

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID532724>

Особенности иммунного ответа в ранний период иксодовых клещевых боррелиозов

К.В. Самойлов, Д.П. Коваль, Е.Н. Ильинских, Е.Н. Филатова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Иксодовые клещевые боррелиозы — группа трансмиссивных инфекционных заболеваний, сходных по этиологии, но многообразных по клиническим проявлениям. Развитие симптомов болезни Лайма обусловлено не только деятельностью самого возбудителя, но и результатом его взаимодействия с иммунной системой макроорганизма. Первая линия защиты, представленная разнообразными клеточными и гуморальными компонентами врождённого иммунитета, вовлекается в иммунный ответ наиболее быстро, и именно она стремится ограничить диссеминацию возбудителя из начального очага инфекции. Однако широкий спектр защитных поверхностных протеинов боррелий и ряд других структур, направленных на уклонение от иммунных механизмов, препятствуют уничтожению возбудителя. Не последнее место в этом динамичном процессе занимают сами иксодовые клещи, так как секрет их слюнных желёз обладает ингибирующим эффектом в отношении ряда клеток и системы комплемента. Параллельно с врождённым иммунитетом происходит активация факторов адаптивного иммунного ответа, который выполняет роль второй линии обороны. Синтез специфических антител в ранний период заболевания имеет свои неоднозначные особенности, однако это не исключает их важности в борьбе с боррелиозной инфекцией. На сегодняшний день менее изученными остаются вопросы взаимодействия с дендритными клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Исследование всех аспектов, в том числе малоизученных, крайне важно как для практического здравоохранения, так и для фундаментальной медицины.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы; болезнь Лайма; врождённый иммунный ответ; адаптивный иммунный ответ; иммунитет.

Как цитировать

Самойлов К.В., Коваль Д.П., Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н. Особенности иммунного ответа в ранний период иксодовых клещевых боррелиозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 5. С. 319–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID532724>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID532724>

Features of the immune response in early period of ixodid tick-borne borreliosis

Kirill V. Samoylov, Daniil P. Koval, Ekaterina N. Ilyinskikh, Evgenia N. Filatova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Lyme borreliosis is a group of transmissible infectious diseases that share a similar etiology but vary widely in clinical manifestations. The development of Lyme disease symptoms is not only due to the activity of the pathogen itself, but also to the result of its interaction with immune system of macroorganism. The first line of defense, represented by a variety of cellular and humoral components of innate immunity, is most rapidly involved in immune response to limit the dissemination of the causative agent from the initial site of infection. However, a wide range of protective surface proteins of *Borrelia* and other structures designed to avoid immune mechanisms prevent the destruction of the pathogen. Not the last place in this dynamic process is occupied by ixodid ticks themselves since the secretions of their salivary glands inhibit a number of cells and the complement system. In parallel with innate immunity, adaptive immune response factors are activated, serving as a second line of defense. The synthesis of specific antibodies during the early stages of Lyme disease has its own ambiguous features, but this does not exclude their importance in the fight against borreliosis infection. To date, the interaction issues with dendritic cells and cytotoxic T-lymphocytes remain less studied. Research of all aspects, including less studied ones, is extremely important for both practical healthcare and fundamental medicine.

Keywords: ixodid tick-borne borreliosis; Lyme disease; innate immune response; adaptive immune response; immunity.

To cite this article

Samoylov KV, Koval DP, Ilyinskikh EN, Filatova EN. Features of the immune response in early period of ixodid tick-borne borreliosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(5):319–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID532724>

Received: 08.07.2023

Accepted: 01.08.2023

Published: 11.10.2023

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ, болезнь Лайма) представляют собой группу природно-очаговых трансмиссивных инфекций с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и склонностью к хроническому течению. Классическим этиологическим фактором боррелиоза выступают представители генокомплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*), из которых наиболее распространены *Borrelia sensu stricto*, *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii* [1]. С последними двумя геновидами связано подавляющее большинство всех случаев ИКБ на территории Европы и Азии (включая субъекты Российской Федерации) в настоящий момент [2, 3]. Передача боррелий реализуется посредством укуса клещей рода *Ixodes*: в европейской части это *Ixodes ricinus*, а на территории Азии — *Ixodes persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi* [3, 4].

Как уже было сказано выше, клиническая картина боррелиоза крайне разнообразна. Главное проявление острого периода ИКБ — мигрирующая кольцевидная эритема, которая при современном течении болезни Лайма может регистрироваться менее чем в половине всех случаев, что сильно сказывается на своевременной верификации диагноза [5]. Однако стоит учитывать, что даже в ранний период безэритемной формы ИКБ возможна быстрая диссеминация возбудителя

с развитием органных патологий по типу Лайм-кардита, нейроборрелиоза (серозный менингит, синдрома Баннварта и пр.) или специфического артрита [6, 7]. Принято полагать, что развитие вышеописанных поражений связано с тропностью самих боррелий к тканям макроорганизма. Так, заражение *Borrelia afzelii* ассоциировано с кожными проявлениями, а *B. garinii* — с неврологической симптоматикой [8]. Накопленные в последнее время знания не исключают и роль иммунной системы человека в многообразии всех симптомов ИКБ — от проявлений самой мигрирующей эритемы до развития «синдрома после лечения болезни Лайма» (от англ. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome, PTLDS) [9].

Спустя 12–24 ч от момента присасывания клеща боррелии попадают в организм млекопитающего и неизбежно сталкиваются с защитными механизмами иммунной системы хозяина [10]. Но далеко не всегда удаётся достигнуть полной элиминации патогена из-за уникальных способностей возбудителя уклоняться от факторов защиты макроорганизма (табл. 1). Результат дальнейшего взаимодействия двух противоборствующих систем определяет особенности инфекционного процесса и исходы ИКБ.

В данной статье рассмотрены основные аспекты взаимодействия *B. burgdorferi s.l.* с врождённой и адаптивной частями иммунитета, а также механизмы ускользания боррелий от защитных факторов. В связи со склонностью

Таблица 1. Механизмы ускользания *B. burgdorferi s.l.* от иммунного ответа

Table 1. Escape mechanisms of *B. burgdorferi s.l.* from immune response

Фактор патогенности	Мишень	Механизм противодействия
OspA	Нейтрофилы	Торможение fMLP-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов [16]
OspB	Нейтрофилы	Торможение fMLP-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов, подавление «кислородного взрыва» [16]
OspC	Классический и лектиновый пути активации комплемента	Конкуренция с фактором C2 за связывание с C4 [48]
	Нейтрофилы	Модуляция антимикробного протеина BPI, подавление активации нейтрофилов, уклонение от действия NET [13]
BBA57	Альтернативный путь активации комплемента	Регуляция синтеза поверхностных пептидов EgrP и EgrB, связывающих фактор H с мембраной [13]
	Интерфероны	Облегчение диссеминации <i>B. burgdorferi s.l.</i> за счёт регуляции интерферонов 1-го типа [13]
BVK32	Классический путь активации комплемента	Связывание субъединицы C1r [45]
CspA	Альтернативный путь активации комплемента	Связывание с поверхностью бактериальной клетки фактора H, связывание факторов C7 и C9 [51]
CspZ	Альтернативный путь активации комплемента	Связывание с поверхностью бактериальной клетки фактора H [51]
VlsE	B-лимфоциты	Нарушение связывания иммуноглобулинов с белком за счёт постоянного изменения его аминокислотной последовательности [56]

боррелий к диссеминации и последующей персистенции в организме наибольший интерес представляют процессы, происходящие в раннюю локализованную и раннюю диссеминированную фазы болезни Лайма, так как именно в эти периоды реализуются основные этапы иммунного ответа, направленные на устранение и сдерживание возбудителя.

ВРОЖДЁННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Первая линия защиты организма представлена разнообразным клеточным факторами (нейтрофилы, система мононуклеарных фагоцитов, врождённые лимфоидные клетки) и гуморальным компонентом, самую важную часть которого составляет система комплемента.

Нейтрофилы. Уже спустя несколько минут после укуса иксодового клеща нейтрофилы, как самые мобильные клетки врождённого иммунитета, оказываются в зоне поражения [11]. В случае когда в очаге присутствуют *B. burgdorferi s.l.*, их взаимодействие с нейтрофилами может закончиться фагоцитозом и последующей элиминацией, что в значительной степени ограничивает диссеминацию возбудителя [12, 13]. Но даже после проникновения боррелий в кровяное русло нейтрофилы по-прежнему способны направленно мигрировать к ним за счёт активации системы комплемента с расщеплением фактора C5 до C5a, который выполняет функцию мощного хемоаттрактанта [14]. Вслед за этим нейтрофилы вовлекаются в иммунный ответ за счёт распознавания липополисахарида и других патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) на мембране боррелий через Toll-подобные рецепторы (TLR-2 и пр.) при участии ко-рецептора CD14, улучшающего связь с некоторыми белками наружной мембраны возбудителя [15].

Одной из важнейших функций нейтрофилов является фагоцитоз с последующим окислительным взрывом, однако благодаря наличию специальных белковых молекул *B. burgdorferi s.l.* способны уклоняться от действия данных механизмов. Так, например, поверхностный протеин BBA57 защищает боррелий от киллинга за счёт уменьшения активации самих нейтрофилов и модуляции

бактерицидного белка BPI (Bactericidal / permeability-increasing protein) из азурофильных гранул нейтрофилов, что не только способствует выживанию микроорганизмов после фагоцитоза, но и их дальнейшей персистенции в организме хозяина [13]. Хорошо изученные белки наружной мембраны A (OspA) и B (OspB) также оказывают свои эффекты на нейтрофилы, снижая их хемотаксис, индуцированный бактериальным трипептидом fMLP (N-Formylmethionine-leucyl-phenylalanine) [16]. Однако в отношении окислительного взрыва их эффекты прямо противоположны: OspA обладает стимулирующим действием, а OspB — ингибирующим, дополнительно снижая возможность нейтрофилов к фагоцитозу [16].

Помимо фагоцитоза и окислительного взрыва нейтрофилы могут уничтожать различные патогены посредством нетоза (от англ. NETosis) — собственной запрограммированной гибели с последующим выбросом нитей хроматина и бактерицидных ферментов во внеклеточную среду, формирующих нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil extracellular traps, NET) [17]. Такая реакция нейтрофилов наблюдается и в отношении *B. burgdorferi s.l.* В одном из исследований было обнаружено, что у пациентов всех возрастов с диагностированным нейроборрелиозом выявлялась активация нейтрофилов, присутствовавших в ликворе, с образованием NET [18]. Стоит отметить, что вышеупомянутый поверхностный белок BBA57, возможно, играет свою роль и здесь, способствуя уклонению от действия NET [13]. Однако на сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, посвящённых роли и особенностям нетоза при боррелиозной инфекции. Дальнейшее изучение этого процесса позволит более полно понять механизмы, предотвращающие дальнейшее распространение патогена из первичного очага [19].

Вместе с тем серьёзный вклад во взаимодействие боррелий и нейтрофилов вносят сами иксодовые клещи (табл. 2). В процессе питания клещ-переносчик впрыскивает слюну, содержащую различные биологически активные вещества. Одним из таких является протеин Salp16, который задействован в ослаблении окислительного взрыва активированных нейтрофилов, а также в торможении миграции, вызванной IL-8, в очаг воспаления [20].

Таблица 2. Влияние компонентов слюны иксодового клеща на функции врождённого иммунитета

Table 2. Influence of saliva components of ixodid tick on functions of innate immunity

Компонент слюны	Мишень для компонента	Механизм нарушения функции врождённого иммунитета
Salp16	Нейтрофилы	Ослабление окислительного взрыва, торможение IL-8-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов [20]
Salp20	Альтернативный путь активации комплемента	Снижение опсонизации <i>B. burgdorferi s.l.</i> , связывание фактора P [34]
Ir-LBP	Нейтрофилы	Торможение B4-индуцированного хемотаксиса [21]
PGE2	Макрофаги	Подавление продукции цитокинов TNF-α и IL-12 [33]
TSLPI	Альтернативный путь активации комплемента	Связывание MBL [47]

Схожими эффектами обладает белок Ig-LBP: за счёт связывания лейкотриена В₄ нарушается привлечение нейтрофилов в зону воспаления и их последующая активация [21]. В то же время существуют противоположные данные, которые исключают роль секрета слюнных желёз клещей в ответе нейтрофилов на инфекцию, вызванную *B. burgdorferi s.l.* [22].

Макрофаги. Реакция клеток моноцитарно-макрофагального ряда на *B. burgdorferi s.l.* сложна и крайне многообразна. Распознавание возбудителя происходит при участии Fc γ -рецептора, сиалоспецифичных лектинов (Siglecs) и лектинов типа С, а также TLR-II, который индуцирует выработку цитозольного белка MyD88 [23, 24]. Роль последнего заключается в усилении экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, и стимуляции фагоцитоза патогенов посредством взаимодействия с транскрипционным фактором NF κ B [24]. Стоит отметить, что существуют и независимые от MyD88 пути вовлечения макрофагов в иммунный ответ. В частности, фагоцитоз может быть вызван связыванием боррелий с рецептором комплемента третьего типа CR3 и молекулой CD14 [25]. Однако именно MyD88-опосредованный сигнальный каскад позволяет более эффективно элиминировать подвижных боррелий [26].

В процессе фагоцитоза происходит компактизация удлиненных боррелий в глобулярные структуры внутри самой фагосомы при участии протеинов Rab5a и Rab22a, однако по непонятной причине от 1 до 5% интернализованных патогенов по-прежнему сохраняют свою изначальную форму [27]. Нокдаун вышеописанных белков привёл не только к значительному снижению компактизации боррелий, но и к увеличению их внутриклеточной выживаемости [27]. Учитывая связь между выживаемостью и компактизацией, можно предположить, что последняя является необходимым условием для успешного процессинга антигена внутри фагосомы, а та сохранившаяся часть микроорганизмов получает возможность к дальнейшей персистенции в организме.

Макрофаги и дендритные клетки — основные источники сильного регуляторного цитокина IL-10, концентрация которого возрастает при взаимодействии этих антигенпрезентирующих клеток с *B. burgdorferi s.l.* [28]. В свою очередь, IL-10 способствует угнетению провоспалительного ответа за счёт уменьшения секреции соответствующих цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1), подавления фагоцитоза и снижения синтеза макрофагами активных форм кислорода, что в значительной степени затрудняет очищение организма от боррелий [28].

B. burgdorferi s.l. является высокоподвижной бактерией благодаря наличию терминально расположенных периплазматических жгутиков в количестве от 7 до 11 [29]. Именно с помощью последних боррелии могут развивать скорость в 5,14 мкм/мин, что кратно превосходит скорость макрофагов, которая составляет не более 1 мкм/мин [30, 31]. Взаимодействие между боррелией и фагоцитом

приводит к формированию мембранных тоннелей, которые простираются глубже в цитоплазму клетки, чем обычные фагосомы, ассоциированные с боррелиями [32]. Наиболее вероятно, что эти структуры появились в ходе высвобождения из зарождающейся фагосомы части боррелий в силу их высокой подвижности [32].

