

УДК: 57.083:579.834.114Borrelia(048)

ВОЗБУДИТЕЛИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ: ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Белкина, А.Г. Драгомерецкая, О.Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Значительная часть территории Российской Федерации эндемична по иксодовым клещевым боррелиозам, случаи заболеваний регистрируются в 77 административных территориях страны. Информация о географическом распространении различных видов комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* имеет важное эпидемиологическое значение, так как различные геновиды связаны с определенными клиническими проявлениями заболеваний. Внутри комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* выделяют по меньшей мере 22 вида, десять из которых являются патогенными для человека. В настоящей статье приведен обзор видового состава, генетического разнообразия и методов идентификации возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, видовое разнообразие, методы идентификации, геновиды боррелий, клещи рода *Ixodes*.

IXODIC TICK-BORN BORRELIOSIS CAUSATIVE AGENTS: SPECIES DIVERSITY AND IDENTIFICATION METHODS (LITERATURE REVIEW)

N.V. Belkina, A.G. Dragomeretskaya, O.E. Trotsenko

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotebnadzor), Khabarovsk, Russia

Significant part of the Russian Federation territories are endemic for ixodic tick-borne borreliosis. Cases of the disease were recorded in 77 administrative territories of the country. Information on the geographical distribution of different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex is of great epidemiological significance, due to the fact that different genotypes are associated with certain clinical manifestations of the disease. *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex includes at least 22 species, ten of which cause diseases in humans. Current article provides an overview of the species composition, genetic diversity and methods of identification of ixodic tick-borne borreliosis pathogens.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, species diversity, identification methods, borrelia genotypes, *Ixodes* ticks

Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в лесной ландшафтной зоне умеренного климатического пояса Северного полушария и связанные с присасыванием клещей рода *Ixodes* [112]. По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения ИКБ представляют собой одну из актуальных проблем современной инфекционной патологии населения Российской Федерации [27]. Среднепогодный показатель заболеваемости ИКБ за 2010-2019 гг. составил в РФ 4,8 на 100 тыс. населения. В 2021 г. показатель заболеваемости ИКБ в стране остался практически на уровне 2020 г., составив 2,65 на 100 тыс. населения [31].

ИКБ отличаются многообразием клинических проявлений и склонностью к затяжному рецидивирующему течению. До 1975 года различные проявления этой болезни описывали как разные заболевания [3]. Известно, что патогенез заболеваний, вызываемых различными видами боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*), многообразен. В связи с этим определение видов и генотипов, циркулирующих в том или ином регионе, необходимо для своевременной диагностики заболевания и способствует назначению адекватной терапии пациентам с ИКБ [50].

Необходимость определения видового состава боррелий в клещах, резервуарных хозяевах и клиническом материале обусловлена тремя причинами: 1) определение видового состава в клеще

или клиническом материале может повлиять на прогноз заболевания и стратегию лечения; 2) анализ видового состава боррелий в переносчиках и резервуарных хозяевах может прояснить экологические особенности отдельных видов; 3) видовая идентификация боррелий необходима для проведения дальнейшего генетического анализа [28].

Целью работы стал литературный обзор видового состава, генетического разнообразия и методов идентификации возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов.

Этиология и эпидемиология иксодовых клещевых боррелиозов

Род *Borrelia* относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*. Один из видов спирохет, входящих в комплекс *B. burgdorferi s.l.*, был впервые обнаружен в начале 1980-х годов у иксодовых клещей, собранных на о. Шелтер (США, штат Нью-Йорк) – известном эндемичном по ИКБ районе. В 1982 году W. Burgdorfer с соавторами предположил, что данный микроорганизм был этиологическим агентом болезни Лайма [47]. В то время считали, что это единственный вид бактерий, вызывающий ИКБ. Разнообразие видового состава комплекса стало очевидным в ходе последующих исследований, выявивших генетическую и экологическую неоднородность боррелий Европы, Азии и Северной Америки. С тех пор название *B. burgdorferi sensu lato* используется для обозначения комплекса видов, тогда как *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi s.s.*) является отдельным видом. В настоящее время видовой комплекс *B. burgdorferi s.l.* включает более 22 подтвержденных геновариантов, десять из которых являются патогенными для человека (табл. 1) [114].

ИКБ на европейском континенте – самая распространенная из всех клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) со средневзвешенной заболеваемостью 22,6 случая на 100 тыс. населения в год. Показатели заболеваемости значительно варьируют в зависимости от анализируемого географического района [112]. С 2018 года нейроборрелиоз Лайма включен в список болезней, контролируемых ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний) [35].

Случаи заболеваний ИКБ регистрируются на обширной территории Евразии и широко распространены в лесной и лесостепной зонах России (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Основное эпидемиологическое значение в качестве переносчиков на территории России имеют клещи *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus*, характеризующиеся наличием широкого круга прокормителей. Это обуславливает существование стойких природных очагов инфекций с циркуляцией возбудителей между клещами и резервуарными хозяевами. Известно, что природные очаги ИКБ приурочены к лесным ландшафтам умеренного климатического пояса и совпадают с ареалом клещевого энцефалита (КЭ) [22].

Антропогенное воздействие человека на леса часто приводит к мозаичному сохранению лесных территорий с развитием подлеска, что создает благоприятные условия для клещей и их прокормителей [62]. Рост числа обращений по поводу присасывания клещей связан с увеличением осваиваемых городскими жителями садово-огородных участков, посещений ими леса и парковых зон с целью отдыха. Клещи могут быть занесены в жилища людей с букетами, свежим сеном, дровами, а также собаками и другими животными [13].

Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70% и более. Из них около 50% клещей могут быть инфицированы одновременно двумя или тремя разными боррелиями [2, 4, 29, 32, 39, 83, 94, 98, 99].

Таблица 1

Видовое разнообразие комплекса *B.burgdorferi* s.l. (по А. Steinbrink, 2022 г.) [113]

Виды боррелий	Штамм	Год определения	Резервуарный хозяин	Предполагаемый переносчик <i>Ixodes</i> spp.	Географическое распространение	Патогенность для человека
<i>B.afzelii</i>	VS461	1993	ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus, I.hexagonus</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.americana</i>	SCW-41	2007	Птицы, ММ	<i>I.minor, I.pacificus</i>	СА	-
<i>B.bavariensis</i>	PBi	2009	ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus,</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.bissettiae</i>	DN-127	1998	ММ	<i>I.spinipalpis, I.pacificus</i>	Европа, СА	Да
<i>B.burgdorferi</i> s.s.	B31	1984	Птицы, ММ, хищники	<i>I.ricinus, I.scapularis, I.pacificus, I.persulcatus</i>	Европа, СА	Да
<i>B.californiensis</i>	CA446	2007	ММ	<i>I.pacificus, I.spinipalpis, I.jellisoni</i>	СА	-
<i>B.carolinensis</i>	SCW-22	2011	ММ	<i>I.minor</i>	СА	-
<i>B.chilensis</i> (p)	BA1 (p)	2014	ММ	<i>I.stilesi</i>	ЮА	Да
<i>B.garinii</i>	20047	1992	Птицы, ММ	<i>I.ricinus, I.persulcatus, I.uriae</i>	Азия, Европа	Да
<i>B.japonica</i>	HO14	1993	ММ	<i>I.ovatus</i>	Азия	Потенциально
<i>B.kurtenbachii</i>	25015	2010	ММ	-	СА	Потенциально
<i>B.lanei</i>	CA28-91	2007	Зайцеобразные	<i>I.spinipalpis, I.pacificus</i>	СА	-
<i>B.lusitaniae</i>	PoTiB2	1997	Ящерицы	<i>I.ricinus</i>	Европа	Да
<i>B.maritima</i>	CA690	2020	-	-	СА	-
<i>B.mayonii</i>	M14-1420	2016	ММ	<i>I.scapularis</i>	СА	Да
<i>B.sinica</i>	CMN3	2001	ММ	<i>I.ovatus</i>	Азия	-
<i>B.spielmanii</i>	ПК-Eq17	2004	ММ	<i>I.ricinus, I.hexagonus</i>	Европа	Да
<i>B.takunii</i>	Hk501	1996	ММ	<i>I.takunus</i>	Азия	-
<i>B.turdi</i>	Ya501	1996	ММ	<i>I.turdus, I.frontalis, I.ricinus</i>	Азия, Европа	-
<i>B.valaisiana</i>	BC116	1997	Птицы	<i>I.ricinus, I.granulatus, I.columnae</i>	Европа, Азия, Япония	Да
<i>B.yangtzensis</i>	CW62	2008	ММ	<i>I.granulatus</i>	Азия	Потенциально

