольку они позволяют раскрыть один из возможных механизмов устойчивости вирусных паразитарных систем в неблагоприятных условиях, включая северные окраины их ареала.

Относительно высокая эффективность трансвариальной передачи вируса приводит к появлению инфицированных голодных личинок с титром возбудителя к периоду подстерегания прокормителей до 2–4.6lg БОЕ/мл (Левин и др., 1987). Даже в благоприятных гигротермических условиях большая часть этих микропопуляций погибает вместе с личинками клещей, которым не удается прокормиться, как это уже упоминалось выше (Коренберг, Ковалевский, 1977). Их гибель ускоряется в экстремальных условиях, например при низкой влажности воздуха или при дождливой погоде, которая продолжается несколько дней. Таким образом, именно к регуляции смертности личинок в основном сводится воздействие абиотических факторов на паразитарную систему вируса на этом этапе ее функционирования.

Влияние АБФ на передачу вируса от личинок нимфам и на его микропопуляции в голодных нимфах

Температура тела мелких млекопитающих — прокормителей личинок и нимф клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* достигает 36–39°C (Шмидт-Нильсен, 1982) и благоприятна для размножения вируса. По обобщенным экспериментальным данным (Коренберг и др., 2013) вирусемия у мелких млекопитающих разных видов продолжается 3–21 день, и интактные личинки могут заражаться от них при кормлении. У инфицированных личинок после насыщения концентрация вируса увеличивается (Benda, 1958). Важное значение для получения личинками вариантов вируса, наиболее адаптированных к его горизонтальной и последующей вертикальной передаче, наряду с рядом других факторов (видовая восприимчивость и чувствительность резервуарных хозяев, содержание в их крови различных биологически активных веществ, индексы обилия личинок и др.), детальный анализ которых выходит за рамки задачи настоящей статьи, имеет температура тела прокормителей (Леонова и др., 1989; Леонова, 1992). Уместно лишь отметить, что, видимо, на этом этапе формируются эпизоотически наиболее значимые личиночные микропопуляции вируса, трансфазово передающиеся нимфам. Кроме того, при одновременном паразитировании инфицированных личинок с неинфицированными, а также с нимфами предыдущей генерации, между ними возможен обмен вирусом путем дистантной и транспиальной передач (Алексеев, 1993; Labuda et al., 1993; Randolph et al., 2000; Randolph, 2004 и др.). Случайные комбинации упомянутых путей трансфазовой передачи вируса от личинок нимфам определяют ее эффективность в целом и могут влиять на клональную структуру нимфальных микропопуляций. При этом, как показано экспериментально (Чунихин и др., 1979), маловирусные клоны не передаются следующей фазе развития клещей.

Возможное влияние абиотических факторов на особенности личиночно-нимфальной трансфазовой передачи вируса в естественных условиях остается почти не изученным. Между тем, фрагментарные данные свидетельствуют о том, что внешняя среда, в которой существует личиночная микропопуляция вируса после отпадения клеща от прокормителя, может оказывать на нее воздействие в том или ином направлении. Так, продолжительная задержка метаморфоза диапаузирующих личинок *I. ricinus* привела в лабораторных условиях к более низкому титру вируса у полученных от них нимф по сравнению с нимфами, полученными от личинок, развивавшихся без диапаузы (Мишаева, Вотяков, 1978; Мишаева, Еро-

феева, 1979), или даже к его элиминации (Kožuch, Nosek, 1985).

Итак, можно предположить, что особенности температурного режима организма резервуарных хозяев различных видов и клональный состав вируса в их крови влияют на эффективность его передачи личинкам и последующую трансфазовую передачу от них нимфам. В целом даже суровые абиотические условия не препятствуют сохранению микропопуляций вируса в напитавшихся нимфам. Концентрация возбудителя в одной инфицированной голодной нимфе (то есть одной микропопуляции) таежного клеща в резко континентальной части Дальнего Востока, например, доходит до 2–5 lg БОЕ/мл (Левин и др., 1987). По-видимому, климатические условия наиболее теплообеспеченных частей ареала вируса – это одна из главных причин наблюдающейся здесь невысокой интенсивности его горизонтальной передачи на данном этапе существования паразитарной системы.

Влияние АБФ на передачу вируса от нимф голодным взрослым клещам

Значительная часть нимфальных микропопуляций вируса гибнет вместе с нимфами, не дожившими до встречи с прокормителями. Однако в сохранившихся клещах после их насыщения происходит размножение вируса, и его доза может увеличиться в 3–4 раза (Коренберг, Ковалевский, 1977). У нимф *I. ricinus*, например, его титр доходит до 5.8 LD₅₀/0.25мл–10 LD₅₀/0.03мл (Benda, 1958; Nosek et al., 1967). По всей видимости, этот процесс приводит к увеличению клонального полиморфизма микропопуляций.

Инфицированные нимфы при питании способствуют передаче вируса резервуарным хозяевам и через них обратно личинкам (при совместном паразитировании с последними). Эта передача, очевидно, может осуществляться как виремическим, так и безверемическим (дистантным или транспиальным) путем (Алексеев, 1993; Labuda et al., 1993; Randolph et al., 2000; Randolph, 2004 и др.). В экспериментах развитие нимф *I. ricinus* при температуре 15°C или при 24°C не влияло на уровень зараженности взрослых особей, а изменение относительной влажности при этих температурах оказывало влияние на относительное количество инфицированных взрослых особей (Danielova, 1990).

Удлинение цикла развития переносчиков за счет нимфальной диапаузы действует на концентрацию возбудителя неблагоприятно и приводит к уменьшению уровня зараженности взрослых клещей (Катин, 1994). По некоторым данным сам вирус КЭ через нейроэндокринную систему клещей (исследованы *I. ricinus*) может стимулировать их бездиапаузное развитие (Коротков и др., 2006).

Эти факты косвенно свидетельствуют о том, что складывающиеся условия, включая абиотические, способствуют или, по крайней мере, не препятствуют размножению нимфальных микропопуляций вируса, высокой эффективности его трансфазовой передачи (по обобщенным данным около 50–75%) взрослым особям клещей (Коренберг, Ковалевский, 1977; Наумов и др., 1980), а также, по-видимому, гетерогенности его имагинальных микропопуляций (Цилинский, 1988; Korenberg, 1989).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная статья представляет собой попытку аналитического обзора опубликованных данных о степени воздействия АБФ на различные процессы, обеспечивающие существование наиболее широко распространенных в северном полушарии возбудителей природно-очаговых облигатно-трансмиссивных инфекций: ИКБ и КЭ. Они относятся к разным таксономическим (спирохеты и вирусы), но экологически похожим группам микроорганизмов. Их жизненные схемы, неразрывно связанные с клещами рода *Ixodes*, имеют как большое сходство, так и принципиальные отличия, выражающиеся, в частности, в значении трансовариальной передачи для существования паразитарных систем (Коренберг, Ковалевский, 1977; Балашов, 2009; Коренберг и др., 2013, 2016; Korenberg, Kovalevskii, 1994).