По аналогии с нейтрофилами, во взаимодействии между макрофагами и *B. burgdorferi s.l.* принимают участие протеины слюнных желёз иксодовых клещей. Вазодилатирующий простагландин E₂ (PGE₂), который в большом количестве содержится в слюне, способен подавлять продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-12 [33]. Однако в отношении IL-6 был отмечен противоположный эффект в виде увеличения его секреции в 1,5 раза [33]. Другой протеин Salp20 ингибирует активацию альтернативного пути комплемента, что приводит к снижению опсонизации боррелий и, как следствие, к уменьшению фагоцитоза макрофагами [34].

Дендритные клетки. Как только боррелии оказываются в толще кожи человека, они непременно сталкиваются с дендритными клетками (ДК) — профессиональными антигенпрезентирующими клетками, исполняющими роль посредника между врождённым и адаптивным звеньями иммунитета [31, 35]. Известно достаточно большое число субпопуляций ДК, но в рамках иммунного ответа со стороны кожных покровов особое значение имеют клетки Лангерганса и дермальные ДК, так как именно они наиболее широко представлены в соответствующих слоях кожи [36]. В нормальных условиях ДК фагоцитируют микроорганизм, после чего на поверхности их мембраны усиливается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (MCH-II) и костимулирующих молекул CD80/CD86 [31, 35]. Вслед за этим событием ДК мигрируют в паракортикальную зону регионарных лимфатических узлов, где презентуют антигенные детерминанты боррелий в составе MCH-II наивным CD4+ Т-лимфоцитам и способствуют их последующей активации и дифференцировке [31, 37]. В свою очередь, презентация антигена прочно ассоциирована с молекулой HLA-DR, которая также относится к MCH-II и экспрессируется на поверхности активированных ДК [38]. Последующее взаимодействие *B. burgdorferi s.l.* с HLA-DR может приводить к усилению экспрессии собственных новых белковых молекул, непосредственно связанных с HLA-DR, и их распознаванию аутореактивными Т-лимфоцитами, что формирует предпосылки для развития специфических органных поражений в более поздний период болезни [37].

Роль ДК в иммунопатогенезе болезни Лайма изучена достаточно скромно, особенно по сравнению с другими компонентами системы врождённого иммунитета. Вероятно, это связано с трудностями выделения ДК кожи от больных пациентов, поэтому подавляющее большинство исследований выполнено при помощи моноцитарных ДК, которые получают путём культивирования моноцитов периферической крови с гранулоцитарно-макрофагальным

колониестимулирующим фактором и IL-4 [39]. Дальнейшее изучение взаимодействий боррелий с ДК в физиологических условиях будет способствовать более полному раскрытию всех звеньев патогенеза.

Врождённые лимфоидные клетки (ILCs). Группу лимфоидных клеток врождённого иммунитета составляют NK-клетки (natural killer cells) и цитокин-продуцирующие ILC1, ILC2 и ILC3 (Innate lymphoid cell), которые широко представлены в покровных тканях, где участвуют в иммунном ответе и регуляции гомеостаза [40]. Однако среди всех выделенных типов только роль NK-клеток наиболее изучена в иммунопатогенезе ранней стадии ИКБ. Натуральные киллеры, присутствующие в большом количестве в кожных покровах, после взаимодействия с *B. burgdorferi s.l.* способны оказывать опосредованное влияние на кератиноциты эпидермиса [41, 42]. Активация кератиноцитов сопровождается усилением экспрессии генов, ответственных за синтез β -дефензина-2, β -дефензина-3 и псориазина, выполняющих роль противомикробных пептидов [41, 42]. Помимо прочего, происходит усиление образования молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), что коррелирует с локальным воспалительным процессом в коже [41, 42]. Не исключено, что возникновение мигрирующей эритемы связано именно с деятельностью натуральных киллеров [41, 42].

Провоспалительный цитокин IFN- γ с выраженными иммунорегуляторными свойствами непосредственно участвует в активации и привлечении в очаг воспаления макрофагов, которые занимают особое место в иммунном ответе [41, 42]. Среди всех клеток врождённого иммунитета только NK-клетки способны продуцировать интерфероны II типа (IFN- γ) в первые 24 ч после взаимодействия с *B. burgdorferi s.l.* [41, 42]. Кроме того, для усиления продукции IFN- γ им не требуется ко-стимуляция IL-12, без которой другие фагоциты не способны синтезировать IFN- γ в необходимом количестве даже спустя сутки после антигенной стимуляции [41, 43].

Система комплемента. Комплемент представляет собой каскадную систему из растворимых протеолитических ферментов, которая является компонентом как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа. На сегодняшний день известно 3 пути активации комплемента: классический (реализуется за счёт распознавания комплекса антиген-антитело), лектиновый (активируется белками лектинового типа, которые узнают углеводные лиганды бактерий) и альтернативный (молекулы самого патогена способствуют активации этого пути) [44]. Конечным этапом любого из этих путей становится образование C3/C5-конвертаз и мембраноатакующего комплекса (МАК) с последующей элиминацией микроорганизма [44, 45]. Однако у боррелий есть множество механизмов, с помощью которых они эффективно уклоняются от воздействия системы комплемента.

Активация классического пути начинается, когда белок C1q распознает несколько Fc-фрагментов IgM или IgG

в составе комплекса антиген-антитело, после чего C1q приобретает активность сериновой протеазы и последовательно активирует C1r и C1s с образованием полностью активированного комплекса C1qC1r2C1s2 [44, 45]. Далее компонент C1s расщепляет факторы C4 и C2 с формированием C3-конвертазы (C4bC2b), а после C5-конвертазы классического пути (C4bC2b3b) [44, 45]. *B. burgdorferi s.l.* экспрессирует на своей поверхности липопротеин BVK32, обладающий функцией прямого ингибитора классического пути активации комплемента за счёт связывания субъединицы C1r и блокирования дальнейшей активации C1s со всем каскадом белков классического пути [45]. Несмотря на этот механизм защиты, классический путь по-прежнему занимает важное место в элиминации боррелий, что было показано в экспериментальном исследовании на моделях мышей с нарушенным синтезом C1q, которые накапливали большее количество *B. burgdorferi s.l.* по сравнению с другими линиями мышей без этого дефекта [44].

Лектиновый путь активации комплемента ассоциирован с циркулирующими в плазме маннозосвязывающими лектинами (Mannose binding lectin, MBL) и фиколинами из группы MASP (MBL-associated serine proteases) [46]. MBL связывается с мембраной патогена, а сериновые протеазы MASP-1 и MASP-2 расщепляют факторы C2 и C4 с формированием C3-конвертазы, которая аналогична конвертазе классического пути [46, 47]. Однако работа конвертазы может быть нарушена под действием белка наружной мембраны C (OspC), конкурирующего с фактором C2 за связывание с C4 [48]. Обращает на себя внимание то, что синтез OspC увеличивается в процессе насыщения кровью клеща-переносчика, тем самым подготавливая боррелию к попаданию в организм хозяина [48]. Активация лектинового пути может быть прервана раньше — в момент трансмиссии возбудителя за счёт связывания MBL белком TSLPI, содержащимся в слюне клещей [47]. Стоит отметить, что на сегодняшний день остаётся неизвестным, существует ли у боррелий возможность самостоятельно нарушать работу MBL или MASP после проникновения в макроорганизм. Большой интерес представляет непосредственный дефицит маннозосвязывающего лектина как фактор риска последующей диссеминации боррелий [49]. Однако исходный дефицит MBL у мышей не ограничивал распространение возбудителя в органы-мишени, а лишь способствовал усиленному накоплению боррелий в месте внедрения [50].