Примечание: ММ – мелкие млекопитающие, СА – Северная Америка, ЮА – Южная Америка.

Состав видов боррелий, переносчиками которых являются *I.persulcatus* и *I.ricinus*, несколько отличается, хотя имеются и виды, общие для указанных переносчиков (*B.afzelii*, *B.garinii*) (рис. 1). В публикациях Н.Б. Горелова и соавт. (2001), Э.И. Коренберга и соавт. (2010) показано, что боррелии могут эффективно поддерживаться в популяциях клещей вида *I.pavlovskyi*. Последние обладают дизъюнктивным ареалом (алтайско-саянская и дальневосточная части) и практически повсеместно встречаются в ареалах обитания *I.persulcatus* [10, 79]. *B.burgdorferi s.l.* часто обнаруживают у клещей видов *Dermacentor reticulatus* и *Haemaphysalis concinna*. Однако, было экспериментально подтверждено, что эти виды клещей не способны передавать возбудителей ИКБ млекопитающим [56, 57].

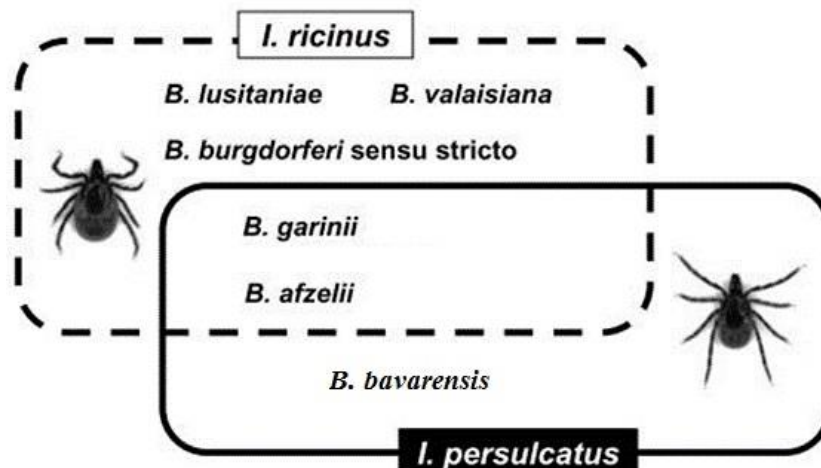


Рис. 1. Виды комплекса *B.burgdorferi s.l.*, переносимые клещами *I.persulcatus* и *I.ricinus* (по Т. Masuzawa, 2004 г.) [91].

Результаты анализа большого количества изолятов боррелий в 1997 г. впервые показали различия в распространении двух подгрупп *B.garinii*: 20047 и NT29. Первый из них распространен в природных очагах Евразии с основными переносчиками *I.persulcatus* и *I.ricinus*, а второй (NT29) – практически только в паразитарных системах с основным переносчиком *I.persulcatus* [78, 94]. В настоящее время эти подгруппы называют евразийской и азиатской, соответственно [23]. В 2009 году G. Margos предложил повысить статуса штамма NT29 до вида и дал название *Borrelia bavariensis sp. nov.* (*B.bavariensis*), так как вид был впервые обнаружен в Баварии (Германия) [90].

В России практически повсеместно распространены и совместно циркулируют в природных очагах спирохеты *B.afzelii* и *B.garinii*. Штаммы были изолированы от иксодовых клещей *I.persulcatus*, *I.ricinus* и *I.trianguliceps*. *B.garinii* встречается у трех видов переносчиков, а также у *I.pavlovskyi*; *B.bavariensis* — только у *I.persulcatus* и *I.trianguliceps* [9, 111, 78]. *I.trianguliceps* не имеет эпидемиологического значения, так как не описано случаев его нападения на людей, но при этом играет роль в поддержании циркуляции возбудителей в природных очагах [7].

Инфицирование человека боррелиями происходит в результате присасывания клеща. В начале питания клещ может передавать боррелии только в случае, если они уже находятся в слюнных железах, т.е. при генерализованной инфекции клеща. Когда возбудители ИКБ находятся лишь в кишечнике клеща, их передача осуществляется во второй фазе питания (после 1-2 дней присасывания) [17]. Поэтому для снижения риска инфицирования человека необходимо удалять клеща в наиболее ранние сроки от момента присасывания.

По мнению А. Kilpatrick (2017), большинство случаев передачи возбудителей ИКБ происходит при присасывании клещей в стадии нимфы. Ввиду небольшого размера нимфы сложнее обнаружить в начале присасывания [76].

Известно, что возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующем втирании в кожу при расчесах. Не исключаются случаи механической передачи боррелий при случайном раздавливании клещей во время их снятия с человека или животного и попадания содержимого кишечника клеща в микротравмы кожи или на конъюнктиву глаз [17].

Клинически ИКБ могут протекать с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца, течение заболевания часто приобретает хронический или латентный характер [26]. Достоверным клиническим признаком ИКБ можно считать мигрирующую эритему – кольцевидное покраснение, развивающееся на коже человека в месте присасывания клеща [25].

На территории Российской Федерации располагается большая часть мирового ареала ИКБ [21, 32]. По данным официальной статистики, ежегодно количество заболевших ИКБ в Российской Федерации колеблется от 7 до 9 тысяч. Такие области РФ, как Ленинградская, Тверская, Ярославская, Костромская, Калининградская, а также Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа характеризуются высоким уровнем заболеваемости ИКБ [14]. При этом большая часть случаев данного заболевания регистрируется на основе эпидемиологического анамнеза (присасыва-

ние клеща) и наличия клинической симптоматики (мигрирующей эритемы) без исследования удаленного клеща.

Диагностика ИКБ затруднена ввиду разнообразия проявлений заболевания. Мигрирующая эритема (МЭ), которая является патогномоничным симптомом, проявляется не во всех случаях. В случае отсутствия МЭ постановка диагноза усложняется. Поэтому необходимо использование доступных и информативных методов лабораторной диагностики этого заболевания [38].