Несмотря на кажущееся множество приведенных фактов, они не позволяют в полной мере оценить степень воздействия АБФ на реализацию жизненных схем самих микроорганизмов (возбудителей), поскольку в большинстве случаев невозможно исключить влияние состояния организма переносчика, который, как подчеркивал Е.Н. Павловский (1934, 1945, 1947а), представляет собой внешнюю среду для возбудителя. При изменении сред его обитания (в данном случае – при неоднократной перемене хозяев в процессе циркуляции) параллельно с воздействием факторов внешней окружающей среды происходит изменение условий существования возбудителя (Павловский, 1940, 1959; Кучерук, 1982), сопровождающееся возможным изменением состава его микропопуляций. Поэтому мы исходили из того, что основных переносчиков можно, как считал В.Н. Беклемишев (1959), рассматривать как ведущих сочленов анализируемых нами состояний сложных трехчленных паразитарных систем в целом. Они как бы интегрируют связи возбудителя со всем имеющимся в определенном месте и в определенный момент набором резервуарных хозяев и АБФ (Коренберг, 1983). По существу, речь идет лишь о градиенте и пределах условий окружающей среды, главным образом температурных, в которых рассматриваемые инфекционные агенты могут длительно находиться и (или) размножаться в организме переносчика. Это заставило

авторов данной статьи избегать категоричных формулировок при оценке того или иного факта и часто оперировать предположительными или вероятностными суждениями. Тем не менее, представленные материалы приводят, как нам представляется, к некоторым самым общим заключениям:

1. Поскольку ареалы рассматриваемых видов микроорганизмов, неразрывно связанные с распространением и пространственной структурой ареалов их основных переносчиков, охватывают огромный неоднородный участок земной поверхности, разные части которого отличаются по климатическим условиям (Львов, Лебедев, 1974; Коренберг, 1979; Коренберг и др., 2013), не вызывает сомнений, что в целом микропопуляции этих возбудителей, существующие в клещах всех гемипопуляций, хорошо адаптированы к широкому (возможно даже более широкому, чем иксодовые клещи — их хозяева и переносчики) градиенту АБФ. В конечном счете, они всегда действуют на возбудителей через организм переносчиков. Стабильность паразитарных систем рассматриваемых спирохет и вируса, а также изменения границ ареалов этих возбудителей в любом направлении определяются (ограничиваются) не прямым воздействием климатических или погодных условий на эти микроорганизмы, а экологической пластичностью и адаптивными возможностями их основных переносчиков.

2. Это предопределяет существование рассматриваемых возбудителей на территориях, отличающихся по показателям континентальности климата, которые в целом (с некоторыми отклонениями) уменьшаются с востока Евразии в западном направлении (Чернов, 1975; Коренберг, Ковалевский, 1981; Коренберг, 2004; Коренберг и др., 2013). Они могут оказаться важнейшими факторами выявленной (Zanotto et al., 1995; Gould et al., 1997) клинальной изменчивости вирусов группы КЭ по признаку вирулентности внутри их ареала, а также некоторых изменений в этиологической (видовой и внутривидовой) структуре природных очагов ИКБ (Коренберг, 2004; Коренберг и др., 2013).

3. При отсутствии принципиальных для циркуляции возбудителей отличий в наборе резервуарных хозяев боррелий и вируса воздействие комплекса АБФ на их популяции в целом изменяется как в широтном, так и в меридиональном направлениях (Коренберг, Ковалевский, 1981; Коротков, 2016). Степень влияния этих факторов (гигротермического и светового режима в разные периоды года и др.) на микропопуляции боррелий и вируса КЭ в условиях конкретных географических координат может быть неодинаковой или даже разнонаправленной.

4. В конкретной паразитарной системе АБФ в комплексе с биотическими могут оказывать влияние на количество микропопуляций возбудителя (то есть на экстенсивность зараженности гемипопуляций иксодовых клещей — основных переносчиков) главным образом через воздействие на последовательные этапы их жизненных схем (Сироткин, Коренберг, 2018). Судя по имеющимся данным, на интенсивность размножения микропопуляций (то есть на уровень индивидуальной инфицированности клещей) могут оказывать влияние гидротермические и, в частности, температурные условия, в которых они оказываются, находясь в клещах разных фаз развития.

5. Передача информации от среды к популяции связана, как известно (Шмальгаузен, 1968), с изменением состава популяции. Предположительно это должно приводить к тому или иному изменению клональной структуры каждой микропопуляции облигатно-трансмиссивных микроорганизмов, а, следовательно, ее возможной дальнейшей роли в динамике эпизоотического процесса в целом и эпидемического проявления природного очага. Этот практически не изученный аспект эпизоотологии заслуживает дальнейшего пристального внимания.

В целом, резюмируя изложенное, можно констатировать, что, как и постулировал Е.Н. Павловский (см. введение), циркуляция боррелий, вируса КЭ, а также других облигатно-трансмиссивных возбудителей, находится под контролем факторов внешней среды, которые действуют через организм переносчиков.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны Ю.В. Ковалевскому за конструктивные редакционные советы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-00009а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев А.Н.* Система клещ-возбудитель и ее эмергентные свойства. СПб.: ЗИН РАН, 1993. 203 с.
- Алексеев А.Н., Кондрашова З.Н.* Организм членистоногих как среда обитания возбудителей. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1985. 182 с.