Активация альтернативного пути начинается со спонтанного гидролиза компонента C3 до C3(H₂O) [46]. К последнему присоединяется фактор В, который под действием фактора D расщепляется на малый фрагмент Va и большой Vb [46]. В результате этих реакций образуется изначальная C3-конвертаза альтернативного пути (C3(H₂O)FBb) [46]. Фактор В вновь связывается с C3b, образованным под действием конвертазы, а после заново расщепляется фактором D с формированием амплифицирующей C3-конвертазы — C3bFBb [46]. Естественным

ингибитором избыточной активации этого пути выступает фактор Н, который вытесняет фрагмент FBb из С3-конвертазы, а также способствует расщеплению С3b до неактивной формы [46, 51]. *B. burgdorferi s.l.* способны экспрессировать на мембране белки CspA и CspZ из группы CRASPs (complement regulator acquiring surface proteins), которые связывают с поверхностью бактерий фактор Н и фактор Н-подобный белок-1 [51]. За счёт этого боррелии не подвержены опсонизации и лизису под действием МАК, так как значительно снижается амплификация факторов альтернативного пути. Помимо прочего, белок Salp20, который также снижает опсонизацию боррелий, способен связывать фактор Р и тем самым ускорять диссоциацию С3-конвертазы альтернативного пути [34].

Результатом активации любого из путей комплемента является лизис патогена за счёт формирования МАК, состоящего из факторов С5b–С9, и встраивания его в мембрану бактериальной клетки [46, 52]. Ранее упомянутый белок CspA может связывать факторы С7 и С9, а также нарушать полимеризацию последнего [52]. Передача гена, кодирующего синтез CspA, к изначально чувствительным к комплементу *B. garinii* вызывала у них формирование резистентности и способствовала выживанию в сыворотке [52]. Посредством угнетения альтернативного пути и блокирования МАК при участии CspA боррелии способны эффективно противостоять гуморальным факторам защиты организма в ранний период болезни.

АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Вторая линия защиты традиционно включает 2 компонента иммунного ответа: клеточный, реализуемый при участии CD8+ Т-лимфоцитов (Т-киллеры), и гуморальный, сопровождающийся выработкой специфических антител В-лимфоцитами.

Адаптивный гуморальный ответ. Для ИКБ крайне характерен замедленный антителогенез. Определение иммуноглобулинов класса М (IgM) против антигенов *B. burgdorferi s.l.* возможно начиная со 2-й недели от манифестации клинических проявлений, однако в подавляющем большинстве случаев отмечается их полное отсутствие с обнаружением только иммуноглобулинов класса G (IgG) на протяжении всей болезни [53]. Пик выявляемости специфических антител приходится на 7-ю неделю с момента появления первых симптомов ИКБ, что делает раннюю диагностику заболевания ещё более затруднительной [53]. Кроме того, в отличие от большинства других инфекционных болезней, при боррелиозе может наблюдаться персистенция IgM свыше 6 месяцев, даже после полного курса своевременной антибактериальной терапии [53, 54].

В острый период ИКБ происходит усиление синтеза сывороточного иммуноглобулина класса А (IgA) против большинства пептидных антигенов *B. burgdorferi s.l.*, причём достаточно часто IgA обнаруживается в сочетании

с IgM и IgG [55]. Отмечено, что у пациентов, серопозитивных по IgA, чаще наблюдались более тяжёлые симптомы, ассоциированные с ранней диссеминированной стадией, а именно: множественная мигрирующая эритема, различные поражения центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата [55]. Тем не менее прогностическая значимость и роль IgA в патогенезе болезни Лайма остаются до конца не изученными, так как имеющееся количество исследований на эту тему очень ограничено.

Один из механизмов, с помощью которого *B. burgdorferi s.l.* уклоняется от гуморального иммунитета, заключается в постоянном изменении последовательности уникального поверхностного белка, именуемого VlsE (Variable Lipoprotein Surface-Exposed protein) [56]. Такие изменения приводят к формированию большого репертуара антигенно разнородных боррелий, которые становятся недоступны для узнавания молекулами ранее синтезированных иммуноглобулинов, так как эти антитела были выработаны против альтернативной версии VlsE [56]. Но, несмотря на это, сам VlsE вызывает сильный гуморальный иммунный ответ, что нашло своё применение в специфической диагностике болезни Лайма [56].

Помимо синтеза антител, В-лимфоцитам присуща также и иная функция. В очаге мигрирующей эритемы, кроме вышеупомянутых клеток периферической крови, встречаются плазматические клетки и В-клетки памяти, причём обе субпопуляции экспрессируют в большом количестве МСН-II, и гены, отвечающие за презентацию антигенов [57]. Также у большей части В-клеток памяти на мембране обнаружены рецепторы, ассоциированные с MyD88 сигнальным каскадом [57]. Всё вышеописанное не исключает участие В-лимфоцитов в качестве ранних антигенпрезентирующих клеток, регулирующих адаптивный иммунный ответ наравне с макрофагами и ДК.

Адаптивный клеточный ответ. Область мигрирующей эритемы обильно инфильтрируется не только клетками врождённого иммунитета, но и CD3+ Т-лимфоцитами, причём их концентрация часто превалирует по сравнению с другими форменными элементами [57]. В острый период ИКБ цитотоксические Т-лимфоциты могут быть обнаружены и в других органах-мишенях, например в миокарде или суставах [58]. Однако на мышах линии С3Н/HeJ такое накопление CD8+ Т-клеток в тканях приводило только к утяжелению симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата, в то время как терапия анти-CD8+ антителами способствовала снижению степени тяжести специфического артрита [58].

На данный момент объём информации о значении CD8+ Т-лимфоцитов в ранний период болезни Лайма ограничен. Однако Т-клетки, а особенно субпопуляция $\gamma\delta$ -лимфоцитов, играют ключевую роль в период хронической инфекции с проявлениями рефрактерного Лайм-артрита или PTLDS [59]. Не исключено, что именно $\gamma\delta$ -клетки выполняют важную регуляторную функцию в отношении врождённого и адаптивного иммунного ответа [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возбудитель ИКБ отличается выраженной резистентностью и уникальными способностями к выживанию в организме за счёт неограниченных способов противодействия иммунной системе хозяина. У *B. burgdorferi s.l.* наблюдается более выраженная защита в отношении факторов врождённого иммунитета, так как именно они вовлекаются в инфекционный процесс наиболее быстро и способствуют ограничению дальнейшей диссеминации патогенов. Несмотря на то что некоторые аспекты иммунного ответа достаточно хорошо изучены, в отдельных блоках как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа присутствуют «белые пятна». В основном это касается взаимодействия боррелий с ДК и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Дальнейшее исследование как уже хорошо изученных, так и незатронутых областей критически важно для понимания патогенетических процессов, прогнозирования исходов острого периода ИКБ и поиска новых мишеней для специфической диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена за счёт гранта Российского научного фонда № 22-15-20010 (<https://rscf.ru/project/22-15-20010/>) и средств Администрации Томской области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cerar T., Strle F., Stupica D., et al. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States // *Emerg Infect Dis.* 2016. Vol. 22, N 5. P. 818–827. doi:10.3201/eid2205.151806
2. Marques A.R., Strle F., Wormser G.P. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe // *Emerg Infect Dis.* 2021. Vol. 27, N 8. P. 2017–2024. doi:10.3201/eid2708.204763
3. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., и др. Генотипическое разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019. № 4. С. 92–96. doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96
4. Gray J.S., Kahl O., Lane R.S., Levin M.L., Tsao J.I. Diapause in ticks of the medically important Ixodes ricinus species complex // *Ticks Tick Borne Dis.* 2016. Vol. 7, N 5. P. 992–1003. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.05.006
5. Титков А.В., Платонов А.Е., Стуколова О.А., и др. Эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае в контексте изучения распространённости инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018. № 3. С. 10–18. doi: 10.36233/0372-9311-2018-3-10-18
6. Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Абрашина Н.А., Лукманова А.Х. Клинико-иммунологическая характеристика эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза // *Медицинский вестник Башкортостана.* 2021. Т. 16, № 3. С. 21–26.
7. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis // *The Lancet.* 2012. Vol. 379, N 9814. P. 461–473. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7
8. Trevisan G., Bonin S., Ruscio M. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: From Clinical Heterogeneity to Laboratory Methods // *Front Med.* 2020. Vol. 7. P. 265. doi: 10.3389/fmed.2020.00265
9. Maksimyan S., Syed M.S., Soti V. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome: Need for Diagnosis and Treatment // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 10. P. e18703. doi: 10.7759/cureus.18703
10. Sertour N., Cotté V., Garnier M., et al. Infection Kinetics and Tropism of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Mouse After Natural (via Ticks) or Artificial (Needle) Infection Depends on the Bacterial Strain // *Front Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 1722. doi: 10.3389/fmicb.2018.01722
11. Strobl J., Mündler V., Müller S., et al. Tick feeding modulates the human skin immune landscape to facilitate tick-borne pathogen transmission // *J Clin Invest.* 2022. Vol. 132, N 21. P. e161188. doi: 10.1172/JCI161188
12. Tuominen-Gustafsson H., Penttinen M., Hytönen J., Viljanen M.K. Use of CFSE staining of borreliae in studies on the interaction between borreliae and human neutrophils // *BMC Microbiol.* 2006. Vol. 6. P. 92. doi: 10.1186/1471-2180-6-92
13. Bernard Q., Smith A.A., Yang X., et al. Plasticity in early immune evasion strategies of a bacterial pathogen // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018. Vol. 115, N 16. P. E3788–E3797 doi: 10.1073/pnas.1718595115
14. Muldur S., Ellett F., Marand A.L., et al. Microfluidic Assays for Probing Neutrophil-Borrelia Interactions in Blood During Lyme Disease // *Cells Tissues Organs.* 2022. Vol. 211, N 3. P. 313–323. doi: 10.1159/000513118