В Российской Федерации практически повсеместно распространены такие виды боррелий, как *B.garinii* и *B.afzelii*. От клещей, собранных на Европейской части нашей страны, также были выделены изоляты *B.valaisiana* и *B.lusitaniae*, а в 2000 году – изолят *B.burgdorferi* s.s. [20, 21, 32, 8]. Показано, что два и более вида боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l. могут находиться в организме одного клеща. Возможна реинфекция человека различными штаммами одного вида боррелий [66].

J. Branda (2021) сообщал, что понимание возможности инфицирования человека разными видами и геновариантами боррелий имеет важное значение для своевременной постановки диагноза и способствует благоприятному прогнозу течения заболевания у пациента. Инфицирование одним штаммом боррелий впоследствии не защищает от инфицирования другим штаммом того же вида. На территориях, где существует большое разнообразие боррелий, для оптимизации серологических методов исследования необходимо использование антигенов боррелий преобладающих геновариантов. Некоторые генотипы *B.burgdorferi* более вирулентны, чем другие. Факторы вирулентности, связанные с генотипом, объясняют широкое разнообразие клинических проявлений и исходов заболевания у пациентов с ИКБ [46].

Видовое разнообразие

В настоящее время выделяют более 36 видов боррелий, которые объединяются в три несистематические группы: 1) группа иксодового клещевого боррелиоза, представители которой вследствие высокого фенотипического и генетического сходства объединены в комплекс *B.burgdorferi* s.l.; 2) группа клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), преимущественно ассоциированная с аргасовыми клещами (*B.duttoni*, *B.parkeri*, *B.turicatae*, *B.hermisii* и др.), но включающая также *B.recurrentis*, переносчиком которой являются вши, и три вида, встречающихся в иксодовых клещах (*B.miyamotoi*, *B.lonestari* и *B.theileri*); 3) недавно описанная группа боррелий, связанная с рептилиями, включающая в себя вид *B.turcica* и ряд неохарактеризованных видов [63].

Боррелии комплекса *B.burgdorferi* s.l. приурочены к лесной зоне северного полушария (рис. 2). Наиболее высокое разнообразие видов отмечено в Европе, где выделены *B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii* и *B.bissettii*. В Северной Америке преобладает *B.burgdorferi* s.s., однако вдоль восточного побережья встречаются также *B.andersonii*, *B.bissettii*, *B.americana*, *B.carolinensis*, и *B.kurtenbachii* [89].

Существуют виды, встречающиеся локально, например, *B.tanukii*, *B.turdi* и *B.japonica* в Японии [64] или *B.lusitaniae* на территории Средиземноморского бассейна. В Европе встречается восемь видов патогенных боррелий, три из которых (*B.garinii*, *B.afzelii*, и *B.bavariensis*) также широко распространены в Азии [94, 117]. Интересно отметить, что *B.burgdorferi* s.s., которая встречается на двух континентах и способна поддерживаться в популяциях по меньшей мере трех переносчиков (*I.ricinus*, *I.scapularis* и *I.pacificus*), не обнаруживается в *I.persulcatus* – основном переносчике *B.afzelii*, *B.garinii* и *B.bavariensis* в таежной зоне Евразии. *B.garinii* имеет самый большой ареал. Этот вид распространен не только по всей лесной зоне Евразии, но также обнаруживается в колониях морских птиц (переносчик – *I.uriae*) в Арктике и на восточном побережье Канады [54, 109].

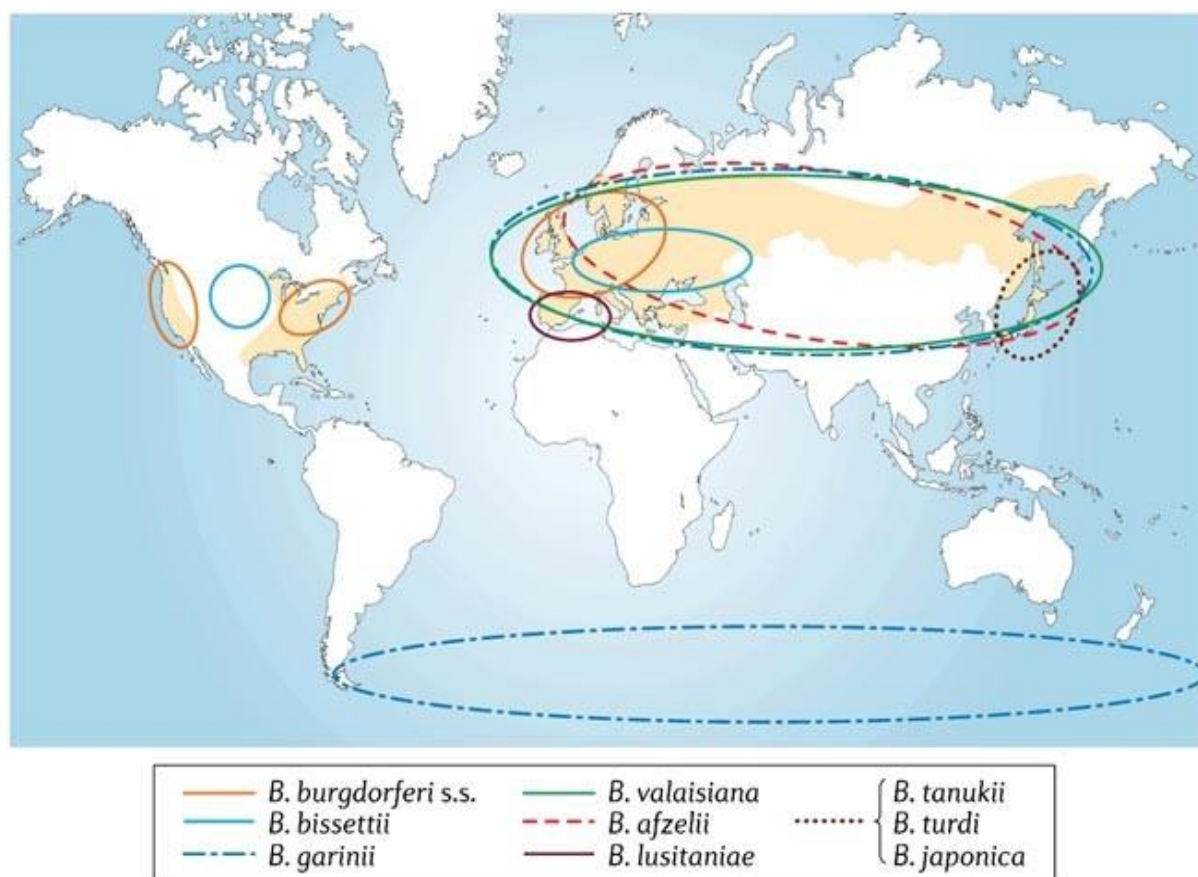
Идентификация первых российских изолятов *B.burgdorferi* s.l., полученных в 1987-1989 гг., была проведена с использованием моноклональных антител [24]. Исследование молекулярно-генетическими методами около 400 изолятов из разных регионов России и сопредельных стран, полученных к 1995-1996 гг., выявило виды *B.garinii* (подгруппы 20047 и NT29), *B.afzelii*, *B.lusitaniae*, *B.valaisiana* и *B.burgdorferi* s.s. [8, 94]. Было показано, что повсеместное распространение и преимущественное эпидемиологическое значение в России имеют *B.garinii* и *B.afzelii*, установлены их основные переносчики и резервуарные хозяева [23].

