

С.Ф.Бикетов, В.В.Фирстова, И.И.Любимов

**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗА  
ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ**

ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск

В статье приводится характеристика возбудителей клещевых боррелиозов, описаны резервуарные хозяева и переносчики боррелий. Рассмотрено участие компонентов слюны клещей и поверхностных антигенов спирохет в механизмах инфицирования млекопитающих боррелиями. Изложен иммунопатогенез клещевого боррелиоза. Дана оценка существующим методам диагностики и вакцинопрофилактики клещевого боррелиоза.

*Ключевые слова:* боррелиоз, антигены, иммунопатогенез, иксодовые клещи, биоактивные молекулы слюны клещей.

Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, Лаймборрелиоз) – группа этиологически самостоятельных хронических или рецидивирующих спирохетозных природно-очаговых инфекций, возбудители которых передаются иксодовыми клещами и способны поражать различные системы органов (центральную нервную систему, сердечно-сосудистую, кожу, опорно-двигательный аппарат) [3]. Вследствие запуска мощного комплекса воспалительных иммунологических реакций клещевой боррелиоз имеет склонность к хроническому и рецидивирующему течению.

**Возбудитель клещевого боррелиоза (КБ).**

Для человека доказана патогенность трех геновидов *Borrelia burgdorferi*, которые распространены в эндемичных регионах мира неравномерно. Среди евроазиатских изолятов боррелий преобладают два геновида: *B. afzelii* и *B. garinii*. Все выделенные в Северной Америке изоляты боррелий относятся к группе *B. burgdorferi sensu stricto* [20].

По форме спирохеты напоминают штопорообразную извитую спираль. По методу Грама спирохета не окрашивается. Имеет жгутики, число которых у некоторых штаммов может варьировать. Боррелии культивируют на жидкой питательной среде, содержащей множество компонентов. Малый диаметр спирохет позволяет им проникать через большинство бактериальных фильтров. Микробная клетка *B. burgdorferi* состоит из плазматического цилиндра, окруженного клеточной мембраной, содержащей термостабильный липополисахарид. Оптимальная температура роста спирохет 33–37 °С. Гетерогенность штаммов по морфологии, плазмидному составу и другим характеристикам, вероятно, обуславливает различия в клинических проявлениях боррелиоза [2].

**Резервуарные хозяева клещевого боррелиоза.** Основные резервуарные хозяева возбудителя – мышевидные грызуны, а также дикие и домашние животные – прокормители клещей (кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот). Определенное значение имеют птицы, распространяющие клещей при

перелетах. Клещи инфицируются спирохетами на стадии личинки (лавры) во время питания кровью резервуарных хозяев.

**Переносчики клещевого боррелиоза.** Основные переносчики боррелий – иксодовые клещи: *Ixodes ricinus*, *I. persulcatus*, *I. damini*. Возбудители инфекций способны пожизненно персистировать в организме клещей и могут передаваться потомству транс-овариально. Естественная зараженность клещей боррелиями в эндемичных очагах достигает 60 %, а в высоко эндемичных Северо-Западных районах России – до 100 % [1]. Нередко в одном клеще содержится одновременно два и более геновидов боррелий [3]. Наибольшая опасность заразиться болезнью Лайма существует в весенне-летний период – сезон наибольшей активности клещей.

На каждой стадии развития (личинка, нимфа и имаго) клещи должны хотя бы раз выпить кровью хозяина-позвоночного животного, прежде чем они смогут перейти в следующую стадию. В напитавшейся на инфицированных резервуарных хозяевах личинке (ларве) в начале спирохеты быстро размножаются, однако к концу линьки и выходу нимфы их количество резко падает. Следовательно, к моменту контакта с потенциальной жертвой количество спирохет в нимфе минимально. Такой результат частично объясняет низкий процент заражаемости (1–2 %) новых хозяев при укусах [40]. Для человека наиболее значимой в эпидемиологическом плане фазой развития клещей является нимфа – переходная стадия развития от ларвы к взрослому клещу.