- Анджапаридзе О.Г., Богомолова Н.Н., Борискин Ю.С. Свойства вируса клещевого энцефалита, длительно персистирующего в хронически инфицированной культуре клеток // *Вопр. вирусол.* 1978. № 2. С. 192–195.
- Арзамасов И.Т. Иксодовые клещи. Минск: Изд. Академии наук Белоруссии, 1961. 132 с.
- Бабенко Л.В. Особенности паразитизма и жизненного цикла // Таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze (Acarina, Ixodidae) морфология, систематика, экология, медицинское значение / Ред. Н.А. Филиппова. Л.: Наука, 1985а. С. 213–219.
- Бабенко Л.В. Сезонный ход активности и длительность активной жизни // Таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze (Acarina, Ixodidae) морфология, систематика, экология, медицинское значение / Ред. Н.А. Филиппова. Л.: Наука, 1985б. С. 219–238.
- Бабенко Л.В., Рубина М.А. Закономерности развития таежного клеща в районе Кемчугского стационара // Вопросы эпидемиологии клещевого энцефалита и биологические закономерности в его природных очагах / Ред. М.В. Поспелова-Штром, М.Г. Рашина. Медицина, 1968. С. 138–168.
- Балашов Ю.С. Место иксодовых клещей (Ixodidae) в лесных экосистемах // *Паразитология.* 1996. Т. 30. № 3. С. 193–203.
- Балашов Ю.С. Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций. СПб.: Наука, 1998. 287 с.
- Балашов Ю.С. Паразитизм клещей и насекомых на наземных позвоночных. СПб.: Наука, 2009. 357 с.
- Балашов Ю.С., Григорьева Л.А., Оливер Дж.Х. Локализация боррелий в организме клеща *Ixodes persulcatus* на разных стадиях развития // *Паразитология.* 1997. Т. 31. № 2. С. 97–106.
- Баннова Г.Г., Семашко И.В., Караванов А.С. и др. Титры вируса в клещах *Ixodes persulcatus* из разных частей нозареала клещевого энцефалита // *Мед. паразитол. и паразит. болезни.* 1984. № 1. С. 34–36.
- Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Добротворский А.К. и др. Участие обыкновенной буроzubки *Sorex araneus* (Insectivora, Soricidae) в циркуляции вируса клещевого энцефалита на юге Западной Сибири // *Паразитология.* 2001. Т. 35. № 5. С. 376–385.
- Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Матвеева В.А. и др. Взаимоотношения клещей *Ixodes persulcatus* и вируса клещевого энцефалита с красной полевкой (*Clethrionomys rutilus*) в Западной Сибири // *Паразитология.* 2003. Т. 37. № 1. С. 18–30.
- Беклемишев В.Н. Некоторые вопросы эпидемиологии и эпизоотологии клещевого энцефалита // *Мед. паразитол. и паразит. болезни.* 1959. Вып. 28. № 3. С. 310–318.
- Беклемишев В.Н. Термины и понятия, необходимые при количественном изучении популяций паразитов и индиколов // *Зоол. журн.* 1961. Т. 40. № 2. С. 149–158.
- Беклемишев В.Н. Возбудители болезней как члены биоценозов // *Биоценологические основы сравнительной паразитологии.* М.: Наука, 1970. 505 с.
- Белова О.А. Вирусологические и паразитологические аспекты оценки локального риска заражения в очагах клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 2015. 25 с.
- Белозеров В.Н. Жизненные циклы и сезонные адаптации у иксодовых клещей (Acarina, Ixodidae) // *Чтения памяти Н.А. Холодковского.* Л.: Наука, 1976. С. 53–101.
- Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. М.: Медицина, 1987. 240 с.
- Бикетов С.Ф., Фирстова В.В., Любимов Р.И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза иксодовых клещевых боррелиозов // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009. Т. 101. № 3. С. 44–49.
- Бобровских Т.К. Иксодовые клещи (подсемейство Ixodidae) Карелии. Петрозаводск: Карельский филиал АН СССР, 1989. 85 с.
- Болотин Е.И. Анализ географических различий проявления клещевого энцефалита // *Паразитология.* 1999. Т. 33. № 5. С. 369–376.
- Болотин Е.И. Некоторые аспекты устойчивости природных очагов зоонозных инфекций на примере клещевого энцефалита // *Паразитология.* 2002. Т. 36. № 1. С. 11–20.
- Болотин Е.И. Проблемы природной очаговости клещевого энцефалита // *Паразитология.* 2006. Т. 40. № 2. С. 113–123.
- Болотин Е.И., Горковенко Л.Е. Некоторые аспекты изучения структуры и функционирования очагов клещевого энцефалита юга Дальнего Востока // *Паразитология.* 1998. Т. 32. № 1. С. 32–39.
- Борисов А.А. Климаты СССР. М.: Учпедгиз, 1948. 224 с.
- Буренкова Л.А. Итоги двадцатилетних наблюдений за динамикой численности популяции *Ixodes ricinus* (Acarina: Ixodidae) и изменениями ее зараженности возбудителями клещевых боррелиозов на севере Калужской области // *Мед. паразитол. и паразит. болезни.* 2012. № 4. С. 30–32.
- Васильева И.С., Наумов Р.Л. Паразитарная система болезни Лайма, состояние вопроса. Сообщение № 1. Возбудители и переносчики // *Acarina.* 1996. Т. 4. № 1–2. С. 53–75.
- Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. М.: Медицина, 1990. 128 с.
- Верхозина М.М. Молекулярная эпидемиология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: Автореф. дис. ...докт. биол. наук. М.: Институт вакцин и сывороток им. Мечникова, 2014. 46 с.
- Вотьяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии. Новосибирск: Наука, 2002. 438 с.
- Вотьяков В.И., Протас И.И., Жданов В.М. Западный клещевой энцефалит. Минск: Беларусь, 1978. 225 с.
- Гапонов С.П., Федорук С.А., Транквилевский Д.В. Биоэкология иксодовых клещей (Ixodidae) в г. Воронеже // *Вестн. ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация.* 2008. № 2. С. 71–76.
- Григорьева Л.А. Особенности развития таежного клеща *Ixodes persulcatus* Schulze (Parasitiformes: Ixodidae) // *Тр. ЗИН РАН.* 2015. Т. 319. № 2. С. 269–281.

- Данчинова Г.А. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей трансмиссивных инфекций в Прибайкалье и на сопредельных территориях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Иркутск: Иркутский гос. ун-т, 2006. 45 с.
- Дживанян Т.И., Карганова Г.Г., Соболев С.Г. и др. Свойства частиц, формирующихся при воспроизведении острой инфекции *in vitro* вирусом клещевого энцефалита, адаптированным к клещам *H. Plumbeum* // Вопр. вирусол. 1991. Т. 36. № 4. С. 297–300.
- Дживанян Т.И., Королев М.Б., Карганова Г.Г. и др. Изменение зависимых от хозяина характеристик вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и переадаптации к белым мышам // Вопр. вирусол. 1988. Т. 33. № 5. С. 589–595.
- Жмаева З.М., Пчелкина А.А. Клещи Ixodidae и вирусы комплекса клещевого энцефалита // Биологическое взаимоотношение между переносчиками и возбудителями болезней / Ред. П.А. Петрищева. М.: Медицина, 1967. 304 с.
- Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. 272 с.
- Изотов В.К., Чунихин С.П. Экспериментальная характеристика персистенции вируса клещевого энцефалита в культуре клеток пойкилотермного животного // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1981. № 3. С. 27–30.
- Калаблухов Н.И. Спячка млекопитающих. М.: Наука, 1985. 264 с.
- Карганова Г.Г. Механизмы микроэволюции вируса КЭ: Автореф. ...дисс. докт. биол. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 2009. 42 с.
- Карпович Л.Г. Материалы по естественной и экспериментальной изменчивости вирусов комплекса клещевого энцефалита: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 1968. 34 с.
- Катин А.А. Пространственновременные особенности проявления и эпизоотической активности очагов клещевого энцефалита и принципы их прогнозирования: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М.: Ин-т вирусологии, 1994. 43 с.
- Кисленко Г.С., Коротков Ю.С. Лесной клещ *Ixodes ricinus* (Ixodidae) в очагах иксодовых клещевых боррелиозов // Паразитология. 2002. Т. 36. № 6. С. 447–456.
- Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Нефедова В.В. Уровень зараженности и степень инфицированности боррелиями голодных клещей *Ixodes persulcatus* разного пола // Актуальные аспекты природноочаговых болезней. Омск, 2001. С. 118–119.
- Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Караванов А.С. Численность векторной части популяции вируса клещевого энцефалита, связанной с имаго таежного клеща // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1989. № 6. С. 15–18.
- Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Многолетняя динамика эпизоотического процесса природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов в горнотаежных лесах Среднего Урала // Паразитология. 2004. Т. 38. № 2. С. 105–121.
- Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Левин М.Л. Сезонная и годовая вариабельность зараженности клещей *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus* возбудителем болезни Лайма // Проблемы клещевых боррелиозов. 1993. С. 137–146.
- Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Никиточкин И.Г. Оптимизация способа оценки зараженности и степени индивидуальной инфицированности клещей боррелиями // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1991. № 3. С. 18–21.
- Ковалевский Ю.В., Крючечников В.Н., Коренберг Э.И. Сравнительная оценка двух методов индикации боррелий в клещах переносчиках болезни Лайма // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1988. № 5. С. 75–77.
- Колчанова Л.П. Спонтанная зараженность клещей боррелиями и степень их индивидуальной инфицированности в различных ландшафтных подзонах Тюменской области // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1997. № 1. С. 49–50.
- Кондрашова З.Н. Материалы к экологии вируса клещевого энцефалита (экспериментальное исследование клещей *Ixodes persulcatus* P. Sch. как среды обитания вируса): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 1975. 35 с.
- Коренберг Э.И. Биохронологическая структура вида (на примере таежного клеща). М.: Наука, 1979. 170 с.
- Коренберг Э.И. Что такое природный очаг. М.: Знание, 1983. 63 с.
- Коренберг Э.И. Таксономия, филогенетические связи в области формообразования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клещами // Успехи соврем. биол. 1996. Т. 116. № 4. С. 389–406.
- Коренберг Э.И. Экологические предпосылки возможного влияния изменения климата на природных очагах и их эпидемическое проявление // Изменение климата и здоровье населения России в XXI веке / Ред. Н.Ф. Измеров, Б.А. Ревич, Э.И. Коренберг. М.: Адамант Б, 2004. С. 54–67.
- Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований // Зоол. журн. 2010. Т. 89. № 1. С. 5–17.
- Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2013. № 5. Т. 72. С. 7–17.
- Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Общая схема циркуляции вируса клещевого энцефалита // Зоол. журн. 1977. Т. 7. № 10. С. 1467–1478.
- Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита // Итоги науки и техники. Медицинская география / Ред. Ю.В. Литвин. Т. II. М.: ВИНТИ, 1981. 236 с.
- Коренберг Э.И., Крючечников В.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы – новая группа заболеваний человека // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1996. № 4. С. 104–108.
- Коренберг Э.И., Нефедова В.В. Боррелии – возбудители клещевых боррелиозов и возвратного тифа // Руководство по медицинской микробиологии. М.: БИНОМ, 2010. С. 884–886.