Было высказано предположение, что генетическое разнообразие комплекса *B.burgdorferi* s.l. обусловлено различием видового состава резервуарных хозяев. Так, циркуляция *B.burgdorferi* s.s. поддерживается, в основном, за счёт позвоночных животных (птицы, грызуны, насекомоядные, хищники), *B.afzelii* - мелких млекопитающих (ММ), *B.garinii* – птиц, *B.bavariensis* - ежей [72, 68, 69].

Методы видовой идентификации боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l.

В последнее десятилетие для определения фенотипической и генетической гетерогенности возбудителей ИКБ и их потенциальной связи с определенными клиническими проявлениями были разработаны и использованы различные методики исследования.

Методы, используемые для идентификации и типирования боррелий, могут быть классифицированы как фенотипические и генетические. Биотипирование, фаготипирование, анализ чувствительности к антибиотикам, которые используются для различных видов бактерий, для боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l. неприменимы из-за крайней привередливости последних.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Рис. 2. Географическое распространение комплекса *B.burgdorferi s.l.* (по К. Kurtenbach, 2006 г.) [82]
Примечание: Бежевый фон указывает на географическое распределение зарегистрированных клинических случаев клещевого боррелиоза

Для типирования комплекса *B.burgdorferi s.l.* ранее использовали электрофорез белка в полиакриламидном геле и анализ профиля жирных кислот, однако выводы, основанные на обеих этих фенотипических характеристиках, не всегда надежны. Поэтому серотипирование представляет собой наиболее часто используемый фенотипический метод [120].

В настоящее время хорошо известны два способа серотипирования комплекса боррелий, основанных на гетерогенности белка наружной поверхности А (*ospA*) и белка наружной поверхности С (*ospC*). *OspA* является одним из основных липопротеинов внешней мембраны *B.burgdorferi* и используется для серологической диагностики. Исходя из различной иммунореактивности *ospA*, было выделено семь серотипов *B.burgdorferi* [123, 122]. Вид *B.garinii* оказался иммунологически крайне неоднородной группой, внутри которой выделили пять серотипов (3-7) [120]. Особый интерес представлял серотип 4, поскольку он часто выделялся из тканей животных и цереброспинальной жидкости больных в Европе и был устойчив к действию системы комплемента сыворотки грызунов. В 2009 году G. Margos было предложено выделить серотип 4 в отдельный вид *B.bavariensis* [89].

Белок *ospC* является преобладающим серореактивным антигеном на ранней стадии инфекции человека, вызванной боррелиями. Сравнение серотипов *ospA* и *ospC* предполагает, что *ospC* гораздо более гетерогенен особенно для штаммов *B.burgdorferi s.s.* и *B.afzelii* [119].

Среди молекулярно-генетических методов для изучения внутривидового и межвидового многообразия боррелий применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот, электрофорез в переменном электрическом поле, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), видоспецифичную ПЦР, секвенирование фрагментов генома, рестрикционный анализ продуктов ПЦР, а также определение нуклеотидных последовательностей ДНК линейной хромосомы и кольцевых плазмид. Выбор метода зависит от многих факторов, таких как цель исследования, наличие необходимого лабораторного оборудования и количества ДНК в пробе [28].

Диагностика методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) подходит для боррелий комплекса *B.burgdorferi s.l.* и основана на особой организации генов рРНК. D. Postic с

соавторами (1994) предложили методику амплификации 5S-23S рПНК межгенного спейсера с последующим разрезанием ампликонов рестриктазами и электрофоретическим разделением образовавшихся фрагментов. Данный метод позволил проводить дифференцировку видов *B.burgdorferi s.s.*, *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.japonica* [95].

S. Rijpkema с соавторами (1995) предложил метод ПЦР-RLB (reverse line blotting, обратный лайн-блоттинг), который также основан на использовании межгенного спейсера 5S-23S рПНК боррелий комплекса *B.burgdorferi s.l.* в качестве мишени для гнездной ПЦР. При этом вид определяется по гибридизации ПЦР-продукта с видоспецифичными олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными на мембране [102]. Данным методом можно дифференцировать *B.burgdorferi s.s.*, *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii*, *B.bissettii*, *B.bavariensis*, а также *B.miyamotoi* [95, 65].

I. Demaerschalck с соавторами (1995) предложил метод классической мультиплексной ПЦР для видовой идентификации *B.burgdorferi s.l.* Он заключается в одновременной амплификации нескольких мишеней с последующей регистрацией результатов путем электрофоретического разделения продуктов. В качестве мишени был выбран ген *ospA*, имеющий различную последовательность у видов *B.burgdorferi s.s.*, *B.garinii*, *B.afzelii*, *B.miyamotoi* [45, 52].

Методом ПЦР-РВ (в реальном времени с последующим анализом кривых плавления ДНК) количество ампликонов регистрируется в каждом цикле с помощью неспецифичных интеркалирующих красителей или последовательностью специфичных зондов. С. Rauter с соавторами (2002) в качестве мишени использовали фрагмент гена *ospA*, поскольку варибельные участки в его составе позволяют дифференцировать виды *B.burgdorferi s.s.*, *B.garinii* и *B.afzelii* [99].

В 2006 году D. Portnoi с соавторами предложили методику, позволяющую провести идентификацию шести видов: *B.burgdorferi s.s.*, *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae* и *B.spielmanii* с мишенью гена *hbb* (кодирует белок из семейства гистоно-подобных белков) [92]. После выделения *B.bavariensis* в отдельный вид было показано, что данная методика может быть использована и для детекции этого вида [105].

Методы, основанные на анализе только одного гена, позволяют получить ограниченную информацию и не всегда пригодны для филогенетических исследований. Кроме этого, результаты анализа разных генов, выбранных для исследования разными лабораториями по тем или иным причинам, с трудом поддаются сопоставлению и стандартизации [109]. При невозможности получения полногеномных последовательностей решением проблемы может стать использование методики мультилокусного сиквенса-типирования (МЛСТ) [117]. Впервые она была предложена M. Maiden с соавторами (1998) для изучения генетической структуры менингококковой инфекции [84]. МЛСТ основывается на анализе ограниченного числа фрагментов бактериальных генов длиной примерно 450-500 п.н., предпочтительно «нейтральных», не кодирующих известные факторы вирулентности или патогенности, но являющихся маркерами филогенетического родства [71].

Помимо МЛСТ применяется метод мультилокусного спейсер-анализа (или спейсер-типирования, МЛСА), использующий последовательности варибельных межгенных спейсеров. Данный метод был предложен H. Elbir с соавторами (2021) и разработан для африканских видов боррелий группы КВЛ *B.crocidurae*, *B.duttoni* и *B.recurens* [60]. Основным преимуществом метода является анализ последовательностей межгенных спейсеров, не подверженных давлению отбора, а значит накапливающим мутации с более высокой скоростью [53]. Применение МЛСА оправдано в случае, если требуется выделить генетически различные группы среди родственных штаммов, а также в случае низкой варибельности изучаемых возбудителей и, вследствие этого, непригодности стандартного подхода МЛСТ [28].

Клинические проявления ИКБ

Известно, что в очагах циркулируют разные виды и геноварианты боррелий, часто регистрируются случаи микст-инфицирования переносчиков и резервуарных хозяев [93]. Это стимулировало развитие представления о том, что термины «болезнь Лайма» («Lyme disease») и «Лайм-боррелиоз» («Lyme borreliosis») относятся к целой группе этиологически самостоятельных заболеваний [23].