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: К.В. Самойлов, Е.Н. Ильинских — поисково-аналитическая работа, разработка концепции, подготовка рукописи; Д.П. Коваль, Е.Н. Филатова — поисково-аналитическая работа, подготовка рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was supported by the Russian Science Foundation under grant № 22-15-20010 (<https://rscf.ru/project/22-15-20010/>) and funded by the Administration of the Tomsk Region.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. K.V. Samoylov, E.N. Ilyinskikh — search and analytical work, concept development, manuscript preparation; D.P. Koval, E.N. Filatova — search and analytical work, manuscript preparation.

15. Rahman S., Shering M., Ogden N.H., Lindsay R., Badawi A. Toll-like receptor cascade and gene polymorphism in host-pathogen interaction in Lyme disease // *J Inflamm Res.* 2016. N 9. P. 91–102. doi: 10.2147/JIR.S104790
16. Hartiala P., Hytönen J., Suhonen J., et al. *Borrelia burgdorferi* inhibits human neutrophil functions // *Microbes Infect.* 2008. Vol. 10, N 1. P. 60–68. doi: 10.1016/j.micinf.2007.10.004
17. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology // *Biochemistry (Mosc).* 2020. Vol. 85, N 10. P. 1178–1190. doi: 10.1134/S0006297920100065
18. Appelgren D., Enocsson H., Skogman B.H., et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Cerebrospinal Fluid Samples from Children and Adults with Central Nervous System Infections // *Cells.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 43. doi: 10.3390/cells9010043
19. O'Brien X.M., Biron B.M., Reichner J.S. Consequences of extracellular trap formation in sepsis // *Curr Opin Hematol.* 2017. Vol. 24, N 1. P. 66–71. doi: 10.1097/MOH.0000000000000303
20. Hidano A., Konnai S., Yamada S., et al. Suppressive effects of neutrophil by Salp16-like salivary gland proteins from *Ixodes persulcatus* Schulze tick // *Insect Mol Biol.* 2014. Vol. 23, N 4. P. 466–474. doi: 10.1111/imb.12101
21. Beaufays J., Adam B., Menten-Dedoyart C., et al. Ir-LBP, an *Ixodes ricinus* tick salivary LTB4-binding lipocalin, interferes with host neutrophil function // *PLoS One.* 2008. Vol. 3, N 12. P. e3987. doi: 10.1371/journal.pone.0003987
22. Menten-Dedoyart C., Faccinnetto C., Golovchenko M., et al. Neutrophil extracellular traps entrap and kill *Borrelia burgdorferi* sensu stricto spirochetes and are not affected by *Ixodes ricinus* tick saliva // *J Immunol.* 2012. Vol. 189, N 11. P. 5393–5401. doi: 10.4049/jimmunol.1103771
23. Carreras-González A., Barriales D., Palacios A., et al. Regulation of macrophage activity by surface receptors contained within *Borrelia burgdorferi*-enriched phagosomal fractions // *PLoS Pathog.* 2019. Vol. 15, N 11. P. e1008163. doi: 10.1371/journal.ppat.1008163
24. Sugiyama K., Muroi M., Kinoshita M., et al. NF- κ B activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol // *J Toxicol Sci.* 2016. Vol. 41, N 2. P. 273–279. doi: 10.2131/jts.41.273
25. Hawley K.L., Olson C.M. Jr, Iglesias-Pedraz J.M., et al. CD14 cooperates with complement receptor 3 to mediate MyD88-independent phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012. Vol. 109, N 4. P. 1228–1232. doi: 10.1073/pnas.1112078109
26. Benjamin S.J., Hawley K.L., Vera-Licona P., et al. Macrophage mediated recognition and clearance of *Borrelia burgdorferi* elicits MyD88-dependent and -independent phagosomal signals that contribute to phagocytosis and inflammation // *BMC Immunol.* 2021. Vol. 22, N 1. P. 32. doi: 10.1186/s12865-021-00418-8
27. Naj X., Linder S. ER-Coordinated Activities of Rab22a and Rab5a Drive Phagosomal Compaction and Intracellular Processing of *Borrelia burgdorferi* by Macrophages // *Cell Rep.* 2015. Vol. 12, N 11. P. 1816–1830. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.027
28. Chung Y., Zhang N., Wooten R.M. *Borrelia burgdorferi* elicited-IL-10 suppresses the production of inflammatory mediators, phagocytosis, and expression of co-stimulatory receptors by murine macrophages and/or dendritic cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 12. Corrected and republished from: *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 1. P. e84980. doi: 10.1371/annotation/680090aa-3e1b-4135-94d6-8082c09180d4
29. Sal M.S., Li C., Motalab M.A., et al. *Borrelia burgdorferi* uniquely regulates its motility genes and has an intricate flagellar hook-basal body structure // *J Bacteriol.* 2008. Vol. 190, N 6. P. 1912–1921. doi: 10.1128/JB.01421-07
30. Van den Bos E., Walbaum S., Horsthemke M., Bachg A.C., Hanley P.J. Time-lapse Imaging of Mouse Macrophage Chemotaxis // *J Vis Exp.* 2020. N 158. P. 10.3791/60750. doi: 10.3791/60750
31. Guo Z., Zhao N., Chung T.D., et al. Visualization of the Dynamics of Invasion and Intravasation of the Bacterium That Causes Lyme Disease in a Tissue Engineered Dermal Microvessel Model // *Adv Sci (Weinh).* 2022. Vol. 9, N 35. P. e2204395. doi: 10.1002/adv.202204395
32. Klose M., Scheungrab M., Luckner M., Wanner G., Linder S. FIB-SEM-based analysis of *Borrelia* intracellular processing by human macrophages // *J Cell Sci.* 2021. Vol. 134, N 5. P. jcs252320. doi: 10.1242/jcs.252320
33. Poole N.M., Mamidanna G., Smith R.A., Coons L.B., Cole J.A. Prostaglandin E(2) in tick saliva regulates macrophage cell migration and cytokine profile // *Parasit Vectors.* 2013. Vol. 6, N 1. P. 261. doi: 10.1186/1756-3305-6-261
34. Hourcade D.E., Akk A.M., Mitchell L.M., et al. Anti-complement activity of the *Ixodes scapularis* salivary protein Salp20 // *Mol Immunol.* 2016. N 69. P. 62–69. doi: 10.1016/j.molimm.2015.11.008
35. Mason L.M., Veerman C.C., Geijtenbeek T.B., Hovius J.W. Ménage à trois: *Borrelia*, dendritic cells, and tick saliva interactions // *Trends Parasitol.* 2014. Vol. 30, N 2. P. 95–103. doi: 10.1016/j.pt.2013.12.003
36. Грищенко Е.А. Дендритные клетки кожи // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2016. Т. 44, № 1. С. 20–33. doi: 10.24411/2500-1175-2016-00004
37. Gutierrez-Hoffmann M.G., O'Meally R.N., Cole R.N., et al. *Borrelia burgdorferi*-Induced Changes in the Class II Self-Immunoepitome Displayed on HLA-DR Molecules Expressed by Dendritic Cells // *Front Med (Lausanne).* 2020. N 7. P. 568. doi: 10.3389/fmed.2020.00568
38. Casasola-LaMacchia A., Ritorto M.S., Seward R.J., et al. Human leukocyte antigen class II quantification by targeted mass spectrometry in dendritic-like cell lines and monocyte-derived dendritic cells // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 1028. doi: 10.1038/s41598-020-77024-y
39. Mason L.M.K., Hovius J.W.R. Investigating Human Dendritic Cell Immune Responses to *Borrelia burgdorferi* // *Methods Mol Biol.* 2018. N 1690. P. 291–299. doi: 10.1007/978-1-4939-7383-5_21
40. Ghaedi M., Takei F. Innate lymphoid cell development // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 5. P. 1549–1560. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.009
41. Olson C.M. Jr., Bates T.C., Izadi H., et al. Local production of IFN- γ by invariant NKT cells modulates acute Lyme carditis // *J Immunol.* 2009. Vol. 182, N 6. P. 3728–3734. doi: 10.4049/jimmunol.0804111
42. Oosting M., Brouwer M., Vrijmoeth H.D., et al. *Borrelia burgdorferi* is strong inducer of IFN- γ production by human primary NK cells // *Cytokine.* 2022. N 155. P. 155895. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155895
43. Van de Schoor F.R., Vrijmoeth H.D., Brouwer M.A.E., et al. *Borrelia burgdorferi* Is a Poor Inducer of Gamma Interferon: Amplification Induced by Interleukin-12 // *Infect Immun.* 2022. Vol. 90, N 3. P. e0055821. doi: 10.1128/iai.00558-21
44. Zhi H., Xie J., Skare J.T. The Classical Complement Pathway Is Required to Control *Borrelia burgdorferi* Levels During Experimental Infection // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 959. doi: 10.3389/fimmu.2018.00959