- Коренберг Э.И., Пчелкина А.А. Титры вируса клещевого энцефалита у напитавшихся взрослых клещей *Ixodes persulcatus* // Паразитология. 1984. Т. 18. № 2. С. 123–127.
- Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Ковалевский Ю.В., Караванов А.С. Определение степени инфицированности взрослых иксодовых клещей вирусом клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 1986. № 3. С. 319–321.
- Коренберг Э.И., Баннова Г.Г., Ковалевский Ю.В., Караванов А.С. Внутритропуляционные различия инфицированности взрослых *Ixodes persulcatus* Р. S. вирусом клещевого энцефалита и оценка его суммарного содержания в клещах // Вопр. вирусол. 1988а. № 4. С. 456–461.
- Коренберг Э.И., Барановский П.М., Винокурова Н.С. Оценка результатов однократного учета клещей *Ixodes persulcatus* на площадках и некоторые вопросы экологии этого вида (Ixodidae) // Паразитология. 1981. Т. 15. № 5. С. 451–458.
- Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б. Основные черты природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов в России // Паразитология. 2002. Т. 36. № 3. С. 177–191.
- Коренберг Э.И., Лебедева Н.Н., Жуков В.И. Географическая изменчивость и типы сезонной активности взрослых *Ixodes persulcatus* Р. Sch // Бюл. МОИП. 1974. Т. 79. № 4. С. 34–43.
- Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Горелова Н.Б. и др. Этиологическая структура южнотаежных сочетанных природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов // Вестн. РАМН. 2011. № 10. С. 10–14.
- Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами. М.: Комментарий, 2013. 463 с.
- Коренберг Э.И., Сироткин М.Б., Ковалевский Ю.В. Общая схема циркуляции возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Евразии // Зоол. журн. 2016. Т. 95. № 3. С. 283–299.
- Коренберг Э.И., Шербаков С.В., Ковалевский Ю.В. и др. Передача *Borrelia burgdorferi* от нимф к имаго у клеща *Ixodes persulcatus* Schulze // ДАН СССР. 1988б. Т. 3. № 302. С. 759–760.
- Коротков Ю.С. Постепенная изменчивость паразитарной системы клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 2005. Т. 50. № 3. С. 52–56.
- Коротков Ю.С. Географическая изменчивость морфогенетической диапаузы личинок и нимф таежного клеща *Ixodes persulcatus* (Acarina: Ixodidae) // Паразитология. 2016. Т. 50. № 1. С. 3–20.
- Коротков Ю.С., Буренкова Л.А., Пиванова Г.П. Вирус клещевого энцефалита как амплификатор метаморфоза нимф клеща *Ixodes ricinus* (Acarina: Ixodidae) в длиннодневных фотопериодических условиях // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 2006. № 4. С. 52–55.
- Кравченко О.В. Антропогенная трансформация и ее роль в формировании урбанистических природных очагов иксодовых клещей (Acarina: Ixodidae) в районах низовья Днестра // Buletinul ASM. Stiintele vietii. 2015. V. 327. № 3. P. 110–118.
- Кучерук В.В. Структура, типология и районирование природных очагов болезней человека // Итоги развития учения о природной очаговости болезней и дальнейшие задачи / Ред. П.А. Петрищева. М.: Медицина, 1972. С. 180–212.
- Кучерук В.В. Основные итоги и дальнейшие перспективы развития учения о природной очаговости инфекционных болезней человека // Теоретические и прикладные аспекты биогеографии. М.: Наука, 1982. С. 122–134.
- Левин М.Л. Биология голодных личинок таежного клеща (*Ixodes persulcatus*) в естественных условиях // Зоол. журн. 1987. Т. 66. № 3. С. 348–359.
- Левин М.Л., Баннова Г.Г., Караванов А.С. Изучение зараженности голодных личинок и нимф таежного клеща (*Ixodes persulcatus* Р. Sch.) вирусом клещевого энцефалита // Природноочаговые инфекции зоны хозяйственного освоения БАМ. М., 1987. С. 73–84.
- Левин М.Л., Ковалевский Ю.В., Пискунова А.Ю., Шеголева Т.В. Оценка степени индивидуальной инфицированности клещей возбудителем болезни Лайма путем микроскопии фиксированных препаратов // Проблемы клещевых боррелиозов. М., 1993. С. 157–161.
- Левкович Е.Н., Скрынник А.Н. О сохранении вируса весенне-летнего энцефалита в перезимовавших клещах // Архив биологических наук. 1940. Т. 59. № 1–2. С. 118–121.
- Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д., Карпович Л.Г. Вирусы комплекса клещевого энцефалита. Л.: Медицина, 1967. 245 с.
- Леонова Г.Н. Клещевые вирусные энцефалиты на юге Дальнего Востока (эколого-вирусологические аспекты): Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 1992. 39 с.
- Леонова Г.Н., Лозовская С.А., Кругляк С.П. Роль иксодовых клещей в эпизоотическом процессе клещевого энцефалита в Приморском крае // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1989. № 3. С. 6–11.
- Литвин В.Ю. Микробные паразитарные системы // Эпидемиологические аспекты экологии бактерий / Ред. С.В. Прозоровский. М.: Фармус-принт, 1998. С. 27–36.
- Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепций к исходу века // Паразитология. 1999. Т. 33. № 3. С. 179–191.
- Лутта А.С. Паразитологическая ситуация клещевого энцефалита в Карелии // Биологические основы борьбы с трансмиссивными и паразитарными заболеваниями на Севере. Петрозаводск: Карелия, 1972. С. 141–149.
- Лутта А.С., Хейсин Е.М., Шульман Р.С. Иксодовые клещи КАССР и меры борьбы с ними. Петрозаводск: Карелия, 1959. 68 с.
- Львов Д.К., Лебедев А.Д. Экология арбовирусов. М.: Медицина, 1974. 184 с.
- Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина, 1989. 335 с.
- Микрокова Т.П., Чаусов Е.В., Коновалова С.Н. и др. Генетическое разнообразие вируса клещевого энце-