**Заражение млекопитающих.** В месте присасывания клеща к коже млекопитающего формируется полость, которая в процессе питания постоянно пополняется новыми порциями слюны. В слюне кровососущих клещей содержатся многочисленные биоактивные компоненты с широким набором фармакологических свойств, в число которых входят антикоагулянты, ферменты и ингибиторы, местные анестетики, противовоспалительные соединения, токсины и другие секреты [4, 15, 25, 30, 35]. Слюна клещей *Ixodes*

spp. оказывает ингибирующее действие на комплементзависимый и комплементнезависимый пути элиминирующей активности чужеродных агентов/инфекций и продукцию супероксида полиморфно-ядерными нейтрофилами [38, 39, 42]. Компоненты слюны иксодовых клещей ингибируют пролиферацию Т-клеток [21, 27, 43], что, вероятно, может быть обусловлено наличием в слюне белка, связывающего интерлейкин-2 [18]; ингибируют комплементзависимый лизис эритроцитов [44], снижают продукцию провоспалительных цитокинов, оксида азота, ингибируют хемотаксис и адгезию полиморфно-ядерных нейтрофилов к *Borrelia burgdorferi* [32], а также киллинг спирохет макрофагами [28]. Боррелии, попадая в организм млекопитающего вместе со слюной клеща, оказывающей иммуномодулирующее действие, некоторое время остаются недоступными для распознавания их иммунной системой млекопитающего. В результате спирохеты получают достаточное время на адаптацию *in situ* с целью последующей диссеминации боррелий в организме хозяина.

Таким образом, слюна клещей необходима для эффективного инфицирования организма человека и животных возбудителями боррелиоза. Экспериментальное подтверждение этому было получено при заражении животных *B. burgdorferi* с помощью инфицированных клещей и путем подкожной инъекции [45]. При «шприцевом» заражении мышей боррелиями признаки инфекции появлялись в течение 3–4 недель. Если же боррелии передавались через укус клеща, то развитие КБ протекало медленнее (6–12 недель), течение болезни по клинике и гистологии в большей степени напоминало данное заболевание у людей [50].

По экспериментальным данным, для заражения млекопитающего *B. burgdorferi* клещ должен питаться не менее 48 ч [41]. Во время питания кровью начинается активное размножение спирохет в кишечнике клеща – количество боррелий увеличивается до нескольких сотен и даже нескольких сотен тысяч [26]. Наряду с быстрым увеличением численности в популяции спирохет происходят качественные изменения антигенного состава. Геном *B. burgdorferi* кодирует большое количество липопротеинов, многие из которых экспрессируются только на определенной стадии развития спирохет. Так, у некормленного клеща в кишечнике фактически все спирохеты экспрессируют преимущественно один главный поверхностный протеин – Osp A. За счет OspA спирохеты избирательно прикрепляются к клеткам эпителия кишечника клеща [34]. Он же доминирует при экспериментальном размножении боррелий *in vitro*. Однако, начиная с первого дня питания кровью, резко увеличивается экспрессия другого липопротеина – OspC, которая достигает максимума через 48 ч. Следовательно, процессы репрессии OspA и стимуляции синтеза OspC коррелируют с выходом спирохет из кишечника, диссеминацией в гемолимфе и проникновением в слюнные железы клеща.

Накопление боррелий в слюнных железах подтверждено с помощью микроскопии. После двухдневного кормления в слюнных железах и прилежащем участке кожи хозяина выявляются боррелии только двух фенотипов: экспрессирующие OspC и не экспрессирующие ни OspC, ни OspA. OspC, вероятно, играет важную роль на ранней стадии инфицирования млекопитающих о чем свидетельствует положительная сероконверсия к OspC у зараженных боррелиозом животных [5].

Переключение экспрессии генов поверхностных протеинов с OspA на OspC происходит под влиянием множества факторов, например: температуры – в процессе кормления клещ из окружающей среды, с температурой 20–25 °С, попадает в температурный режим хозяина 37–39 °С [36]; плотности клеток: снижение объема популяции боррелий в клеще при действии OspA-вакцины или сыворотки приводит к снижению суммарного количества OspC вследствие снижения общего количества боррелий в слюнных железах [6]; фазы роста боррелий [5]; pH окружающей среды – в процессе питания кровью в кишечнике клеща наблюдается снижение pH с 7,4 до 6,8, при этом значительно изменяется уровень экспрессии OspA, OspC, VlsE и других поверхностных антигенов [36]; молекулярных факторов взаимодействия патогена и организма хозяина [7].