45. Garcia B.L., Zhi H., Wager B., Höök M., Skare J.T. *Borrelia burgdorferi* BBK32 Inhibits the Classical Pathway by Blocking Activation of the C1 Complement Complex // *PLoS Pathog.* 2016. Vol. 12, N 1. P. e1005404. doi: 10.1371/journal.ppat.1005404
46. Шахиджанов С.С., Филиппова А.Е., Бутылин А.А., Атауллаханов Ф.И. Современное представление о системе комплемента // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18, № 3. С. 130–144. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144
47. Wagemakers A., Coumou J., Schuijt T.J., et al. An Ixodes ricinus Tick Salivary Lectin Pathway Inhibitor Protects *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Human Complement // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016. Vol. 16, N 4. P. 223–228. doi: 10.1089/vbz.2015.1901
48. Caine J.A., Lin Y.P., Kessler J.R., et al. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival // *Cell Microbiol.* 2017. Vol. 19, N 12. P. e12786. Corrected and republished from: *Cell Microbiol.* 2021. Vol. 23, N 1. doi: 10.1111/cmi.12786
49. Sajanti E.M., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Kauko T., He Q., Hytönen J. Lyme Borreliosis and Deficient Mannose-Binding Lectin Pathway of Complement // *J Immunol.* 2015. Vol. 194, N 1. P. 358–363. doi: 10.4049/jimmunol.1402128
50. Coumou J., Wagemakers A., Narasimhan S., et al. The role of Mannose Binding Lectin in the immune response against *Borrelia burgdorferi* sensu lato // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 1431. doi: 10.1038/s41598-018-37922-8
51. Kraiczky P., Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: Structure, function and regulation of gene expression // *Ticks Tick Borne Dis.* 2013. Vol. 4, N 1–2. P. 26–34. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.039
52. Hallström T., Siegel C., Mörgelin M., et al. CspA from *Borrelia burgdorferi* inhibits the terminal complement pathway // *mBio.* 2013. Vol. 4, N 4. P. e00481–13. doi: 10.1128/mBio.00481-13
53. Сайфуллин Р.Ф., Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., и др. Определение антител к *B. burgdorferi* методом иммуноферментного анализа у пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом // *Детские инфекции.* 2022, Т. 21, № 4. С. 32–36. doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-4-32-36
54. Markowicz M., Reiter M., Gamper J., Stanek G., Stockinger H. Persistent Anti-Borrelia IgM Antibodies without Lyme Borreliosis in the Clinical and Immunological Context // *Microbiol Spectr.* 2021. Vol. 9, N 3. P. e0102021. doi: 10.1128/Spectrum.01020-21
55. D'Arco C., Dattwyler R.J., Arnaboldi P.M. *Borrelia burgdorferi*-specific IgA in Lyme Disease // *EBioMedicine.* 2017. N 19. P. 91–97. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.025
56. Norris S.J. vls Antigenic Variation Systems of Lyme Disease *Borrelia*: Eluding Host Immunity through both Random, Segmental Gene Conversion and Framework Heterogeneity // *Microbiol Spectr.* 2014. Vol. 2, N 6. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0038-2014
57. Jiang R., Meng H., Raddassi K., et al. Single-cell immunophenotyping of the skin lesion erythema migrans identifies IgM memory B cells // *JCI Insight.* 2021. Vol. 6, N 12. P. e148035. doi: 10.1172/jci.insight.148035
58. Lasky C.E., Pratt C.L., Hilliard K.A., Jones J.L., Brown C.R. T Cells Exacerbate Lyme Borreliosis in TLR2-Deficient Mice // *Front Immunol.* 2016. N 7. P. 468. doi: 10.3389/fimmu.2016.00468
59. Divan A., Budd R.C., Tobin R.P., Newell-Rogers M.K. $\gamma\delta$ T Cells and dendritic cells in refractory Lyme arthritis // *J Leukoc Biol.* 2015. Vol. 97, N 4. P. 653–663. doi: 10.1189/jlb.2RU0714-343RR

