

КОМПЛЕКС LYME BORRELIA – КЛІНІЧНИЙ НАБІР ГЕНОМНИХ ВИДІВ

©С. О. Никитюк, С. І. Климнюк, С. С. Левенець, І. М. Горішний

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Лайм-бореліоз (ЛБ) – це бореліозна інфекція, спричинена кліщами, інфікованими трьома видами *Borrelia*: *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi sensu stricto*. Передається укусами кліщів.

Метою статті є обговорення генетичних методів обстеження при підозрі на Лайм бореліоз.

Матеріал і методи. Пошук літератури в системі MEDLINE та базі даних Scopus.

Результати. Генетичну ідентичність ізольованих борелій пропонується визначати шляхом аналізу послідовностей генів, ампліфікованих за допомогою ПЛР. Ген *OspC* здатний до горизонтальної передачі, що призводить до величезного різноманіття новосинтезованих кодованих ним білків. Це дозволяє спірохеті утворити нові антигенні епітопи, щоб уникнути імунної відповіді хазяїна.

Висновки. Штами *B. burgdorferi sensu stricto* демонструють високу генетичну гетерогенність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хвороба Лайма; бореліоз; ІФА; імуноблот; ПЛР-тест.

Вступ. Хвороба Лайма (ХЛ) викликається трьома видами борелій *Borrelia burgdorferi* (*Borrelia afzelii*, *B. garinii* і *B. burgdorferi sensu stricto*) і має різні стадії перебігу. Клінічні прояви ЛБ поділені на три етапи: ранній локалізований етап, який характеризується мігруючою еритемою (МЕ) в місці укусу кліща, що представляє собою округлу червону пляму, яка поступово відцентрово розширюється та досягає 15–20 см в діаметрі. Рання генералізована стадія може бути представлена множинною мігруючою еритемою (МЕ), бореліальною лімфоцитомою, нейробореліозом, кардитом або артритом. Пізні генералізовані стадії проявляються артритом Лайма і неврологічними симптомами [1, 2].

Якщо хворобу Лайма не лікувати, вона може прогресувати через серію фаз і в кінцевому підсумку пошкоджувати суглоби, серце та нервову систему. Хворобу Лайма зазвичай лікують антибіотиками, хоча повідомлялося про стійкість до них.

Зараз золотим стандартом виявлення хвороби Лайма (ХЛ) є серологічна діагностика, заснована переважно на тестах ІФА та Вестерн-блот (ВБ). Проте, на початковій фазі інфекції через настання так званого періоду серологічного вікна, велике значення приділяється вивченню особливостей генетичного профілю, підтвердженню молекулярними методами – полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР), що є більш чутливою та специфічною [3]. Генетичну ідентичність ізольованих спірохет визначали шляхом аналізу послідовностей генів, ампліфікованих за допомогою ПЛР на основі гена міжгенного спейсерного амплікона 5S (grrf)-23S (rrl) *Borrelia burgdorferi sensu lato* [4].

Філогенетичний аналіз показав, що ці виявлені спірохети генетично пов'язані з геновидами *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii* з високою гомологією послідовностей у геновидах *B. garinii* (91,0–98,7 %) та *B. afzelii* (97 %).

Дослідження культивованих клітин *B. burgdorferi* показало, що спірохета контролює рівні транскрипції *vlsE* у відповідь на сигнали навколишнього середовища. Аналіз злиття *PvlsE::gfp* у *B. burgdorferi* показав, що продукція *VlsE* контролюється на рівні ініціації транскрипції, і були ідентифіковані ділянки 5' ДНК, які беруть участь у регуляції. Аналіз зсуву електрофоретичної рухливості виявив якісні та кількісні зміни у моделях комплексів білка-ДНК, що утворюються між промотором *VlsE* та білками цитоплазми. Це свідчить про участь ДНК-зв'язуючих білків у регуляції *vlsE*, причому щонайменше один білок діє як активатор транскрипції [5].