- фалита в клещах *Ixodes persulcatus* в северо-восточном регионе европейской России // Паразитология. 2014. Т. 48. № 2. С. 131–149.
- Мишаева Н.П. Экспериментальное изучение арбовирусов на членистоногих. Сообщение 2. Сохранение вируса клещевого энцефалита в клещах в условиях снижающейся относительной влажности // Экология вирусов, связанных с птицами. Минск, 1974. С. 25–27.
- Мишаева Н.П. Влияние абиотических факторов на вирус клещевого энцефалита в иксодовых клещах // Здравоохранение Белоруссии. 1975. № 6. С. 16–17.
- Мишаева Н.П. Изучение факторов, влияющих на репродукцию и длительность сохранения вируса клещевого энцефалита в клещах *Ixodes ricinus* L. // Актуальные вопросы экологии вирусов. Минск, 1976. С. 72–77.
- Мишаева Н.П. Закономерности подавления репродукции и диссеминации вируса клещевого энцефалита под влиянием иммунитета позвоночных против клещевых и вирусных антигенов: Автореф. ... дис. докт. биол. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов, 1985. 43 с.
- Мишаева Н.П., Вотяков В.И. Влияние физиологического состояния клещей на интенсивность размножения в них вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 1978. № 2. С. 232–338.
- Мишаева Н.П., Ерофеева Н.И. Влияние диапаузы клеща *Ixodes ricinus* (Ixodidae) на размножение в его организме вируса клещевого энцефалита // Паразитология. 1979. Т. 13. № 3. С. 218–222.
- Мишаева Н.П., Азарова И.А., Тарасенко А.Б. Особенности накопления и возможность длительного хранения вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1990. № 1. С. 36–39.
- Мишаева Н.П., Ходько Л.П., Каленчук В.И. Экспериментальное изучение арбовирусов членистоногих. Сообщение 3. Влияние температуры на репродукцию вируса клещевого энцефалита в организме некоторых видов иксодовых клещей // Экология вирусов, связанных с птицами. Минск, 1974. С. 27–30.
- Морозова О.В., Гришечкин А.Е., Бахванова В.Н. и др. Динамика репродукции вируса в культурах клеток // Вопр. вирусол. 2012. Т. 57. № 2. С. 40–43.
- Москвитина Г.Г., Коренберг Э.И., Горбань Л.Я. Присутствие боррелий в кишечнике и слюнных железах спонтанно зараженных клещей *Ixodes persulcatus* Schulze при кровососании // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1995а. № 3. С. 16–19.
- Москвитина Г.Г., Коренберг Э.И., Спилман Э., Шеголева Т.В. О частоте генерализованной инфекции у взрослых голодных клещей *Ixodes* в очагах боррелиозов России и США // Паразитология. 1995б. Т. 29. № 5. С. 353–360.
- Москвитина Г.Г., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др. Динамика содержания боррелий в спонтанно зараженных имаго таежного клеща // Клещевые боррелиозы / Ред. Э.И. Коренберг, Н.А. Забродин. Ижевск, 2002. С. 207–209.
- Наумов Р.Л. Клещевой энцефалит и болезнь Лайма: эпизоотический аспект и мониторинг // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1999. № 2. С. 20–26.
- Наумов Р.Л., Гутова В.П. Географическая и годовая изменчивость зараженности иксодовых клещей вирусом клещевого энцефалита // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1977. № 3. С. 346–355.
- Наумов Р.Л., Васильева И.С., Гутова В.П., Ершова А.С. Размножение возбудителя болезни Лайма *Borrelia burgdorferi* в клещах *Ixodes persulcatus* // Паразитология. 1998. Т. 32. № 5. С. 412–421.
- Наумов Р.Л., Васильева И.С., Штанников А.В., Евсегнеев С.И. Длинна *Borrelia burgdorferi* S.S. и ее изменчивость // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 2002. № 2. С. 38–42.
- Наумов Р.Л., Гутова В.П., Чунихин С.П. Иксодовые клещи и возбудитель клещевого энцефалита. Сообщение 1. Взаимоотношение вируса с клещами *Ixodes* // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1980. № 2. Т. 49. С. 17–23.
- Нефедова В.В. Возможность трансвариальной передачи боррелий у таежного клеща (*Ixodes persulcatus* Sculze) в природных очагах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: Ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 2004. 19 с.
- Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. и др. Генетическая гетерогенность *Borrelia Garinii* в природном очаге Среднего Урала // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 3. Т. 55. С. 139–142.
- Овчинникова Э.А., Карпович Л.Г., Левкович Е.Н., Логинова Н.В. Влияние температуры на интерферирующую активность и на размножение штаммов вируса комплекса клещевого энцефалита, различающихся по нейровирулентности // Интерфероны и интерфероногены / Ред. М.П. Чумаков. М., 1967. С. 163–173.
- Овчинникова Э.А., Карпович Л.Г., Левкович Е.Н., Логинова Н.В. Влияние температурного фактора на резистентность, репродуктивную и интерферирующую активность вирусов комплекса клещевого энцефалита // Эндемические вирусные инфекции / Ред. М.П. Чумаков. М., 1968. С. 50–58.
- Окулова Н.М. Биологические взаимосвязи в лесных экосистемах (на примере природных очагов клещевого энцефалита). М.: Наука, 1986. 248 с.
- Павловский Е.Н. Организм как среда обитания // Природа. 1934. № 1. С. 80–91.
- Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестн. АН СССР. 1939. № 10. С. 98–108.
- Павловский Е.Н. Переносчики и резервуары вируса клещевого (весенне-летнего) энцефалита // Архив биол. наук. 1940. Т. 59. Вып. 1–2. № 7–8. С. 58–71.
- Павловский Е.Н. Экологическое направление в паразитологии // Журн. общ. биол. 1945. Т. VI. № 2. С. 65–92.
- Павловский Е.Н. Основы учения о природной очаговости трансмиссивных болезней человека // Журн. общ. биол. 1946. Т. 7. № 1. С. 3–33.
- Павловский Е.Н. Микроорганизм, переносчик и внешняя среда в их соотношениях // Зоол. журн. 1947а. Т. 26. № 4. С. 297–312.