Характерные для ИКБ полиморфность клинической картины, сходность симптоматики с рядом других заболеваний, одновременное поражение нескольких органов и частая латентная персистенция возбудителя в организме могут приводить к ошибкам в диагностике заболевания, поздней постановке диагноза, несвоевременной медицинской помощи и, как следствие, к серьезным социально-экономическим потерям, связанным с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией пациентов [12, 114, 15].

Внутри комплекса *B.burgdorferi s.l.* выделяют по меньшей мере 22 вида, 10 из них (*B.afzelii*, *B.bavariensis*, *B.bissettii*, *B.burgdorferi s.s.*, *B.garinii*, *B.kurtenbachii*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii*, *B.valaisiana* и *B.chilensis*) являются патогенными для человека. Каждый из патогенных видов тропен к определенным системам органов, хотя при этом может вызывать поражения любой локализации [5].

Для возбудителей ИКБ характерно медленное распространение инфекции, способность к длительной персистенции в организме, полисистемность поражений, стадийность инфекционного процесса, нестерильный характер иммунитета [88]. После размножения возбудителя в области присасыва-

вания клеща происходит диссеминация в лимфатические узлы, внутренние органы, суставы, центральную нервную систему (ЦНС) [34, 113].

Генотипические особенности боррелий находят отражение в характере органных поражений, что обуславливает многообразие клинической картины в зависимости от этиологии заболевания (табл. 2). При поражении *B.burgdorferi* s.s. чаще всего поражаются суставы. Возбудитель заболевания *B.afzelii* вызывает первичные кожные проявления, включая МЭ и хронический атрофический акродерматит (ХААД). Для *B.garinii* основной мишенью в организме является нервная система (менингит и воспалительные поражения периферической нервной системы). В 2016 году С. Соiran и S. Jahfar выявили участие *B.bavariensis* в проявлении нейроборрелиоза. [48, 72].

Н.В. Скрипченко с соавторами (2015) считал, что неоднородность органных поражений при остром или хроническом течении ИКБ может быть обусловлена непостоянством факторов воспаления. Боррелии, испытывая на себе прессинг со стороны различных факторов резистентности организма, образуют мембранные выпячивания, которые содержат липопротеины (*ospA*, *ospB*, *ospC*), являющиеся мощными индукторами воспалительных реакций, что особенно характерно для *ospA* [37].

Таблица 2

Виды боррелий комплекса *B.burgdorferi* s.l., их эколого-патогенные характеристики и географическое распространение (по G. Wang, 1999 г.) [120]

Возбудитель заболевания	Вид переносчика	Животное-прокормитель	Клинические проявления ¹	Географическое расположение
<i>B.burgdorferi</i> s.s.	<i>I.scapularis</i>	Птицы, млекопитающие	Артрит , МЭ, кардит, нейроборрелиоз	США
	<i>I.pacificus</i>			Европа
	<i>I.ricinus</i>			Азия
	<i>I.persulatus</i>			
<i>B.garinii</i>	<i>I.ricinus</i>	Птицы, мм	Нейроборрелиоз , МЭ, артрит,	Европа
	<i>I.persulatus</i>			Азия
<i>B.afzelii</i>	<i>I.ricinus</i>	Мм	МЭ, ХААД , артрит, нейроборрелиоз,	Европа
	<i>I.persulatus</i>			Азия
<i>B.japonica</i>	<i>I.ovatus</i>	Мм	Нет данных	Япония
<i>B.valaisiana</i>	<i>I.ricinus</i>	Птицы	Нет данных	Европа
	<i>I.granulatus</i>			Азия
	<i>I.columnae</i>			Япония
<i>B.lusitaniae</i>	<i>I.ricinus</i>	Неизвестно	Нет данных	Центральная Европа
<i>B.andersonii</i>	<i>I.dentatus</i>	Кролик	Нет данных	США
<i>B.bissettii</i> sp. nov.	<i>I.pacificus</i>	Грызуны, птицы	Нет данных	США
	<i>I.neotomae</i>			
	<i>I.scapularis</i>		МЭ, лимфоцитомы	Словения
	<i>I.ricinus</i>			
<i>B.takunii</i>	<i>I.takunus</i>	Мм	Нет данных	Япония
<i>B.turdi</i>	<i>I.turdus</i>	Мм	Нет данных	Япония

Примечание: ¹Клинические синдромы, связанные с отдельными видами комплекса *B.burgdorferi* s.l., выделены жирным шрифтом; МЭ – мигрирующая эритема, ХААД – хронический атрофический акродерматит; Мм – мелкие млекопитающие

Поверхностный липопротеин А использовался в качестве основы для разработки вакцины LYMErix (SmithKlineBeecham, США) для профилактики ИКБ. Вакцина поступила в продажу и была доступна на рынке с 1998 по 2002 годы, после чего была снята с производства из-за низкой иммуногенности и большого количества побочных эффектов [49, 61, 107]. Сложности в создании вакцины связаны с изначальной неоднородностью боррелий и с различными молекулярными механизмами, позволяющими им уходить от иммунного ответа [84, 60]. Эффективной вакцины против ИКБ до сих пор не существует, однако в последние годы появились новые разработки в области создания вакцины для иммунизации человека [49, 107].

В настоящее время многие исследователи высказывают предположение о том, что патогенность штаммов боррелий неодинакова и внутри вида. Анализ аллелей гена *ospC* и 16S-23S межгенного спейсера *B.burgdorferi* s.s. показал, что некоторые группы аллелей могут обуславливать повышенную инвазивность штаммов и их способность вызывать диссеминированную инфекцию в организме человека [55, 75, 108, 116, 125, 126]. Данные МЛСТ, полученные в 2013 г., также позволили вы-

явить филогенетические линии *B.burgdorferi* s.s., отличающиеся по своей патогенности для человека [67]. При этом было отмечено, что данный метод является предпочтительным для предсказания возможности развития локальной или системной инфекции. Однако, для видов *B.afzelii*, *B.bavariensis* и *B.garinii* такие исследования не были проведены [28].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость видовой идентификации возбудителей ИКБ у заболевших. Зависимость клинических проявлений заболевания от вида возбудителя ИКБ показана многими исследователями. Дифференциация возбудителей на этапе лабораторного подтверждения диагноза необходима для прогнозирования течения заболевания и назначения адекватной терапии.

Несмотря на множество методов определения видовой принадлежности боррелий, на практике основными методами лабораторного подтверждения диагноза ИКБ являются иммуноферментный анализ и ПЦР в режиме реального времени, которые не являются видоспецифичными. Это обусловлено материально-техническими возможностями учреждений здравоохранения и отсутствием зарегистрированных диагностических систем для видовой идентификации возбудителей ИКБ. Поэтому в настоящее время их разработка должна стать приоритетным направлением исследований.