**Имунопатогенез клещевого боррелиоза.** Согласно общепринятому взгляду на течение боррелиозной инфекции выделяют три стадии развития болезни: стадия локальной инфекции с развитием патологического процесса в месте внедрения возбудителей; стадия диссеминации боррелий по организму от места его первичного внедрения; стадия органических поражений, как результат длительного патогенного воздействия возбудителей на органы и системы.

Разделение на стадии довольно условно и, во многом, основывается на клинических проявлениях, а также временных характеристиках от момента инфицирования. Заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую, или миновать какую-либо из них, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей.

*Первая стадия – стадия локальной инфекции с развитием патологического процесса в месте внедрения возбудителей.* Локальная инфекция развивается обычно на участке кожи в месте присасывания иксодового клеща. В этой стадии клинические симптомы часто касаются только кожных реакций и могут исчезать самостоятельно, даже без специфического антимикробного лечения.

Благодаря иммуносупрессивным свойствам слюны клеща боррелии преодолевают без больших потерь первую атаку врожденного иммунитета, представленного клетками Лангерганса и макрофагами кожи, фагоцитарная и киллерная активность которых значительно снижается. В слюне *I. scapularis* обнаружен белок Salp15, способный модулировать иммунный ответ. Salp15 влияет на адаптивный им-

мунитет благодаря способности взаимодействовать с С-лектиновым рецептором DC-SIGN дендритных клеток, что приводит к ингибированию продукции воспалительных цитокинов дендритными клетками [25]. Кроме того, Salp15 специфически связывается с CD4-рецептором на поверхности Т-хелперов, исключая рецептор-опосредованные клеточные взаимодействия и снижая синтез ИЛ-2, ослабляя тем самым пролиферацию Т-лимфоцитов [16].

Первые несколько дней в образованной в месте укуса полости боррелии активно размножаются. Первые проявления болезни неспецифичны: озноб, повышение температуры тела, головная боль, ломота в мышцах, выраженная слабость и утомляемость. По мере размножения боррелий в месте укуса клеща часто образуется эритема. Благодаря способности спирохет к самостоятельным поступательным движениям в тканях эритема начинает распространяться кольцеобразно (в среднем через 7 дней после возникновения), значительно увеличиваясь в диаметре. В отличие от многих других патогенных бактерий боррелии не синтезируют коллагеназу, эластазу, гиалуронидазу или какие-либо другие ферменты, способствующие распространению в тканях. Для этих целей боррелии связываются с плазмином, плазминогеном и активируют металлопротеазы хозяина [17]. Благодаря этим связям формируются биоактивные протеазы, растворяющие экстрацеллюлярный матрикс. В результате появляется мощный фактор воспаления – С5а с хемотаксическим действием. Под воздействием факторов воспаления спирохеты теряют свою подвижность, активно фагоцитируются по комплемент-зависимому пути за счет активации каскада компонентов комплемента. Активированные макрофаги резко повышают фагоцитирующую способность и синтез протеаз, разрушающих поглощенные частицы. Одновременно макрофаги начинают синтезировать новые медиаторы и активные формы кислорода (кислородный взрыв), включающие синглетный кислород, ион гидроксила, перекись водорода и окись азота [2, 25]. Количество боррелий уменьшается, местные воспалительные реакции затухают. В результате в центре эритемы формируется зона просветления.