- Павловский Е.Н. Зоологические и экологические основы изучения природной очаговости болезней // Юбилейный сборник, посвященный тридцатилетию Великой Октябрьской социалистической революции. 1947. Ч. 2. АН СССР. М.; Л. С. 473–486.
- Павловский Е.Н. Биоценология и паразитология // Зоол. журн. 1948. Т. 27. Вып. 2. С. 97–112.
- Павловский Е.Н. О процессах адаптации организмов к новым условиям существования в свободной и паразитарной жизни // Журн. общ. биол. 1959. Т. 20. № 5. С. 330–338.
- Павловский Е.Н. Общие проблемы паразитологии и зоологии. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1961. 424 с.
- Павловский Е.Н. В чем заключается сущность циркуляции возбудителя трансмиссивной болезни в ее природном очаге и этапы профилактики таких болезней // Проблемы медицинской паразитологии и профилактики инфекций / Ред. Ш.Д. Мошковский. М., 1964а. С. 87–96.
- Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней. М.; Л.: Наука, 1964б. 211 с.
- Панова Т.С., Никитин А.Я., Кунеева С.А., Козлова Ю.А. Эколого-паразитологическая характеристика рекреационной зоны г. Братск (Иркутская область) по инфекциям, передающимся таежным клещом // Изв. Иркутского гос. ун-та. Серия Биол. Экология. 2011. Т. 4. № 3. С. 93–98.
- Паразитология Дальнего Востока / Ред. Е.Н. Павловский. Л.: Медгиз, 1947. 427 с.
- Плехова С.Г., Пустовалов Е.В., Сомова Л.М. и др. Структурные изменения макрофагов, инфицированных вирусом клещевого энцефалита // Цитология. 2017. Т. 59. № 3. С. 199–209.
- Попов В.М. Иксодовые клещи. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1962. 206 с.
- Романова Е.В. Сравнительный геномный анализ штаммов вируса клещевого энцефалита, обладающих разной вирулентностью: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. Новосибирск.: Ин-т хим. биол. и фундам. медицины СО РАН, 2011. 17 с.
- Ромашов Б.В., Волгина Н.С., Штанников А.В. и др. Иксодовый клещевой боррелиоз на территории Воронежской области: экологические и эпизоотические особенности // Рос. паразитол. журн. 2012. № 1. С. 45–51.
- Салман Э.Р., Коренберг Э.И., Асатрян М.Н. Моделирование эпизоотического процесса облигатно-трансмиссивных инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Успехи соврем. биол. 2018. Т. 138. № 6. 604–621.
- Сироткин М.Б., Коренберг Э.И. Влияние абиотических факторов на разные этапы развития таежного (*Ixodes persulcatus* Schulze, 1930) и европейского лесного (*Ixodes ricinus* L. 1758) клещей // Зоол. журн. 2018. № 4. Т. 97. С. 379–396.
- Сунцова О.В. Эколого-паразитологическая характеристика природных очагов клещевого боррелиоза в Прибайкалье: Автореф. ... дис. канд. биол. наук. Иркутск: Иркутский гос. ун-т, 2004. 18 с.
- Унанов С.С., Неустроев В.Д., Левченко Е.Н. и др. Выделение штаммов вируса клещевого энцефалита из клещей *Ixodes persulcatus*, собранных в эпидсезон 1964 года // Вопр. вирусол. 1965. № 6. Т. 10. С. 674–677.
- Фадеева И.А., Коренберг Э.И., Андрейчук Ю.В. и др. Аллельные варианты *Borrelia afzelii*, выявленные на основании секвенирования хромосомного гена P66 // Мол. ген., микробиол. и вирусол. 2006а. № 2. С. 33–35.
- Фадеева И.А., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др. Генетическая гетерогенность *Borrelia afzelii* в природном очаге Среднего Урала // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2006б. № 3. С. 27–30.
- Филиппова Н.А. Фауна СССР. Паукообразные. Т. 4. Вып. 4. Иксодовые клещи подсемейства Ixodidae. Л.: Наука, 1977. 396 с.
- Филиппова Н.А. Таксономические аспекты переноса возбудителей болезни Лайма // Паразитология. 1990. Т. 24. № 4. С. 257–267.
- Хаснашинов М.А., Хавликова С., Таплин Э. и др. Роль структурных белков вируса клещевого энцефалита в осуществлении невиремической трансмиссии между клещами // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5. Т. 87. С. 331–334.
- Цилинский Я.Я. Популяционная структура и эволюция вирусов. М.: Медицина, 1988. 240 с.
- Чернов Ю.И. Природная зональность и животный мир суши. М.: Мысль, 1975. 222 с.
- Чунихин С.П., Леонова Г.Н. Экология и географическое распространение арбовирусов. М.: Медицина, 1985. 128 с.
- Чунихин С.П., Куренков В.Б., Дживанян Т.И. и др. Изучение особенностей трансфазовой и трансмиссивной передачи штаммов вируса клещевого энцефалита с разной степенью патогенности для мышей // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1979. № 2. Т. 49. С. 61–65.
- Чунихин С.П., Решетников И.Н., Ляпустин В.Н. Изменчивость клещевого энцефалита при пассивировании через иксодовых клещей и мелких млекопитающих // Мед. паразитол. и паразит. болезни. 1986. № 6. С. 58–61.
- Шмальгаузен И.И. Кибернетические основы биологии. Новосибирск: Наука, 1968. 224 с.
- Шмидт-Нильсен К. Физиология животных. Приспособление и среда. Книга 1. М.: Мир, 1982. 416 с.
- Ahantarig A., Růžek D., Vancova M. et al. Tick-borne encephalitis virus infections of cultured mouse macrophages // Intervirology. 2009. V. 52. P. 283–290.
- Alekseev A.N., Dubinina H.V., Antykova L.P. et al. Tick-borne borreliosis identification in ixodes ticks (Acarina, Ixodidae) collected in St. Petersburg and Kaliningrad Baltic regions of Russia // J. Med. Entomol. 1998. V. 35. № 2. P. 165–142.
- Barbour A.G. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes // Yale J. Biol. Med. 1984. V. 57. P. 521–525.
- Bellet-Edimo R., Betshart B., Gern L. Frequency and efficiency of transovarial and subsequent transstadial transmissions of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes ricinus* ticks // Bull. de la societe neuchateloise des scenes naturelles. 2005. V. 128. P. 117–125.
- Belova O.B., Litov A.G., Kholodilova I.S. et al. Properties of the tick-borne encephalitis virus population during per-

- sistent infections of the ixodid ticks and tick cell lines // Ticks Tick-borne Dis. 2017. V. 8 № 6. P. 895–906.
- Benda R. Обычный клещ *Ixodes ricinus* как резервуар вируса и переносчик клещевого энцефалита. I. Выживание вируса (штамм ВЗ) в процессе развития клеща в лабораторных условиях // Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол. 1958. Т. 4. № 2. С. 447–466.
- Bergstrom S., Noppa P., Gryfe A., Ostberg Y. Molecular and cellular biology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Lyme borreliosis: biology epidemiology and control / Eds J.S. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek. Walingford: CAB international, 2002. P. 47–90.
- Blaškovič D. Studies on Tick-borne encephalitis. WHO. Genève, 1967. 95 p.
- Bronson O., Bronson S.-H. An *in vitro* study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazol // Int. Microbiol. 2004. № 7. P. 139–142.
- Burgdorfer W. Discovery of Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors // Yale. J. Biol. Med. 1984. V. 57. P. 515–520.
- Burri C., Bastic V., Maeder G. et al. Microclimate and zoonotic cycle of tick-borne virus in Switzerland // Entomol. Soc. Am. 2011. V. 48. № 3. P. 615–627.
- Cadenas F.M., Rais O., Jouda F. et al. Phenology of *Ixodes ricinus* and infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* along a north and south-facing altitudinal gradient on Chaumont mountain, Switzerland // Entomol. Soc. Am. 2007. V. 44. № 4. P. 683–697.
- Chausov E.V., Ternovoi V.A., Protopopova E.V. et al. Variability of the tick-borne encephalitis virus genome in the 5' noncoding region derived from ticks *Ixodes persulcatus* and *Ixodes pavlovskyi* in Western Siberia // Vect. Borne Zoon. Dis. 2010. V. 10. № 4. P. 365–375.
- Czupryna P., Moniuszko A., Paraciewicz S. et al. Influence of climatic demographic and socioeconomic factor on tick-borne encephalitis incidence in 6 counties of Podlaskie region in 1994–2014 // Przegl. Epidemiol. 2016. V. 70. № 1. P. 21–25.
- Daniel M., Honrakova E., Černý V. Overwintering of the *Ixodes ricinus* (L.) under conditions of a field experiment // Folia Parasitologica. 1972. V. 19. P. 305–314.
- Daniel M., Maly M., Danielova V. et al. Abiotic predictors and annual seasonal dynamics of *Ixodes ricinus*, in the major disease vector of central Europe // Parasites & Vectors. 2015. V. 478. № 8. 12 p. <http://www.parasite-asandvectors.com/content/478/8/12>.
- Danielova V. Experimental infection on ticks *Ixodes ricinus* tick-borne encephalitis virus different microclimatic conditions // Folia Parasitologica. 1990. V. 37. P. 279–228.
- Danielova V., Daniel M., Holubova J. et al. Influence of microclimate factors on the development and virus infection rate of tick *Ixodes ricinus* (L.) under experimental conditions // Folia Parasitologica. 1983. V. 30. P. 153–161.
- Danielova V., Holubova J., Pejcoch M., Daniel M. Potential significance of transovarial transmission in the circulation of tick-borne encephalitis virus // Folia Parasitologica. 2002. V. 49. P. 323–325.
- Dobson A.D.M., Randolph S.E. Modelling the effects of recent changes in climate, host density and acaricide treatments on population dynamics of *Ixodes ricinus* in the UK // J. Appl. Ecol. 2011. V. 48. P. 1029–1037.
- Esch G.W., Gibbons J.W., Bourque J.E. Analysis of the relationship between stress and parasitism // Am. Mid. Nat. 1975. V. 93. P. 339–353.
- Eisen L., Lane R. Vector of *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control / Eds J.S. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek. Walingford: CAB international, 2002. P. 91–115.
- Fingerle V., Rauser S., Hammer B. et al. Dynamics of dissemination and outer surface protein expression of different European *Borrelia burgdorferi sensu lato* stains in artificially infected *Ixodes ricinus* nymphs // J. Clin. Microbiol. 2002. V. 40. № 4. P. 1456–1463.
- Gern L., Humair P. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe // Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control / Eds J. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek. Walingford: CAB international, 2002. P. 149–174.
- Gern L., Lebet N. Histological examination of *Borrelia burgdorferi* infections in unfed *Ixodes ricinus* nymphs // Exp. App. Acarol. 1994. V. 18. P. 177–183.
- Gern L., Rais O. Efficient transmission of *Borrelia burgdorferi* between cofeeding *Ixodes ricinus* tick (Acarina, Ixodidae) // J. Med. Entomol. 1996. V. 33. № 1. P. 190–192.
- Gern L., Siegenthaler M., Hu C.M. et al. *Borrelia burgdorferi* in rodents (*Apodemus flavicollis* and *A. sylvaticus*): Duration and enhancement of infectivity for *Ixodes ricinus* ticks // Eur. J. Epidemiol. 1994. №10. P. 75–85.
- Gould E.A., Zanotto P.M.de A., Holmes E.C. The genetic evolution of flaviviruses // Factors in the emergence of arboviruses diseases / Eds J.F. Saluzzo, B. Dodet. Paris: Elsevier, 1997. P. 51–62.
- Gray J.S. The development and seasonal activity tick *Ixodes ricinus*: a vector of Lyme borreliosis // Rev. Med. Vet. Entomol. 1991. V. 79. № 6. P. 323–333.
- Gray J.S., Kahl O., Lane R.S. et al. Diapause in ticks of the medically important *Ixodes ricinus* species complex // Ticks Tick-borne Dis. 2016. № 7. P. 992–1003.
- Gresikova-Kohutova M., Albrecht P. Экспериментальная патогенность вируса клещевого энцефалита для зеленой ящерицы *Lacerta viridis* (Laurenti 1768) // Журн. гигиены, эпидемиол. и микробиол. 1959. Т. III. С. 270–276.
- Gresikova M., Sekeyova M. *In vitro* cultivation studies on the skalice strain of tick-borne encephalitis virus // Acta Virol. 1980. V. 24. P. 455–458.
- Grigoryeva L.A., Stanyukovich M.K. Life cycle of the taiga tick *Ixodes persulcatus* (Acari: Ixodidae) in the North-West of Russia // Experim. Appl. Acarol. 2016. № 69. P. 347–357.
- Gruntar I., Malovrn T., Murgia R., Cinco M. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes *in vivo* // APMIS. 2001. V. 109. P. 383–388.
- Heroldova M., Nemeč K., Hubalek Z. Growth parameters of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* at various temperatures // Zent. Bl. Bakteriologie. 1998. V. 288. P. 451–455.
- Hu C.M., Wilske B., Fingerle V. et al. Transmission of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 to BALB/c mice by *Ixodes ricinus* the field // J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39. № 3. P. 1169–1171.
- Hubalek Z., Halouzka J. Prevalence rates of *Borrelia burgdorferi sensu lato* ticks collected in *lato* in host-seeking *Ixo-*