REFERENCES

1. Cerar T, Strle F, Stupica D, et al. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto Strains from Europe and the United States. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):818–827. doi:10.3201/eid2205.151806
2. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(8):2017–2024. doi:10.3201/eid2708.204763
3. Rudakova SA, Teslova OE, Kaneshova NE, et al. Genospecies Diversity of *Borrelia* in Ixodes Ticks of the West Siberia. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2019;(4):92–96. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96
4. Gray JS, Kahl O, Lane RS, Levin ML, Tsao JI. Diapause in ticks of the medically important *Ixodes ricinus* species complex. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(5):992–1003. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.05.006
5. Titkov AV, Platonov AE, Stukolova OA, et al. Epidemiological features of ixodes tick-borne borelioses in the krasnoyarsk territory in the context of searching for the cases of infection caused by *Borrelia miyamotoi*. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2018;(3):10–18 (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-2018-3-10-18
6. Murzabaeva RT, Sharifullina LD, Abrashina NA, Lukmanova AH. Clinical and immunological characteristics of erythema and non-erythema forms of ixodic tick-borne borreliosis. *Bashkortostan Medical Journal.* 2021;16(3):21–26. (In Russ).
7. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet.* 2012;379(9814):461–473. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7
8. Trevisan G, Bonin S, Ruscio M. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: From Clinical Heterogeneity to Laboratory Methods. *Front Med.* 2020;7:265. doi: 10.3389/fmed.2020.00265
9. Maksimyan S, Syed MS, Soti V. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome: Need for Diagnosis and Treatment. *Cureus.* 2021; 13(10):e18703. doi: 10.7759/cureus.18703
10. Sertour N, Cotté V, Garnier M, et al. Infection Kinetics and Tropism of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Mouse After Natural (via Ticks) or Artificial (Needle) Infection Depends on the Bacterial Strain. *Front Microbiol.* 2018;9:1722. doi: 10.3389/fmicb.2018.01722
11. Strobl J, Mündler V, Müller S, et al. Tick feeding modulates the human skin immune landscape to facilitate tick-borne pathogen transmission. *J Clin Invest.* 2022;132(21):e161188. doi: 10.1172/JCI161188
12. Tuominen-Gustafsson H, Penttinen M, Hytönen J, Viljanen MK. Use of CFSE staining of borreliae in studies on the interaction between borreliae and human neutrophils. *BMC Microbiol.* 2006;6:92. doi: 10.1186/1471-2180-6-92
13. Bernard Q, Smith AA, Yang X, et al. Plasticity in early immune evasion strategies of a bacterial pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):E3788–E3797. doi: 10.1073/pnas.1718595115
14. Muldur S, Ellett F, Marand AL, et al. Microfluidic Assays for Probing Neutrophil-Borrelia Interactions in Blood During Lyme Disease. *Cells Tissues Organs.* 2022;211(3):313–323. doi: 10.1159/000513118
15. Rahman S, Shering M, Ogden NH, Lindsay R, Badawi A. Toll-like receptor cascade and gene polymorphism in host-pathogen

- interaction in Lyme disease. *J Inflamm Res.* 2016;(9):91–102. doi: 10.2147/JIR.S104790
16. Hartiala P, Hytönen J, Suhonen J, et al. *Borrelia burgdorferi* inhibits human neutrophil functions. *Microbes Infect.* 2008;10(1):60–68. doi: 10.1016/j.micinf.2007.10.004
17. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(10):1178–1190. doi: 10.1134/S0006297920100065
18. Appelgren D, Enocsson H, Skogman BH, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Cerebrospinal Fluid Samples from Children and Adults with Central Nervous System Infections. *Cells.* 2019;9(1):43. doi: 10.3390/cells9010043
19. O'Brien XM, Biron BM, Reichner JS. Consequences of extracellular trap formation in sepsis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):66–71. doi: 10.1097/MOH.0000000000000303
20. Hidano A, Konnai S, Yamada S, et al. Suppressing effects of neutrophil by Salp16-like salivary gland proteins from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. *Insect Mol Biol.* 2014;23(4):466–474. doi: 10.1111/imb.12101
21. Beaufays J, Adam B, Menten-Dedoyart C, et al. Ir-LBP, an *Ixodes ricinus* tick salivary LTB4-binding lipocalin, interferes with host neutrophil function. *PLoS One.* 2008;3(12):e3987. doi: 10.1371/journal.pone.0003987
22. Menten-Dedoyart C, Faccinnetto C, Golovchenko M, et al. Neutrophil extracellular traps entrap and kill *Borrelia burgdorferi* sensu stricto spirochetes and are not affected by *Ixodes ricinus* tick saliva. *J Immunol.* 2012;189(11):5393–5401. doi: 10.4049/jimmunol.1103771
23. Carreras-González A, Barriales D, Palacios A, et al. Regulation of macrophage activity by surface receptors contained within *Borrelia burgdorferi*-enriched phagosomal fractions. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008163. doi: 10.1371/journal.ppat.1008163
24. Sugiyama K, Muroi M, Kinoshita M, et al. NF- κ B activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *J Toxicol Sci.* 2016;41(2):273–279. doi: 10.2131/jts.41.273
25. Hawley KL, Olson CM Jr, Iglesias-Pedraz JM, et al. CD14 cooperates with complement receptor 3 to mediate MyD88-independent phagocytosis of *Borrelia burgdorferi*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(4):1228–1232. doi: 10.1073/pnas.1112078109
26. Benjamin SJ, Hawley KL, Vera-Licona P, et al. Macrophage mediated recognition and clearance of *Borrelia burgdorferi* elicits MyD88-dependent and -independent phagosomal signals that contribute to phagocytosis and inflammation. *BMC Immunol.* 2021;22(1):32. doi: 10.1186/s12865-021-00418-8
27. Naj X, Linder S. ER-Coordinated Activities of Rab22a and Rab5a Drive Phagosomal Compaction and Intracellular Processing of *Borrelia burgdorferi* by Macrophages. *Cell Rep.* 2015;12(11):1816–1830. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.027
28. Chung Y, Zhang N, Wooten RM. *Borrelia burgdorferi* elicited-IL-10 suppresses the production of inflammatory mediators, phagocytosis, and expression of co-stimulatory receptors by murine macrophages and/or dendritic cells [published correction appears in *PLoS One.* 2014;9(1). doi: 10.1371/annotation/2ce59bc4-fcf0-498f-86f0-376432428bf4] [published correction appears in *PLoS One.* 2014;9(1). doi: 10.1371/annotation/680090aa-3e1b-4135-94d6-8082c09180d4]. *PLoS One.* 2013;8(12):e84980. doi: 10.1371/journal.pone.0084980
29. Sal MS, Li C, Motalab MA, et al. *Borrelia burgdorferi* uniquely regulates its motility genes and has an intricate flagellar hook-basal body structure. *J Bacteriol.* 2008;190(6):1912–1921. doi: 10.1128/JB.01421-07
30. Van den Bos E, Walbaum S, Horsthemke M, Bachg AC, Hanley PJ. Time-lapse Imaging of Mouse Macrophage Chemotaxis. *J Vis Exp.* 2020;(158):10.3791/60750. doi: 10.3791/60750
31. Guo Z, Zhao N, Chung TD, et al. Visualization of the Dynamics of Invasion and Intravasation of the Bacterium That Causes Lyme Disease in a Tissue Engineered Dermal Microvessel Model. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(35):e2204395. doi: 10.1002/adv.202204395
32. Klose M, Scheungrab M, Luckner M, Wanner G, Linder S. FIB-SEM-based analysis of *Borrelia* intracellular processing by human macrophages. *J Cell Sci.* 2021;134(5):jcs252320. doi: 10.1242/jcs.252320
33. Poole NM, Mamidanna G, Smith RA, Coons LB, Cole JA. Prostaglandin E2 in tick saliva regulates macrophage cell migration and cytokine profile. *Parasit Vectors.* 2013;6(1):261. doi: 10.1186/1756-3305-6-261
34. Hourcade DE, Akk AM, Mitchell LM, et al. Anti-complement activity of the *Ixodes scapularis* salivary protein Salp20. *Mol Immunol.* 2016;(69):62–69. doi: 10.1016/j.molimm.2015.11.008
35. Mason LM, Veerman CC, Geijtenbeek TB, Hovius JW. Ménage à trois: *Borrelia*, dendritic cells, and tick saliva interactions. *Trends Parasitol.* 2014;30(2):95–103. doi: 10.1016/j.pt.2013.12.003
36. Grishchenko EA. Skin dendritic cells. *Allergologiâ i immunologiâ v pediatrii.* 2016;44(1):20–33. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2016-00004
37. Gutierrez-Hoffmann MG, O'Meally RN, Cole RN, et al. *Borrelia burgdorferi*-Induced Changes in the Class II Self-Immunoepitome Displayed on HLA-DR Molecules Expressed by Dendritic Cells. *Front Med (Lausanne).* 2020;(7):568. doi: 10.3389/fmed.2020.00568
38. Casasola-LaMacchia A, Ritorto MS, Seward RJ, et al. Human leukocyte antigen class II quantification by targeted mass spectrometry in dendritic-like cell lines and monocyte-derived dendritic cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):1028. doi: 10.1038/s41598-020-77024-y
39. Mason LMK, Hovius JWR. Investigating Human Dendritic Cell Immune Responses to *Borrelia burgdorferi*. *Methods Mol Biol.* 2018;1690:291–299. doi: 10.1007/978-1-4939-7383-5_21
40. Ghaedi M, Takei F. Innate lymphoid cell development. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1549–1560. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.009
41. Olson CM Jr, Bates TC, Izadi H, et al. Local production of IFN- γ by invariant NKT cells modulates acute Lyme carditis. *J Immunol.* 2009;182(6):3728–3734. doi: 10.4049/jimmunol.0804111
42. Oosting M, Brouwer M, Vrijmoeth HD, et al. *Borrelia burgdorferi* is strong inducer of IFN- γ production by human primary NK cells. *Cytokine.* 2022;(155):155895. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155895
43. Van de Schoor FR, Vrijmoeth HD, Brouwer MAE, et al. *Borrelia burgdorferi* Is a Poor Inducer of Gamma Interferon: Amplification Induced by Interleukin-12. *Infect Immun.* 2022;90(3):e0055821. doi: 10.1128/iai.00558-21
44. Zhi H, Xie J, Skare JT. The Classical Complement Pathway Is Required to Control *Borrelia burgdorferi* Levels During Experimental Infection. *Front Immunol.* 2018;9:959. doi: 10.3389/fimmu.2018.00959
45. Garcia BL, Zhi H, Wager B, Höök M, Skare JT. *Borrelia burgdorferi* BBK32 Inhibits the Classical Pathway by Blocking Activation of the C1 Complement Complex. *PLoS Pathog.* 2016;12(1):e1005404. doi: 10.1371/journal.ppat.1005404
46. Shakhidzhanov SS, Filippova AE, Butilin AA, Ataullakhanov FI. A modern view on the complement system. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):130–144. (In Russ). doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144