В случае завершеного фагоцитоза антигены боррелий процессируются на поверхность фагоцитов и в ассоциации с антигенами второго комплекса гистосовместимости презентуются лимфоцитам. Запускается специфическая активация иммунной системы. Формирование протективного иммунного ответа напрямую зависит от способности лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке В-клеток в антителообразующие клетки. В слюне клещей *I. ricinus* содержится белок, ингибирующий клеточную пролиферацию. Супрессия пролиферации В-лимфоцитов на первых стадиях инфекционного процесса при боррелиозе приводит к ингибированию продукции специфических антител к *B. burgdorferi* [21, 49]. Таким образом, синтез специфических антител при

боррелиозе начинается в более отдаленные сроки, когда количество и распространенность по организму спирохет значительно возрастает.

Синтезированные антитела и их F(ab)<sub>2</sub>-фрагменты способны генерировать активные формы кислорода и запускать кислородзависимый путь фагоцитоза. Включению этого механизма способствуют супероксид анионы, образующиеся при кислородном взрыве в процессе фагоцитоза [11].

Иногда видимые проявления локальной стадии инфекции отсутствуют, т.е. нет характерной мигрирующей эритемы. Одной из самых вероятных причин этого является то, что боррелии относительно быстро покидают место своего первичного внедрения, в связи с чем в коже не возникает местное воспаление. Клиническое проявление КБ начинается сразу со 2-й или 3-й стадии заболевания.

При своевременно начатом лечении и достаточном иммунном ответе организма боррелии полностью элиминируются. В отсутствие антибиотикотерапии, клеточные и гуморальные факторы защиты чаще не способны полностью справиться с возбудителем. Заболевание переходит во *вторую стадию – стадию диссеминации боррелий по организму от места его первичного внедрения*; а иногда сразу в *третью – стадию органических поражений*. Сроки их развития варьируют.

В ответ на появление специфических антител боррелии активно модулируют экспрессию своих поверхностных антигенов, что позволяет им временно скрыться от защитных сил организма [29]. Кроме того, на поверхности боррелий имеются белки, которые оказывают активное блокирующее действие на систему комплемента, инактивируя С3b компонент. Уровень экспрессии белков варьирует у разных видов спирохет. Наличие этих белков позволяет спирохетам противостоять комплементзависимому лизису [10]. Таким образом, часть спирохет выживает и с током крови и лимфы мигрирует в другие участки организма. Клинически это может проявляться возникновением новых эритем на различных участках тела инфицированного организма.

Результаты исследований и клинических наблюдений последних лет позволяют предполагать, что от вида боррелий может зависеть характер органических поражений у пациента. Обнаружены ассоциации между *B. garinii* и неврологическими проявлениями, *B. burgdorferi sensu stricto* и Лайм-артритом, *B. afzelii* и хроническим атрофическим дерматитом [18]. Следовательно, наблюдаемые различия в клинической картине течения КБ у больных в различных точках нозоареала этой инфекции могут иметь в своей основе генетическую гетерогенность возбудителей боррелиоза.

Попадая в различные органы и ткани спирохеты повторно активизируют иммунную систему, что приводит к генерализованному и местному гуморальному и клеточному гипериммунному ответу. Происходит выработка специфических антител IgM

(с максимумом на 3–6-й неделе болезни) и затем IgG (с пиком на 1,5–3-м месяце болезни) в ответ на появление флагеллярного жгутикового антигена боррелий массой 41 кДа [22]. Концентрация IgG в сыворотке крови повышается постепенно в течение месяцев, с увеличением числа боррелий. Все больные во вторичный или третичный периоды болезни имеют повышенный титр иммуноглобулинов класса G.

В результате обследования группы больных с манифестными формами иксодового клещевого боррелиоза было выявлено, что специфические антитела у них преимущественно принадлежат к подклассам Ig G1 и в меньшей степени Ig G3 [22]. Антитела к *B. burgdorferi* подкласса Ig G2 обнаруживаются в низкой концентрации только на поздних стадиях заболевания, а специфические антитела подкласса Ig G4, как правило, отсутствуют. По всей видимости, иммунный ответ у человека на боррелиозную инфекцию идет по Т-хелперному типу. Изучение изменения уровней антител при проведении антибиотикотерапии больным с поздними стадиями боррелиоза показало, что эффективность применяемого лечебного курса коррелирует со снижением в крови пациентов концентрации антител подкласса IgG1 к флагеллину *B. burgdorferi* [22].