- des ricinus* ticks in Europe // Parasitol. Res. 1998. V. 84. P. 167–172.
- Hubalek Z., Halouzka J., Juricova Z., Svobodova S. Seasonal distributions of borrelia in *Ixodes ricinus* ticks // Zen. Fur. Bakt. Inter. J. Med. 1994. V. 280. № 3. P. 423–431.
- Hubalek Z., Halouzka J., Heroldova M. Growth temperature ranges of *Borrelia burgdorferi sensu lato* straine // J. Med. Microbiol. 1998. V. 47. P. 929–932.
- Hubalek Z., Halouzka J., Jurovcova Z. Host-seeking activity of ixodid ticks in relation to weather variables // J. Vector Ecol. 2003. V. 28. P. 159–165.
- Hubalek Z., Stunzner D., Halouzka J. et al. Prevalence of borrelia in ixodid ticks from floodplain forest ecosystem // Wien. Klin. Wochenschr. 2000. V. 115. P. 121–124.
- Jacquet M., Genne D., Belli A. et al. The abundance of the Lyme disease pathogen *Borrelia afzelii* declines over time in the tick vector *Ixodes ricinus* // Parasites & Vectors. 2017. № 6. V. 10. 257. 10 p. DOI: 10.1186/s13071-017-21874-1
- Johnesen R., Schmid G., Hyde F. et al. *Borrelia jburgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease // Int. J. Syst. Bacteriol. 1984. V. 52. P. 496–497.
- Karbowiak G., Biernat B. The role of particular tick development stages in the circulation of tick-borne pathogens affecting humans in Central Europe. 2. Tick-borne encephalitis virus // Ann. Parasitol. 2016. V. 62. № 1. P. 3–9.
- Korenberg E.I. Population principles in research into natural focality of zoonoses. / Ed. A. Yablokov // Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol. V. 3. UK: Harwood Acad. Publ. GmbH, 1989. P. 301–351.
- Korenberg E.I. Seasonal population dynamics of *Ixodes* tick and tick-borne encephalitis virus // Exp. App. Acarol. 2000. V. 24. P. 665–681.
- Korenberg E.I., Kovalevskiy Yu.V. A model for relationships among the tick-borne encephalitis virus, its main vectors, and hosts // Adv. Dis. Vect. Res. / Ed. R.F. Harris. Springer-Verlag, 1994. V. 10. P. 65–92.
- Korenberg E.I., Kovalevskii Yu.V. Differences in *Borrelia* infections in adult *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ricinus* ticks (Acarina, Ixodidae) in populations of north-western Russia // Exp. App. Acarol. 1995. V. 19. P. 19–29.
- Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevskii Yu.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia // Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control / Eds J.S. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek. Walingford: CAB international, 2002. P. 175–200.
- Korenberg E.I., Horakova M., Kovalevskii Yu.V. et al. Probability models of the rate of infection with tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks // Folia Parasitologica. 1992. V. 39. P. 85–92.
- Korenberg E.I., Kovalevskii Yu.V., Karavanov A.S., Moskvitina G.G. Mixed infection by tick-borne encephalitis virus and *Borrelia* in tick // Medical and veterinary entomology. 1999. V. 13. P. 204–208.
- Kožuch O., Nosek J. Replications of tick-borne encephalitis (TBE) virus in *Ixodes ricinus* ticks // Folia Parasitologica. 1985. V. 32. P. 373–375.
- Kožuch O., Mayer V., Nosek J. Quantitative study on tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks // Acta Virol. 1970. V. 14. P. 53–58.
- Kožuch O., Nosek J., Ernek E. et al. Переживание вируса клещевого энцефалита в организме ежей и сонь полчков во время зимней спячки // Acta Virol. 1963. T. 7. C. 430–433.
- Labuda M., Jiang W.R., Kaluzova M. et al. Change in phenotype of tick-borne encephalitis virus following passage in *Ixodes ricinus* ticks and associated amino acid substitution in the envelope protein // Virus Res. 1994. V. 31. № 3. P. 305–315.
- Labuda M., Nuttall P.A., Kožuch O. et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature // Experientia. 1993. V. 49. № 9. P. 802–805.
- Lees A.D., Milne A. The seasonal and diurnal activities of individual sheep ticks (*Ixodes ricinus*) // Parasitol. 1951. V. 41. № 3–4. P. 189–208.
- Mannelli A., Bertolotti L., Gern L., Gray J. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change // Microbiol. Rev. 2011. V. 36. P. 837–861.
- Margos G., Volmer S. A., Ogden N.H., Fish D. Population genetics, phylogeny and evolution *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Infection, Genetics and Evolution. 2011. V. 11. P. 1545–1563.
- Matlova L., Halouzka J., Zunicova Z., Hubalek Z. Comparative experimental infection of *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* (Acarina, Ixodidae) with *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Folia Parasitologica. 1996. V. 43. C. 159–160.
- Medlock J., Hansford K.M., Bormane A. et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* tick in Europe // Parasites & Vectors. 2013. № 6. V. 1. 11 p. [http://www.parasiteasandvectors.com content 6/1/1](http://www.parasiteasandvectors.com/content/6/1/1).
- Murgia R., Piazzetta C., Cinco M. Cystic forms of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: induction development and the role of Rpos // Wien. Klin. Wochenschr. 2002. V. 114. № 13–14. P. 574–579.
- Nawrocka E. Reproduction, purification, inactivation and immunogenic properties of TBE virus grown in Japanese quail embryo fibroblasts / Ed. Ch. Kunz // Tick-borne encephalitis. International symposium. Baden/Vienna, 1979. P. 162–170.
- Nefedova V., Korenberg E., Gorelova N., Kovalevskii Yu. Studies on the transmission of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the taiga tick *Ixodes persulcatus* // Folia Parasitologica. 2004. V. 51. C. 67–71.
- Nosek J., Gresikova M., Rehacek J. О переживании вируса клещевого энцефалита у летучих мышей, находящихся в зимней спячке // Acta Virol. 1961. V. 5. P. 112–116.
- Nosek J., Kožuch O., Ernek E. et al. Роль коз в сохранении вируса клещевого энцефалита в природе // Acta Virol. 1967. V. 11. № 5. P. 470–472.
- Nuttall P. Oxford textbook of zoonoses. biology, clinical practice, and public health control. Oxford: Univ. Press, 2011. 432 p.
- Piesman J., Oliver J.R., Sinsky R.J. Growth kinetics of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* in vector ticks (*Ixodes damini*) // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1990. V. 42. P. 352–357.
- Randolph S. Tick-ecology: processes and patterns behind the epidemiological rick posed by ixodid ticks as vectors // Parasitology. 2004. V. 129. P. 37–65.
- Randolph S.E., Craine N.G. General framework for comparative quantitative studies on transmission of tick-borne