Згідно з аналізом Nicolas W. J. Schröder, індукція прозапальних цитокінів *B. burgdorferi* в основному опосередковується білками зовнішньої поверхні, які взаємодіють з гетеродимерами TLR-2/TLR-1. Кров від осіб, гетерозиготних за поліморфізмом TLR-2 Arg753Gln, була перевірена на вивільнення цитокінів при стимуляції лізатом *Borrelia*, і індукція TNF- α та IFN- γ була значно нижчою, порівняно з особами, які не виявляли цієї варіації [6]. В даному дослідженні охопили 155 пацієнтів із хворобою Лайма з відповідними контрольними групами та виявили, що поліморфізм rs5743708 може впливати на прогресування захворювання. Rs5743708 є SNP (Single Nucleotide Polymorphism) в області, що кодує білок, гена Toll-подібного рецептора 2 (TLR2) на хромосомі 4, і викликає заміну амінокислот аргініну на глутамін у позиції 753 білка TLR2. Автори припускають, що rs5743708 може захищати від прогресування хвороби Лайма, зменшуючи передачу сигналів TLR2, тим самим запобігаючи активації імунної системи, яка посилює симптоми хвороби Лайма.

Для вивчення мінливості та ідентифікації геновидів у комплексі *B. burgdorferi sensu lato* були використані різні фенотипові та генотипові методи.

Аналіз послідовності амінокислот OspC є корисним інструментом для ідентифікації видів *Borrelia* та для оцінки розбіжностей між видами *Borrelia* та всередині них, але не для ідентифікації видів *Borrelia*. За дослідженнями Lagal V, et al., на основі аналізу послідовностей OspC дозволили визначити 58 груп. Лише 10 з цих груп включають всі штами, виділені з дисемінованих форм, які вважаються інвазивними. Це дослідження підтвердило, що інвазивні штами не розподілені серед усіх 69 груп OspC, а належать лише до 24 груп. Це свідчить про те, що OspC може бути залучений до інвазивності *B. burgdorferi* [7].

Аналіз гена OspC дав цінну інформацію. Ген OspC, розташований у кільцевій плазміді розміром 26 kb, має високий ступінь гетерогенності. В науковому дослідженні, заснованому на аналізі послідовностей OspC, дозволили визначити 58 груп. Лише 10 із цих груп включають усі штами, виділені з дисемінованих форм, які вважаються інвазивними. Це передбачає, що OspC може бути втягнутим в інвазивність *B. burgdorferi* [8]. Велика різноманітність OspC, порівняно з OspA (один тип у *B. burgdorferi sensu stricto* та *B. afzelii*), є вагомим доказом того, що імунологічний відбір та перенесення генів відбувалися часто у *B. burgdorferi sensu stricto* та *B. afzelii*. Цей частотно-залежний відбір створюється імунною системою господаря, оскільки OspC є основним захисним антигеном і експресується на поверхні спірохет [9]. Це може викликати сильну відповідь імуноглобуліну M на ранній стадії.

На додаток до імунологічного відбору існує ще одна стратегія для бактерій, щоб уникнути імунологічної атаки. Останні дослідження показують, що спірохети у кліща є однорідною популяцією, яка в основному виробляє OspA. Багато спірохет виробляють як OspA, так і OspC, тоді як інші виробляють лише один Osp, а деякі не виробляють жодного Osp. Більшість спірохет у слинних залозах і дермі господаря не виробляють ні OspA, ні OspC, а значна меншість виробляє лише OspC. OspC може відігравати певну роль, дозволяючи спірохетам виходити з кишечника в гемоцелі. OspA служить для зв'язування спірохет у середній кишці кліща, а OspC полегшує перенесення з просвіту кишки в гемоцелі. Знижуючи регуляцію OspA, спірохети можуть звільнитися для міграції через епітелій середньої кишки кліща. Спірохети змінюють свою форму експресії OspA у кліщів, коли вони переміщуються з кишечника в слинну залозу та дерму господаря [10].

Сумнів будь-якого серологічного тесту на виявлення антитіл до *Borrelia burgdorferi* полягає в тому, чи забезпечують епітопи, включені в тест, достатню перехресну реактивність для виявлення інфекції всіма патогенними штамами цього виду.