Важным иммуногеном в патогенезе КБ являются липопротеины. Это мощные индукторы воспалительных реакций, которые, находясь длительное время на поверхности боррелий, могут активировать факторы неспецифической резистентности [29]. Испытывая прессинг со стороны различных факторов резистентности организма, боррелии образуют мембранные выпячивания, формирующие антигенный слой липопротеинов (DbpA, OspB, OspC, OspE и т.д.). Изменение экспрессии поверхностных липопропротеинов позволяет боррелиям противостоять гуморальному звену специфического иммунитета. Одновременно появление спирохет с новым поверхностным антигенным составом индуцирует синтез новых специфических IgM и IgG. Развивается поликлональная активация В-лимфоцитов [14]. Образовавшиеся в большом количестве иммунные комплексы (антиген-антитело) не успевают полностью элиминироваться из организма. Часть иммунных комплексов, скапливаясь в пораженных тканях, активирует основные факторы воспаления – генерацию лейкоцитарных стимулов и фагоцитоз. Характерной особенностью боррелиоза является наличие лимфоплазматических инфильтратов, обнаруживаемых в коже, подкожной клетчатке, лимфатических узлах, селезенке, мозге, периферических ганглиях.

Клеточный иммунный ответ формируется по мере прогрессирования заболевания, при этом наибольшая реактивность мононуклеарных клеток проявляется в тканях-«мишенях». На поздних стадиях заболевания, наряду с пролиферацией лимфоцитов, повышается функциональная активность Т-хелперов и Т-супрессоров, индекс стимуляции лимфоцитов

крови. Преобладание Th-1 иммунного ответа обуславливает постоянную активацию макрофагов [47] и как результат хронизацию воспалительного процесса. Продуцируемые в широком спектре антитела обладают перекрестной иммунологической активностью как в отношении антигенов боррелий, так и тканевых белков (аксональные белки нервной ткани, белки синовиальной оболочки и др.). По мере прогрессирования заболевания аутоиммунные механизмы приобретают значимость в патогенезе.

Кроме опосредованного повреждающего действия, существуют веские основания предполагать наличие у боррелий своеобразных токсинов, причем как с эндо- так и экзопродукцией. У *B. burgdorferi* идентифицирован ген, ответственный за синтез белка экзотоксина, который получил название *Bbtox1*. Его действие аналогично ботулотоксину C2, и именно с его продукцией связываются некоторые патологические изменения со стороны нервной системы [9].

Таким образом, замедленный иммунный ответ, связанный с относительно поздней и слабовыраженной боррелиемией, развитием аутоиммунных реакций и возможностью внутриклеточной персистенции возбудителя являются одними из основных причин хронизации инфекции.

#### Диагностика клещевого боррелиоза.

Обнаружить спирохету в тканях млекопитающих очень сложно. Наиболее надежный метод выявления боррелий – обработка образца специфическими антителами к боррелиям, мечеными флюоресцеином.

**Вакцинопрофилактика клещевого боррелиоза.** После инфекции обычно развивается непродолжительный иммунитет. Как и при других спирохетозах, иммунитет при клещевом боррелиозе носит нестерильный характер. У переболевших могут быть повторные случаи заражения.

Специфическая профилактика КБ в России до настоящего времени не разработана. В Америке была разработана вакцина против Лайм боррелиоза на основе рекомбинантного OspA (rOspA), однако в 2002 г. данный препарат снят с производства в связи с высокой вероятностью развития аутоиммунных процессов после вакцинации у отдельных индивидуумов. rOspA способен перекрестно реагировать с белком hLFA-1 [19], который присутствует у позитивных по HLA-DR4 гену людей.