- disease using Lyme borreliosis in Europe as an example // Entomol. Soc. Am. 1995. V. 32. № 6. P. 765–777.
- Randolph S.E., Green R.M., Peacey M.F., Rogers D.S. Seasonal synchrony: the key to tick-borne encephalitis foci identified by satellite data // Parasitology. 2000. V. 121. P. 15–23.
- Rego R.O.M., Bestor A., Stefka J., Rossa P.A. Population bottlenecks during the infectious cycle of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* // PLoS One. 2014. V. 9. № 6. 21 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0101009
- Rollend L., Fish D., Childs J.E. Transovarial transmission of *Borrelia* spirochetes: a summary of the literature and recent observations // Ticks Tick-borne Dis. 2013. № 4. P. 46–51.
- Rudolf I., Hubalek Z. Effect of the salivary gland and midgut extracts from *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* (Acarina, Ixodidae) on the growth of *Borrelia garinii in vitro* // Folia Parasitologica. 2003. V. 50. P. 159–160.
- Růžek D., Bell-Sakyi L., Kopecký J., Crubhoffer L. Growth of tick-borne encephalitis virus (European subtype) in cell lines from vector and non-vector ticks // Virus Research. 2008. V. 137. № 1. P. 142–146.
- Schwan T.G., Piesman J. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease associated spirochete, *Borrelia burgdorferi* during the chain in infections tick and mice // J. Clin. Microbiol. 2000. V. 38. P. 382–388.
- Schwarz A., Maier W.A., Kistemann T., Kampen H. Analysis of the distribution of the tick *Ixodes ricinus* L. (Acarina, Ixodidae) in a nature reserve of western Germany using geographic information systems // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2009. № 212. P. 87–96.
- Slonim D., Roslerova V. Патогенность вируса клещевого энцефалита для куриных эмбрионов. II. Влияние температур инкубирования на летальную активность вируса // Acta Virol. 1966. V. 10. № 1. P. 43–48.
- Slovak M., Kazimirova M., Siebenstichova M. et al. Survival dynamics of tick-borne encephalitis virus // Ticks Tick-borne Dis. 2014. № 5. P. 962–969.
- Stanek G., Burger I., Hirschl A. *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. Studies on laboratory animals // Zbl. Bakteriol., Microbiol. Hyg. 1986. Bd. A. 263. № 1–2. P. 29–33.
- Suvorova L.G. Seasonal activity of larvae and nymphs of *Ixodes persulcatus* P. Sch. in the east part of the Russia // Folia Parasitologica. 1985. V. 32. P. 266–270.
- Tokarz R., Anderton J.M., Katona L.I., Benach J.T. Combined effects of blood and temperature shift on *Borrelia burgdorferi* gene expression as determined by whole genome DNA array // Am. Soc. Microbiol. 2004. V. 72. № 9. P. 5419–5432.
- van Tongern N.A.E. Experimentell-epidemiologische Studien zur Virus Meningo-encephalitis in Osterreich // Zbl. Bact. I. Abt. Orig. 1957. V. 163. P. 313–317.
- Veinovic G., Ruric-Sabljić E., Strle F., Cerar T. Comparison of growth of *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* and *Borrelia burgdorferi sensu stricto* at five different temperatures // PLoS One. 2016. V. 11. № 6. 12 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0157706
- Yang X., Goldberg M.S., Popova T.G. et al. Interdependence of environmental influencing reciprocal patterns of gene expression in virulent *Borrelia burgdorferi* // Mol. Microbiol. 2000. V. 37. № 6. P. 1470–1479.
- Zanotto P.M.De.A., Gao G.F., Gritsun T. et al. An arbovirus cline across the Northern Hemisphere // Virology. 1995. V. 210. P. 152–159.
- Zemskaya A.A. Seasonal activity of adults tick *Ixodes persulcatus* P. Sch. in the eastern part of the Russian plain // Folia Parasitologica. 1984. V. 31. P. 269–276.

The Influence of Abiotic Factors on Pathogens, Ecologically Associated with *Ixodes* Ticks (for Example, *Borrelia* and Encephalitis Virus)

© 2019 г. М. В. Сироткин^{1, *}, Е. И. Коренберг^{1, **}

¹Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*e-mail: m.sirotkin87@gmail.com

**e-mail: edkorenberg@yandex.ru

Received October 29, 2018

Revised October 31, 2018

Accepted October 31, 2018

An analytical review of the literature is presented on the influence of abiotic factors on virus and *Borrelia*, which are inseparably connected with the life cycle of ticks *Ixodes persulcatus*, *I. ricinus* and pathogens and are the most common and important epidemics in Eurasia obligate vector-borne natural focal infections of Ixodid Tick-borne Borreliosis and Tick-borne Encephalitis. It is concluded that these microorganisms are generally well adapted to the gradient of variability of temperature, humidity and other environmental conditions important for reproduction in the body of all phases of vector development, as well as for the implementation of their vertical and horizontal transmission. The circulation of *Borrelia* and TBE virus, as well as other obligate transmissible pathogens, is controlled by environmental factors that act through the body of vectors.

Keywords: *Borrelia*, Tick-borne Encephalitis virus, abiotic factors, Ixodid ticks, taiga tick, European forest tick