Тест С6 базується на реактивності до одного пептиду [9]. Методом С6-тесту і 2-рівневого тестування проводили тестування зразків сироватки гострої фази, отриманих від 158 пацієнтів з мігруючою еритемою. В них генотип бореліального ізоляту був визначений на основі аналізу спейсерної області рибосомної ДНК 16S-23S та/або на генетичну варіацію гена білка С зовнішньої поверхні (OspC). У результаті отриманих даних чутливість тесту С6 (69,5 %) була вищою, ніж 2-рівневого тестування (38,9 %) ($P < .001$); однак різниця в чутливості була статистично значущою лише для пацієнтів, інфікованих 2 з 3 генотипів, визначених типом рибосомного спейсера. Також спостерігалася тенденція до того, що чутливість 2-рівневого тестування змінювалася залежно від генотипу OspC для 14 генотипів, представлених у дослідженні ($P = 0,7$). Це не спостерігається при тестуванні С6. Науковці вказують, що відсутність чутливості тесту С6 через різноманіття штамів обмежує використання цього серологічного тесту, порівняно з дворівневим тестуванням, у північно-американських пацієнтів із ранньою хворобою Лайма [11].

Різні види патогенних борелій мають різні клінічні симптоми, що зумовлюються специфічністю кліщового переносника. Навіть у регіонах, де зустрічається лише один вид кліщів, хвороба Лайма дуже по-різному проявляється в різних пацієнтів. Оскільки *Borrelia* демонструє дуже незначну рекомбінацію всередині або між видами, алелі гена можна використовувати для позначення клонів. Ген OspC дуже варіабельний у межах кожного виду і може бути використаний для визначення груп споріднених клонів. Раніше було показано, що лише чотири з сімнадцяти груп OspC *Borrelia burgdorferi sensu stricto* викликають інвазивні форми захворювання. Інші групи викликають мігруючу еритему, але не інвазивне захворювання, тоді як інші групи, здається, непатогенні для людини. У цьому дослідженні аналізується наявність гена OspC в *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii*. Лише дві групи у *B. afzelii* та чотири групи у *B. garinii* викликають інвазивне захворювання. Таким чином, лише десять із 58 визначених груп OspC викликають інвазивну і, ймовірно, хронічну хворобу Лайма [12].

Клінічні ізоляти кліщів *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, бактеріального агента хвороби Лайма, з північного сходу США, були секвензовані за 12 локусами, розташованими на основній хромосомі, і 7 плазмідами (lp54, cp26, cp9, lp17, lp28-2, lp і lp38). Ген білка С зовнішньої поверхні (OspC) показав найбільшу кількість [11] основних алелей (визначених як алелі, що відрізняються на 5 % або більше за нуклеотидною послідовністю), тоді як інші ORF мали лише від двох до чотирьох основних

алелей. Нерекombінуючий хромосомний маркер, спейсер рибосомної РНК *ggs-gflA*, був використаний для висновку про внутрішньовидову філогенію серед ізолятів *B. burgdorferi*. Таким чином, вчені змогли проаналізувати мультилокусні генотипи в контексті внутрішньовидового філогенезу *B. burgdorferi*. За винятком *OspC*, варіації послідовностей в плазмідних локусах показали широку невідповідність внутрішньовидовому філогенезу, підтриманому обміном частин ДНК, опосередкованому перенесенням плазмід. Мультилокусне зчеплення, яке часто спостерігається в популяціях *B. burgdorferi*, пов'язане швидше з «ефектом засновника», ніж з відсутністю рекомбінації. Виняткова філогенетична консистенція *OspC* у поєднанні з його селективно підтримуваним високим внутрішньовидовим різноманіттям, свідчать про домінуючу роль, яку *OspC* відіграє в ініціації та підтримці адаптивної диференціації у *B. burgdorferi* [12]. Ген *OspC* підлягає бічній передачі, що призводить до величезної різноманітності серед відповідних кодованих білків. Це дозволяє спірохеті розробити ряд епітопів, щоб уникнути імунної відповіді хазяїна.