Литература

1. Антыкова Л.П., Коренберг Э.И., Сергеева М.Я. и др. Эпидемиология болезни Лайма в Санкт-Петербурге // Проблемы клещевых боррелиозов. - М: Медицина, 1993. - С. 112-121.
2. Арумова Е.А., Воронцова Т.В. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России // Дезинфекционное дело. - 2000. - Т. 2. - С. 45-47.
3. Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Попова С.П. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) // Земский врач. - 2013. - № 3. - С. 32 – 35.
4. Бессолицына Е.А., Волков С.А., Бердинских И.С. и др. Анализ зараженности бактериями рода *Borrelia* клещей, собранных на территории Кировской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. - Т. 15, № 3. - С. 1088-1091.
5. Бисенбай А.О., Жигайлов А.В., Перфильева Ю.В. и др. Эпидемиология и молекулярно-генетическая характеристика возбудителей Лайм-боррелиоза, циркулирующих в популяции клещей на территории Алматинской области Республики Казахстан // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2020. - Т. 97, № 6. - С. 535-545.
6. Генетическая структура популяций боррелий на территории России: отчет о НИР (заключит.) // Урал. фед. ун-т.; рук. Ковалев С.Ю., исполн. Мухачева Т.А. - Екатеринбург, 2013. - 16 с.
7. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. и др. Изоляция боррелий от клеща *Ixodes trianguliceps* (Ixodidae) и возможное значение этого вида в эпизоотологии иксодовых клещевых боррелиозов // Паразитология. - 1996. - Т. 30, № 1. - С. 13-18.
8. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Постик Д. и др. Первая изоляция *Borrelia burgdorferi* sensu stricto в России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2001. - № 4. - С. 10- 12.
9. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Фадеева И.А. и др. Генетическая характеристика патогенных для человека боррелий, изолированных от клещей *Ixodes trianguliceps* Bir. и *Ixodes pavlovskyi* Rom. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2005. - № 2. - С. 9-12.
10. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Филиппова Н.А., Постик Д. Первая изоляция патогенных для человека боррелий от клещей *Ixodes pavlovskyi* Rom. // ДАН. - 2001. - Т. 378, № 4. - С. 558-559.
11. Довнар-Запольская О.Н., Манкевич Р.Н. Клещевой боррелиоз у детей. - Минск: БГМУ, 2017. - 72 с.
12. Егембердиева Р.А., Токсанбаева К.Н., Дуйсенова А.К., Ермуханова Н.Т. Клинические проявления хронических форм клещевого боррелиоза в Восточно-Казахстанской области // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2013. - № 2. - С. 89-92.
13. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра: Библиотека инфекционной патологии. - Хабаровск, 2013. - № 36. - 248 с.
14. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Часть 2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2001–2002 гг.- М.: ФЦ ГСЭН, 2003. - 167 с.
15. Карпов И.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А., Щерба В.В. и др. Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии. // Клиническая инфектология и паразитология. - 2015. - № 3. - С. 64-80.
16. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью лайма. - ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. - 74 с.
17. Клинические рекомендации Болезнь Лайма. - Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» (ННОИ), 2019. - 50 с.
18. Козлова И.В., Дорошенко Е.К., Лисак О.В. и др. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - №2. - С. 75-82.

19. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / под ред. А.Л. Гинцбурга. – Москва, 2013. – 463 с.
20. Коренберг Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России: Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы». – Ижевск. – 2002. – С. 165–172.
21. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – №3. – С.14-18.
22. Коренберг Э.И. Таксономия, филогенетические связи и области формообразования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клещами // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, №4. – С. 389-406.
23. Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России // Бюллетень сибирской медицины (приложение 1). – 2006. – С. 87-92.
24. Крючечников В.Н., Коренберг Э.И., Щербаков С.В. Идентификация боррелий, изолированных в СССР от клещей *Ixodes persulcatus* Schulze // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – № 12. – С. 41-44.
25. Лесняк О.М., Беликов Е.С. О классификации Лайм-боррелиоза (Лаймской болезни) // Терапевтический архив. – 1995. – № 11. – С. 49-51.
26. Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Антонов В.С. и др. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: Рекомендации для врачей. – Санкт-Петербург, 2000. – 78 с.
27. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). - СПб: «Издательство Фолиант», 2000. – 160 с.
28. Мухачева Т.А. Молекулярно-генетическая характеристика возбудителей иксодового клещевого боррелиоза в природных очагах на территории России: Дис. ... канд. биол. наук. – Екатеринбург, Урал. фед. ун-т. – 2015. – 121 с.
29. Нефедова В.В., Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И. Изоляция возбудителя иксодового клещевого боррелиоза из крови больных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – №. 1. – С. 63-66.
30. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
31. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году»: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
32. Природная очаговость болезней: Исследования института Гамалея РАМН / Под ред. проф. Э.Н. Коренберга. – М.: Русаки, 2003. – С. 99–121.
33. Рудакова С.А., Матущенко Е.В., Якименко В.В. и др. Изучение возможной трансвариальной и трансфазовой передачи боррелий клещами *Dermacentor reticulatus* (Ixodidae) // Паразитология. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 427-432.
34. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Блох А.И. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010 – 2020 гг. и прогноз на 2021 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №2. – С. 52-61.
35. Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Блох А.И. и др. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019 г. в сравнении с периодом 2002-2018 гг. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С.131-138
36. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. и др. Генотипное разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – №4. – С. 92-96.
37. Скрипченко Н. В., Усков А. Н., Иванова М. В., Вильниц А. А. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью лайма. - СПб: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. – 74 с.
38. Соловей Н.В. Лайм-боррелиоз: Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2015. – 31 с.
39. Фоменко Н.В., Романова Е.В., Караваева Ю.Ю. и др. Разнообразие *Borrelia burgdorferi sensu lato* в природных очагах Новосибирской области // Бюллетень сибирской медицины (приложение 1). – 2006. – С. 93-98.
40. Хаммадов Н.И., Хамидуллина А.И. Подбор генетических маркеров для выявления ДНК патогенных боррелий // Проблемы особо опасных инфекций. – 2022. – № 2. – С. 134-141.
41. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 91-93.