Другое направление по разработке вакцины направлено на создание антиклещевого иммунитета на основе иммунодоминантных протеинов слюны [49]. В естественных условиях антиклещевой иммунитет способны формировать многие млекопитающие (морские свинки, кролики, собаки, рогатый скот). В эндемичных по боррелиозу регионах случаи заболевания боррелиозом у местных жителей отмечаются крайне редко в связи с наличием у людей естественного антиклещевого иммунитета [8]. Приведенный факт свидетельствует о перспективности работы в данном направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арумова Е.А., Воронцова Т.В. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России. Дезинфекционное дело. 2000; 2:45–7.
2. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Кольцово, 2005. 85с.
3. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней России в XX веке. М.: Медицина; 2003. 664 с.
4. Alekseev A.N., Arumova E.A., Vasilieva I.S. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in female cement plug of *Ixodes persulcatus* ticks (Acari, Ixodidae). Exp. Appl. Acarol. 1995; 19:519–22.
5. Anguita J.A., Hedrick M.N., Fikrig E. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the tick and the mammalian host. FEMS Microbiology Reviews. 2003; 27:493–504.
6. Babb K., El-Hage N., Miller J. C., Carroll J. A., Stevenson B. Distinct regulatory pathways control expression of *Borrelia burgdorferi* infection-associated OspC and Erp surface proteins. Infect. Immun. 2001; 69:4146–53.
7. Brooks C.S., Hefty P.S., Jolliff S.E., Akins D.R. Global analysis of *Borrelia burgdorferi* genes regulated by mammalian host-specific signals. Infect. Immun. 2003; 71:3371–83.
8. Burke G., Wikel S.K., Spielman A., Telford S.R., McKay K., Krause P.J. Hypersensitivity to Ticks and Lyme Disease. Risk. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11(1):36–41.
9. Cartwright M.J., Martin S.E., Donta S.T. A Novel Toxin (Bb Tox 1) of *Borrelia burgdorferi*. 12th Annual International Conference on Lyme Borreliosis and Other Tick-borne Disorders. Chronic Lyme Disease: Basic Science and Clinical Approaches. 1999 LDF Conference Abstract, New York City, NY.
10. Connolly S.E., Benach J.L. The versatile roles of antibodies in borrelia infections. Nat. Rev. Microbiol. 2005; 3:411–20.
11. Connolly S.E., Thanassi D.G., Benach J.L. Generation of a Complement-Independent Bactericidal IgM against a Relapsing Fever *Borrelia*. J. Immunol. 2004; 172:1191–1197.
12. de la Fuente J., Kocan K.M. Strategies for development of vaccines for control of ixodid tick species. Parasite Immunol. 2006; 28:275–83.
13. Fang Ting Liang, Jun Yan, Mbow L.M., Sviat S.L., Gilmore R.D., Mamula M., Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* Changes Its Surface Antigenic Expression in Response to Host Immune Responses. Infect. Immun. 2004; 72(10):5759–67.
14. Franz J.K., Krause A. Lyme disease (Lyme borreliosis). Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2003; 17(2):241–64.
15. Fukumoto S., Sakaguchi T., You M., Xuan X., Fujisaki K. Tick troponin I-like molecule is a potent inhibitor for angiogenesis. Microvasc. Res. 2006; 71:218–21.
16. Garg R., Juncadella I.J., Ramamoorthi N., Ashish, Ananthanarayanan S.K., et al. Cutting edge: CD4 is the receptor for the tick saliva immunosuppressor, Salp15. J. Immunol. 2006; 177:6579–83.
17. Gebbia J.A., Coleman J.L., Benach J.L. *Borrelia* Spirochetes Upregulate Release and Activation of Matrix Metalloproteinase Gelatinase B (MMP-9) and Collagenase 1 (MMP-1) in Human Cells. Infect Immun. 2001; 69(1):456–62.
18. Gillespie R.D., Dolan M.C., Piesman J., Titus R.G. Identification of an IL-2 binding protein in the saliva of the Lyme disease vector tick *Ixodes scapularis*. J. Immunol. 2001; 166:4319–26.