- 47.** Wagemakers A, Coumou J, Schuijt TJ, et al. An Ixodes ricinus Tick Salivary Lectin Pathway Inhibitor Protects Borrelia burgdorferi sensu lato from Human Complement. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016;16(4):223–228. doi: 10.1089/vbz.2015.1901
- 48.** Caine JA, Lin YP, Kessler JR, et al. Borrelia burgdorferi outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival [published correction appears in *Cell Microbiol.* 2021;23(1)]. *Cell Microbiol.* 2017;19(12): e12786. doi: 10.1111/cmi.12786
- 49.** Sajanti EM, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Kauko T, He Q, Hytönen J. Lyme Borreliosis and Deficient Mannose-Binding Lectin Pathway of Complement. *J Immunol.* 2015;194(1):358–363. doi: 10.4049/jimmunol.1402128
- 50.** Coumou J, Wagemakers A, Narasimhan S, et al. The role of Mannose Binding Lectin in the immune response against Borrelia burgdorferi sensu lato. *Sci Rep.* 2019;9(1):1431. doi: 10.1038/s41598-018-37922-8
- 51.** Kraiczky P, Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of Borrelia burgdorferi: Structure, function and regulation of gene expression. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013;4(1-2):26–34. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.039
- 52.** Hallström T, Siegel C, Mörgelin M, et al. CspA from Borrelia burgdorferi inhibits the terminal complement pathway. *mBio.* 2013;4(4):e00481–13. doi: 10.1128/mBio.00481-13
- 53.** Sayfullin RF, Zvereva NN, Saifullin MA, et al. Detection of antibodies to B. burgdorferi by enzyme immunoassay in patients with Lyme borreliosis. *Children Infections.* 2022;21(4):32–36. (In Russ). doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-4-32-36
- 54.** Markowicz M, Reiter M, Gamper J, Stanek G, Stockinger H. Persistent Anti-Borrelia IgM Antibodies without Lyme Borreliosis in the Clinical and Immunological Context. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e0102021. doi: 10.1128/Spectrum.01020-21
- 55.** D'Arco C, Dattwyler RJ, Arnaboldi PM. Borrelia burgdorferi-specific IgA in Lyme Disease. *EBioMedicine.* 2017;19:91–97. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.025
- 56.** Norris SJ. vls Antigenic Variation Systems of Lyme Disease Borrelia: Eluding Host Immunity through both Random, Segmental Gene Conversion and Framework Heterogeneity. *Microbiol Spectr.* 2014;2(6). doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0038-2014
- 57.** Jiang R, Meng H, Raddassi K, et al. Single-cell immunophenotyping of the skin lesion erythema migrans identifies IgM memory B cells. *JCI Insight.* 2021;6(12):e148035. doi: 10.1172/jci.insight.148035
- 58.** Lasky CE, Pratt CL, Hilliard KA, Jones JL, Brown CR. T Cells Exacerbate Lyme Borreliosis in TLR2-Deficient Mice. *Front Immunol.* 2016;(7):468. doi: 10.3389/fimmu.2016.00468
- 59.** Divan A, Budd RC, Tobin RP, Newell-Rogers MK. $\gamma\delta$ T Cells and dendritic cells in refractory Lyme arthritis. *J Leukoc Biol.* 2015;97(4):653–663. doi: 10.1189/jlb.2RU0714-343RR

ОБ АВТОРАХ

* Самойлов Кирилл Владимирович;

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: 0000-0002-8477-8551;
eLibrary SPIN: 4710-0894;
e-mail: samoilov.krl@gmail.com

Коваль Даниил Петрович;

ORCID: 0000-0001-9056-9986;
e-mail: daniil.vova555@gmail.com

Ильинских Екатерина Николаевна, д.м.н., доцент;

ORCID: 0000-0001-7646-6905;
eLibrary SPIN: 5245-5958;
e-mail: infconf2009@mail.ru

Филатова Евгения Николаевна;

ORCID: 0000-0001-9951-8632;
eLibrary SPIN: 8094-3417;
e-mail: synamber@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Kirill V. Samoylov, MD;

address: 2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russia;
ORCID: 0000-0002-8477-8551;
eLibrary SPIN: 4710-0894;
e-mail: samoilov.krl@gmail.com

Daniil P. Koval;

ORCID: 0000-0001-9056-9986;
e-mail: daniil.vova555@gmail.com

Ekaterina N. Ilyinskikh, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-7646-6905;
eLibrary SPIN: 5245-5958;
e-mail: infconf2009@mail.ru

Evgenia N. Filatova, MD;

ORCID: 0000-0001-9951-8632;
eLibrary SPIN: 8094-3417;
e-mail: synamber@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author