42. Adeolu M., Gupta R.S. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex) // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2014. – Vol. 105. – P. 1049-1072.
43. Barbour A. *Borreliaceae* // *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. – 2018. – Vol. 1. – P. 1-22.
44. Bobe J.R., Jutras B.L., Horn E.J. et al. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 2296-2358.
45. Borgoyakov V.Yu, Fomenko N.V., Panov V.V., Chikova E.D. Infestation of Taiga Ticks with *Borrelia* in the Territory of Novosibirsk Scientific Center (Siberian Branch, Russian Academy of Sciences) // *Entomological Review*. – 2011. – Vol. 91, № 3. – P. 396–404.
46. Branda J.A., Steere A.C. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis // *Clin Microbiol Rev*. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P.369-385.
47. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F. et al. Lyme Disease – a Tick-Borne Spirochetosis? // *Science*. – 1982. – Vol. 216, № 4552. – P. 1317-1319.
48. Coipan E.C., Jahfari S., Fonville M. et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multi-locus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis // *Infect. Genet. Evol.* – 2016. – № 42. – P.66–76.
49. Comstedt P., Hanner M., Schuler W. et al. Design and development of a novel vaccine for protection against Lyme borreliosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1-12.
50. Crowder C.D., Matthews H.E., Schutzer S. et al. Genotypic variation and mixtures of Lyme *Borrelia* in *Ixodes* ticks from North America and Europe// *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P.645-670.
51. Cutler S.J. Relapsing fever borreliae: a global review // *Clim Lab Med*. – 2015. – Vol. 35. – P. 847-865.
52. Demaerschalck I., Messaoud A. Ben, Kesel M. De et al. Simultaneous presence of different *Borrelia burgdorferi* genospecies in biological fluids of Lyme disease patients // *J Clin Microbiol*. – 1995. – Vol. 33, № 3. – P. 602-608.
53. Drancourt M., Roux V., Dang L.V. et al. Genotyping, *Orientalis*-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 1585-1592.
54. Duneau D., Boulonier T., Gomez-Diaz E. et al. Prevalence and diversity of Lyme borreliosis bacteria in marine birds // *Infect Genet Evol*. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 352-359.
55. Earnhart, C.G., Buckles E.L., Dumler J.S., Marconi R.T. Demonstration of *OspC* type diversity in invasive human lyme disease isolates and identification of previously uncharacterized epitopes that define the specificity of the *OspC* murine antibody response // *Infect Immun*. – 2005. – Vol. 73, № 12. – P. 7869-7877.
56. Eisen L., Lane RS. Vectors of *Borrelia burgdorferi* sensu lato // *Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control*. – Oxon, UK: CABI Publishing. – 2002. – P. 91-115.
57. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochetes: a review // *Ticks Tick Borne Dis*. – 2020. – Vol. 11, №3. – P. 1877-1959.
58. Eisen L., Dolan MC. Evidence for personal protective measures to reduce human contact with blacklegged ticks and for environmentally based control methods to suppress host-seeking blacklegged ticks and reduce infection with Lyme disease spirochetes in tick vectors and rodent reservoirs // *J. Med. Entomol*. – 2016. – Vol. 53. – P. 1063–1092.
59. Eisen L., Eisen RJ. Critical evaluation of the linkage between tick-based risk measures and the occurrence of Lyme disease cases // *J. Med. Entomol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1230–1235.
60. Elbir H., Gimenez G., Sokhna C. et al. Multispacer sequence typing relapsing fever *Borrelia* in Africa // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 760-779.
61. Feil E.J., Li B.C., Aanensen D.M., Hanage W.P. et al. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data // *Journal of Bacteriology*. – 2004. – Vol. 186, № 5. – P. 1518-1530.
62. Fish D., Des Vignes F., Schwartz I. et al. International Scientific Conference «Tick-borne Viral, ricketts and bacteriological infections» // 2-nd: Abstract Book. – Irkutsk. – 1996. – P. 65-57
63. Franke J., Hildebrandt A., Dorn W. Exploring gaps in our knowledge on Lyme borreliosis spirochaetes-updates on complex heterogeneity, ecology, and pathogenicity // *Ticks Tick Borne Dis*. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 11-25.
64. Fukunaga M., Hamase A., Okada K., Nakao M. *Borrelia tanukii* sp. nov. and *Borrelia turdae* sp. nov. found from ixodid ticks in Japan: rapid species identification by 16S rRNA gene-targeted PCR analysis // *Microbiol Immunol*. – 1996. – Vol. 40, № 11. – P. 877-881.
65. Gern L., Douet V., Lopez Z. et al. Diversity of *Borrelia* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in a Lyme borreliosis endemic area in Switzerland identified by using new probes for reverse line blotting // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 23-29.

66. Golde W.T., Robinson-Dunn B., Stobierski M.G. et al. Culture-confirmed reinfection of a person with different strains of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36, №4. – P. 1015–1019.
67. Hanincova K., Mukherjee P., Ogden N.H. et al. Multilocus sequence typing of *Borrelia burgdorferi* suggests existence of lineages with differential pathogenic properties in humans // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1126–1143.
68. Hanincova K., Schäfer S., Etti S. et al. Association of *Borrelia afzelii* with rodents in Europe // Parasitology. – 2003. – Vol. 126. – P. 11–20.
69. Hanincova K., Taragelova V., Koci J. et al. Association of *Borrelia garinii* and *B. valaisiana* with songbirds in Slovakia // Applied and Environmental Microbiology. – 2003. – Vol. 69. – P. 2825–2830.
70. Huegli D., Hu C.M., Humair P.F. et al. Apodemus species mice are reservoir hosts of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 in Switzerland // J Clin Microbiol. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4735–4737.
71. Ivanova L.B., Tomova A., González-Acuña D. et al. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere // Environ. Microbiol. – 2014. – Vol. 16, №4. – P. 1069–1080.
72. Jahfari S., Krawczyk A., Coipan E. C. et al. Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis // Infection, Genetics and Evolution. – 2017. – Vol. 49. – P. 48–54.
73. Johnson R. C., Schmid G. P., Hyde F. W. et al. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiological agent of Lyme disease // Int J Syst Bacteriol. – 1984. – Vol. 34. – P. 496–497.
74. Jones K.L., Glickstein L.J., Damle N. et al. *Borrelia burgdorferi* genetic markers and disseminated disease in patients with early Lyme disease // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4407–4413.
75. Kilpatrick A.M., Dobson A.D.M., Levi T. et al. Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2017. – Vol. 372, № 1722. – P. 2016–2117.
76. Korenberg E.I. The problem of Lyme disease in Russia // Problems of Tick-Borne Borrelioses. – Moscow. – 1993. – P. 22–30.
77. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevsky Yu.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia // Lyme Borreliosis Epidemiology and Control. Oxford. – 2002. – P. 175–200.
78. Korenberg E.I., Nefedova V.V., Romanenko V.N., Gorelova N.B. The tick *Ixodes pavlovskyi* as a host of spirochetes pathogenic for humans and its possible role in the epizootiology and epidemiology of borrelioses // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 453–458.
79. Kurtenbach K., De Michelis S., Etti S. et al. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato* – the key role of host complement // Trends Microbiol. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 74–79.
80. Kurtenbach K., De Michelis S., Sewell H.-S. et al. The key roles of selection and migration in the ecology of Lyme borreliosis // International journal of medical microbiology. – 2002. – Vol. 291. – P. 152–154.
81. Kurtenbach K., Hanincova K., Tsao J. I. et al. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis // Nature Reviews Microbiology. – 2006. – Vol. 4. – P. 660–669.
82. Lesnyak O., Laikovskaya E., Kufko I. et al. Clinical Features of Lyme Borreliosis in the Middle Urals and Distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* Species in Local *Ixodes persulcatus* Ticks // Zentralblatt für Bakteriologie. – 1998. – Vol. 288, №1. – P. 111–119.
83. Liang F.T., Jacobs M.B., Bowers L.C. et al. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis // J Exp Med. – 2002. – Vol. 195, № 4. – P. 415–422.
84. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1998. – Vol. 95, № 6. – P. 3140–3145.
85. Marconi R.T., Hohenberger S., Jauris-Heipke S. et al. Genetic analysis of *Borrelia garinii* OspA serotype 4 strains associated with neuroborreliosis: evidence for extensive genetic homogeneity // J Clin Microbiol. – 1999. – Vol. 37, № 12. – P. 3965–3970.
86. Margos G., Gatewood A.G., Aanensen D.M. et al. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggests a European origin of *Borrelia burgdorferi* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2008. – Vol. 105. – P. 8730–8735.
87. Margos G., Lane R.S., Fedorova N. et al. *Borrelia bissettiae* sp. nov. and *Borrelia californiensis* sp. nov. prevail in diverse enzootic transmission cycles // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2016. – Vol. 66, №3. – P. 1447–1452.
88. Margos G., Vollmer S.A., Ogden N.H., Fish D. Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* // Infect Genet Evol. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 1545–1563.
89. Margos G., Vollmer S.A., Cornet M. et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes // Appl Environ Microbiol. – 2009. – Vol. 75, № 16. – P. 5410–5416.
90. Masuzawa T. Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi sensu lato* in East Asia // Jpn J Infect Dis. – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 229–235.