19. Gross D.M., Forsthuber T., Tary-Lehmann M., Etiling C., Ito K., Nagy Z.A., Field J.A., Steere A.C., Huber B.T. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science. 1998; 281:703–6.
20. Grubhoffer L., Golovchenko M., Vancová M., Zacharovová-Slavičková K., Rudenko N., Oliver J.H. Lyme borreliosis: insights into tick-host-borrelia relations. Folia parasitologica. 2005; 52:279–94.
21. Hannier S., Liversidge J., Sternberg J.M., Bowman A.S. Characterization of the B-cell inhibitory protein factor in *Ixodes ricinus* tick saliva: a potential role in enhanced *Borrelia burgdorferi* transmission. Immunology. 2004; 113:40–8.
22. Hengge U.R., Tannapfel A., Tying S.K., Erbel R., Arendt G., Ruzicka T. Lyme borreliosis. Lancet Infect. Dis. 2003; 3:489–500.
23. Hepburn N.J., Williams A.S., Nunn M.A., Chamberlain-Banoub J.C., Hamer J., et al. In vivo characterization and therapeutic efficacy of a C5-specific inhibitor from the soft tick *Ornithodoros moubata*. J. Biol. Chem. 2007; 282:8292–99.
24. Hovius J.W.R., de Jong M.A.W.P., den Dunnen J., Litjens M., Fikrig E., et al. Salp15 binding to DC-SIGN inhibits dendritic cell function by impairing nucleosome remodeling and decreasing mRNA stability of pro-inflammatory cytokines. PLoS Pathog. 2008; 4:e31.
25. Hovius J.W.R., Levi M., Fikrig E. Salivating for Knowledge: Potential Pharmacological Agents in Tick Saliva. PLoS Med. 2008; 5(2):e43.
26. Keane-Myers A., Nickell S.P. Role of IL-4 and IFN $\gamma$  in modulation of immunity to *Borrelia burgdorferi* in mice. J. Immunol. 1995; 155:2020–8.
27. Kotsyfakis M., Sa-Nunes A., Francischetti I.M., Mather T.N., Andersen J.F., et al. Antiinflammatory and immunosuppressive activity of sialostatin L, a salivary cystatin from the tick *Ixodes scapularis*. J. Biol. Chem. 2006; 281:26298–307.
28. Kuthejllova M., Kopecky J., Stepanova G., Macela A. Tick salivary gland extract inhibits killing of *Borrelia afzelii* spirochetes by mouse macrophages. Infect. Immun. 2001; 69:575–8.
29. Liang F.T., Yan J., Mbow M.L., Sviat S.L., Gilmore R.D., Mamula M., Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* changes its surface antigenic expression in response to host human immune responses. Infect. Immun. 2004; 72(10):5759–67.
30. Maritz-Olivier C., Stutzer C., Jongejan F., Neitz A.W., Gaspar A.R. Tick anti-hemostatics: targets for future vaccines and therapeutics. Trends Parasitol. 2007; 23:397–407.
31. Matyniak J. E., Reiner S.L. T helper phenotype and genetic susceptibility in experimental Lyme disease. J. Exp. Med. 1995; 181:1251–4.
32. Montgomery R.R., Lusitani D., de Boisfleury Chevance A., Malawista S.E. Tick Saliva Reduces Adherence and Area of Human Neutrophils. Infect. Immun. 2004; 72(5):2989–94.
33. Pal U., de Silva A.M., Montgomery R.R., Fish D., Anguita J., Anderson J.F., Lobet Y., Fikrig E. Attachment of *Borrelia burgdorferi* within *Ixodes scapularis* mediated by outer surface protein A. J. Clin. Invest. 2000; 106:561–9.
34. Piesman J., Schneider B.C., Zeidner N.S. Use of quantitative PCR to measure density of *Borrelia burgdorferi* in the midgut and salivary glands of feeding tick vectors. J. Clin. Microbiol. 2001; 39:4145–48.
35. Ramamoorthi N., Narasimhan S., Pal U., Bao F., Yang X.F., et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. Nature. 2005; 436:573–7.
36. Ramamoorthy R., Scholl-Meeker D. *Borrelia burgdorferi* proteins whose expression is similarly affected by culture temperature and pH. Infect. Immun. 2001; 69:2739–42.
37. Rathinavelu S., Broadwater A., de Silva A.M. Does Host Complement Kill *Borrelia burgdorferi* within Ticks? Infect. Immun. 2003; 71(2):822–9.