91. Mukhacheva T.A., Kovalev S.Y. *Borrelia* spirochetes in Russia: Genospecies differentiation by real-time PCR // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2014. – Vol.5. – P. 722-726.
92. Portnoi D., Sertour N., Ferquel E. et al. A single-run, real-time PCR for detection and identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species, based on the hbb gene sequence // *FEMS Microbiol Lett.* – 2006. –Vol. 259, № 1. – P. 35-40.
93. Postic D., Korenberg E., Gorelova N., et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates // *Res Microbiol.* – 1997. –Vol. 148, № 8. – P. 691-702.
94. Postic D., Assous M.V., Grimont P.A. et al. Diversity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato evidenced by restriction fragment length polymorphism of rrf (5S)-rrl (23S) intergenic spacer amplicons // *Int J Syst Bacteriol.* – 1994. –Vol. 44, № 4. – P. 743-752.
95. Poupon M.A., Lommano E., Humair P.F. et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks collected from migratory birds in Switzerland // *Applied and environmental microbiology*. – 2006. –Vol. 72, № 1. – P. 976-979.
96. Pritt B.S., Respicio-Kingry L.B., Sloan L.M. et al. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2016. – Vol. 66, № 11. – P. 4878–4880.
97. Rar V.A., Fomenko N.V., Dobrotvorskyy A.K. et al. Tickborne pathogen detection, Western Siberia, Russia // *Emerg Infect Dis.* – 2005. –Vol. 11, № 11. — P. 1708-1715.
98. Rauter C., Hartung T. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis // *Appl Environ Microbiol.* – 2005. –Vol. 71, № 11. – P. 7203-7216.
99. Rauter C., Oehme R., Diterich I. et al. Distribution of clinically relevant *Borrelia* genospecies in ticks assessed by a novel, single-run, real-time PCR // *J Clin Microbiol.* – 2002. –Vol. 40, № 1. – P. 36-43.
100. Richter D., Debski A., Hubalek Z. et al. Absence of Lyme disease spirochetes in larval *ixodes ricinus* ticks // *Vector-Borne Zoonotic Dis.* – 2012. – Vol. 12. - P. 21–27.
101. Richter D., Postic D., Sertour N. et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2006. – Vol. 56, № 4. – P. 873–881.
102. Rijpkema S.G., Molkenboer M.J., Schouls L.M. et al. Simultaneous detection and genotyping of three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Dutch *Ixodes ricinus* ticks by characterization of the amplified intergenic spacer region between 5S and 23S rRNA genes // *J Clin Microbiol.* – 1995. –Vol. 33, № 12. – P. 3091-3095.
103. Rollend L, Fish D, Childs JE. Transovarial transmission of *Borrelia* spirochetes by *Ixodes scapularis*: a summary of the literature and recent observations // *Ticks and Tick-Borne Diseases*. – 2013. – Vol. 4. – P. 46–51.
104. Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L. et al. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2011. – Vol. 2, №3. – P.123–128.
105. Scholz H.C., Margos G., Derschum H. et al. High prevalence of genetically diverse *Borrelia bavariensis*- like strains in *Ixodes persulcatus* from Selenge Aimag, // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2013. –Vol. 4, № 2. – P. 89-92.
106. Schuijt, T.J., Hovius J.W., Van der Poll T. et al. Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the // *Trends Parasitol.* – 2011. –Vol. 27, №1. – P. 40-47.
107. Seinost G., Dykhuizen D.E., Dattwyler R.J., Golde W.T. et al. Four clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans // *Infect Immun.* – 1999. –Vol. 67, № 7. – P. 3518-3524.
108. Smith R.P.Jr., Muzaffar S.B., Lavers J. et al. *Borrelia garinii* in seabird ticks (*Ixodes uriae*), Atlantic Coast, North America // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 12. – P. 1909-1912.
109. Spratt B.G. Multilocus sequence typing: molecular typing of bacterial pathogens in an era of rapid DNA sequencing and the internet // *Curr Opin Microbiol.* – 1999. –Vol. 2, № 3. – P. 312-316.
110. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology // *International Journal of Systematic Bacteriology.* – 1994. –Vol. 44, № 4. – P. 846-849.
111. Stanek G., Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. –Vol.17, №4. – P. 487-493.
112. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis // *Lancet.* – 2012. –Vol.379, № 9814. – P. 461-473.
113. Steinbrink A., Brugger K., Margos G. et al. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe // *Parasitol Res.* – 2022. – Vol.121, №3. – P. 781-803.
114. Strle F., Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis // *Curr. Probl. Dermatology.* – 2009. – Vol. 37. – P. 51–110.
115. Strle K., Jones K.L., Drouin E.E. et al. *Borrelia burgdorferi* RST1 (OspC type A) genotype is associated with greater inflammation and more severe Lyme disease // *Am J Pathol.* – 2011. –Vol. 178, № 6. – P. 2726-2739.

116. Takano A., Nakao M., Masuzawa T. et al. Multilocus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human-pathogenic *Borrelia garinii* in Japan // J Clin Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 2035-2039.
117. Urwin R., Maiden M.C.J. Multilocus sequence typing: a tool for global epidemiology // Trends Microbiol. – 2003. – Vol. 11. – P. 479-487.
118. Wang G., Liveris D., Mukherjee P. et al. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* // Curr. Protoc. Microbiol. – 2014. – Vol.34. – P. 1-31.
119. Wang G., van Dam A. P., Schwartz I. et al. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* Ssensu Lato: Taxonomic, Epidemiological, and Clinical Implications // Clinical Microbiology Reviews. – 1999. – Vol. 12, №4. – P. 633-653.
120. Will G., Jauris-Heipke S., Schwab E. et al. Sequence analysis of *ospA* genes shows homogeneity within *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* strains but reveals major subgroups within the *Borrelia garinii* species // Med Microbiol Immunol. – 1995. – Vol. 184, № 2. – P. 73-80.
121. Wilske B., Busch U., Fingerle V. et al. Immunological and molecular variability of *OspA* and *OspC*. Implications for *Borrelia* vaccine development // Infection. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 208-212.
122. Wilske B., Preac-Mursic V., Gobel U.B. et al. An *OspA* serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and *OspA* sequence analysis // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol. 31, №2. – P. 340-350.
123. Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. et al. Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi* // Ann N Y Acad Sci. – 1988. – Vol. 539. – P. 126-143.
124. Wormser G.P., Liveris D., Nowakowski J., Nadelman R.B. et al. Association of specific subtypes of *Borrelia burgdorferi* with hematogenous dissemination in early Lyme disease // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 180, №3. – P. 720-725.
125. Wormser G.P., Brisson D., Liveris D. et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease // J Infect Dis. – 2008. – Vol. 198, № 9. – P. 1358-1364.
126. Zhang J.R., Hardham J.M., Barbour A.G., Norris S.J. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes // Cell. – 1997. – Vol. 89, № 2. – P. 275-285.

Сведения об ответственном авторе:

Белкина Надежда Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, e-mail: hniiem-poi.labke@bk.ru