38. Ribeiro, J.M.C., Weis J.J., Telford III S.R. Saliva of the tick *Ixodes dammini* inhibits neutrophil function. Exp. Parasitol. 1990; 70:382–8.
39. Schroeder H., Daix V., Gillet L., Renaud J.C., Vanderplasschen A. The paralogous salivary anti-complement proteins IRAC I and IRAC II encoded by *Ixodes ricinus* ticks have broad and complementary inhibitory activities against the complement of different host species. Microbes Infect. 2007; 9:247–50.
40. Schwan T.G., Piesman J. Vector interaction and molecular adaptation of Lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks. Emerg. Infect. Dis. 2002; 2:15–21.
41. Shih C.M., Pollack R.J., Telford III S.R., Spielman A. Delayed dissemination of Lyme disease spirochetes from the site of deposition in the skin of mice. J. Infect. Dis. 1992; 166:827–31.
42. Tyson K., Elkins C., Patterson H., Fikrig E., de Silva A. Biochemical and functional characterization of Salp20, an *Ixodes scapularis* salivary protein that inhibits the complement pathway. Insect. Mol. Biol. 2007; 16:469–79.
43. Urioste S., Hall L.R., Telford III S.R., Titus R.G. Saliva of the Lyme disease vector, *Ixodes dammini*, blocks cell activation by a nonprostaglandin E<sub>2</sub>-dependent mechanism. J. Exp. Med. 1994; 180:1077–85.
44. Valenzuela J.G., Charlab R., Mather T.N., Ribeiro J.M. Purification, cloning, and expression of a novel salivary anticomplement protein from the tick, *Ixodes scapularis*. J. Biol. Chem. 2000; 275:18717–23.
45. Wang G. Direct detection methods for Lyme *Borrelia*, including the use of quantitative assay. Vector born zoonotic dis. 2002; 2(4):223–31.
46. Wikel S.K. Host immunity to ticks. Annu. Rev. Entomol. 1996; 41:1–22.
47. Yssel H., Shanafelt M. D., Sodenberg C., Schneider R., Peltz G. *Borrelia burgdorferi* activates a T helper type 1-like T cell subset in Lyme arthritis. J. Exp. Med. 1991; 174:593–601.
48. Yu D., Liang J., Yu H., Wu H., Xu C., et al. A tick B-cell inhibitory protein from salivary glands of the hard tick, *Hyalomma asiaticum asiaticum*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 343:585–90.
49. Yun Xu, Bruno J.F., Luft B.J. Identification of novel tick salivary gland proteins for vaccine development. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 326:901–4.
50. Zeidner N.S., Nuncio M.S., Schneider B.S., Gern L., Piesman J., Brandao O., Filipe A.R. A Portuguese isolate of *Borrelia lusitaniae* induces disease in C3H/HeN mice. J. Med. Microbiol. 2001; 50:1055–60.

## Об авторах:

Бикетов С.Ф., Фирстова В.В., Любимов И.И. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. 142279, Московская обл., Серпуховский р-он, п. Оболенск. E-mail: biketov@obolensk.org

S.F.Bicketov, V.V.Firstova, I.I.Lyubimov

**Ethiology and Immunopathogenesis Peculiarities  
of Ixodic Tick-Borne Borreliosis**

*State Research Center of Applied Microbiology and Biotechnology,  
Obolensk*

The characteristics of tick-borne borreliosis agents and borrelia reservoir hosts and vectors are presented in the article. Considered is participation of ticks' saliva components and superficial spirochete antigens in the mechanisms of mammals infectioning with borrelia. Immunopathogenesis of tick-borne borreliosis is described. The available methods of diagnostics and

vaccine prophylaxis of tick-borne borreliosis are evaluated.

*Key words:* borreliosis, antigens, immunopathogenesis, ixodic ticks, bioactive molecules of ticks' saliva.

**Authors:**

*Bicketov S.F., Firstova V.V., Lyubimov I.I.* State Research Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk. E-mail: bicketov@obolensk.org

Поступила 09.06.09.