Були секвензовані гени *OspC* 20 штамів *Borrelia*. Штами склалися з *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. andersonii*, *B. bissettii*, одного неописаного генотипу MI-8 та одного, ймовірно, нового виду *Borrelia* TXW-1. Високий ступінь подібності існує між *B. burgdorferi sensu stricto* і *B. bissettii*, а також між *B. bissettii* і *B. andersonii*. Бічні перенесення гена *OspC*, ймовірно, відбулися між *B. burgdorferi sensu stricto* та *B. bissettii* та між *B. bissettii* та *B. andersonii*. Допускають, що серед них відбувається внутрішня рекомбінація генів. Найвищий ступінь генетичної різноманітності серед генів спостерігався у двох варіабельних доменах (V1 і V2), напівваріабельному домені (SV) і видоспецифічних епітопах (між амінокислотами 28 і 31). Відмінності в послідовностях *OspC* серед південних штамів відображають різноманітність на рівнях штаму та генотипів. Цікаво, що інший неописаний південний ізолят, TXW-1, не був ампліфікований за різних умов ПЛР. У порівнянні з європейськими штамми *B. burgdorferi sensu stricto*, американські штамми *B. burgdorferi sensu stricto* демонструють більшу генетичну гетерогенність. Південні ізоляти *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. andersonii* та *B. bissettii* були змішані один з одним у філогенетичних деревах. У похідних деревах у даній роботі принаймні один південно-східний штам *B. burgdorferi*, MI-2, найбільш тісно пов'язаний з так званим інвазивним кластером, який володіє багатьма доведеними інвазивними для людини штамми. Експерименти щодо трансмісії показують, що MI-2 і штамми цієї групи південних спірохет здатні інфікувати мишей і хом'яків і що типовий переносник хвороби Лайма, *Ixodes*

scapularis, може отримати спірохети від інфікованих ссавців. В даний час штам MI-2 є єдиним південним ізолятом серед 20 проаналізованих. Встановлено, що кластери, які містять інвазивну групу *OspC*, можуть бути інвазивними для людей [13].

Артрит Лайма зазвичай викликає періодичні напади олігоартікулярного артриту в кількох великих суглобах, особливо в коліні. У невеликого відсотка пацієнтів може розвинути хронічний артрит, який знову вражає насамперед коліно. Діагноз зазвичай ґрунтується на наявності цієї характерної клінічної картини, впливу в ендемічній зоні та позитивної відповіді антитіл IgG до *B. burgdorferi*, визначеної за допомогою ІФА та Вестерн-блот. Крім того, спірохетальну ДНК часто можна виявити в суглобовій рідині за допомогою ПЛР [14].

Поліморфізм TLR1-1805GG у пацієнтів, інфікованих *B. burgdorferi* RST1, був пов'язаний із сильнішими Th1-подібними запальними реакціями, середовищем, яке може створити основу для антибіотикорезистентного артриту [13]. Було виявлено два SNP, які пов'язані з хворобою Лайма і можуть бути пов'язані з прогресуванням хвороби. Обидва SNP зустрічаються в генах сімейства Toll-подібних рецепторів, класу рецепторів клітинної поверхні, які беруть участь у вродженій імунній системі.

Дослідження 2012 року показало, що rs5743618 причетний до прогресування хвороби Лайма [14]. Rs5743618 являє собою SNP в положенні нуклеотида 1805 в області, що кодує білок, гена Toll-подібного рецептора 1 (TLR1). Автори обстежили 248 пацієнтів європеїдної раси з хворобою Лайма і виявили, що гомозиготні особи GG можуть мати більшу ймовірність розвитку антибіотикорезистентного артриту Лайма. Варіант 1805GG був виявлений у 51 % пацієнтів з висипом Лайма, тоді як частота цього поліморфізму становила 47 % у пацієнтів з антибіотикочутливим артритом і 62 % у пацієнтів з антибіотикорезистентним артритом. Пацієнти з антибіотикорезистентним артритом Лайма мали підвищену частоту варіанта GG, порівняно з пацієнтами, у яких спостерігався лише висип Лайма (OR=1,7, P=0,1), або пацієнтами з артритом, чутливим до антибіотиків (OR=1,9, P=0,05). Хоча ці значення р мають граничну статистичну значущість, автори стверджують, що співвідношення шансів типові для порівнянних випадків автоімунного артриту.

Проведено дослідження уражених суглобів у 157 хворих на іксодовий кліщовий бореліоз (ІКБ). Обстеження виявило, що зміни виникали в середньому через 4 місяці після укусів кліщів; вони були пов'язані з системними ознаками ранньої дисемінованої інфекції і рідше з'являлися пізніше. Найчастіше зустрічалися такі системні ознаки:

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

вторинна еритема (32 % пацієнтів), неврологічний синдром (13 %), серцево-судинні ураження (22 %), ураження очей (13 %) та ураження печінки (8 %). Суглобовий синдром проявлявся артралгією (53 пацієнти) та артритом (104 пацієнти), які досить часто виникали в зоні кліщового укусу. Це було характерною для суглобових уражень особливостю, що дозволяло відрізнити їх від інших ревматичних захворювань [15, 16]. Динамічне спостереження виявило різні клінічні варіації артриту Лайма та особливості генетичного профілю, тобто більшу поширеність HLA-A2, HLA-B15 та HLA-DR4, а також гаплотипів HLA A2-B15 та HLA-B15-DR4. Суглобові ураження були пов'язані з інтенсивною специфічною гуморальною імунною відповіддю. Інструментальні методи дослідження – ультразвукове дослідження суглобів, а також скінтиграфія кісток і суглобів – не виявили якісних відмінностей між артралгією та артритом, що свідчить про спільну природу різноінтенсивних

проявів артропатії при Лайм-бореліозі. Схильність HLA до Лайм-бореліозу, здається, не обмежується лише молекулами HLA, але деякі алелі HLA-DR також мають значний вплив і можуть мати значення для розуміння патогенезу цього захворювання. Зокрема, HLA-DRB1*04 і DRB1*17 (03) можуть сприяти розвитку Лайм-бореліозу в населення Латвії [17].

Висновки. Генетичне різноманіття хвороби Лайма сприяє поліморфізму симптомів та резистентності до терапії при невчасно розпочатому лікуванні хвороби.

Перспективи подальших досліджень. З практичної точки зору доцільним і перспективним є вивчення експресії та поліморфізму генів різних видів борелій залежно від регіону, де вони домінують, вивчення кореляції між експресією їхніх генів та домінуючими клінічними ознаками бореліозу Лайма в Європі та в різних регіонах України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Serum reactivity against *Borrelia burgdorferi* OspA in patients with rheumatoid arthritis / Y. F. Hsieh, H. W. Liu, T. C. Hsu [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2007. – Vol. 14 (11). – P. 1437–1441.
2. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy / M. S. Dryden, K. Saeed, S. Ogborn, P. Swales // Epidemiol. Infect. – 2015. – Vol. 143 (3). – P. 561–572.
3. Epidemiological surveillance of Lyme borreliosis in Bavaria, Germany, 2013–2020 / M. M. Böhmer, K. Ens, S. Böhm [et al.] // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9 (9). – P. 1872.
4. Stanek G. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? / G. Stanek, M. Reiter // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17 (4). – P. 487–493.
5. Strle F. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis / F. Strle, G. Stanek // Curr. Probl. Dermatol. – 2009. – Vol. 37. – P. 51–110.
6. Шкільна М. І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області / М. І. Шкільна // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 1 (83). – С. 36–40.
7. Випадок гострого нейробореліозу у хлопчика шкільного віку / С. О. Никитюк, М. М. Костик, С. В. Кізан, З. Я. Борис // Актуальна інфектологія. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 53–54.
8. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii* western blots (immunoblots) / G. L. Norman, J. M. Antigo, G. Bigaignon, W. R. Hogrefe // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34 (7). – P. 1732–1738.
9. Centers for disease control and prevention. Reported cases of Lyme disease by year, United States, 2002–

2011. – 2012. – URL: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html>.

10. Частота виявлення борелій і анаплазми у кліщів, вилучених від мешканців Тернопільської області / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. О. Никитюк [та ін.] // Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах : тези Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО ВАІ, 5–6 жовтня 2017 р., Житомир. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – С. 9–11.

11. Nykytyuk S. Clinical and immunological status of children with Lyme disease / S. Nykytyuk, S. Klymnyuk // Health Problems of Civilization. – 2021. DOI: 10.5114/hpc.2021.108379.

12. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis / E. C. Yoon, E. Vail, G. Kleinman [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2015. – Vol. 24 (5). – P. 317–321.

13. Центр громадського здоров'я України / МОЗ (phc.org.ua) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua>.

14. Steere A. C. Lyme disease / A. C. Steere // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 (2). – P. 115–125. DOI: 10.1056/nejm200107123450207.

15. Philip S. S. Current medical diagnosis and treatment / S. S. Philip // Spirochetal Infections. – New York: McGraw-Hill, 2013. – URL : <http://www.accessmedicine.com.eres.library.manoa.hawaii.edu/content.aspx?aiD=18802&searchStr=lyme+disease>.

16. Caulfield A. J. Lyme disease coinfections in the United States / A. J. Caulfield, B. S. Pritt // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35 (4). – P. 827–846.

17. Wilking H. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germa-

- ny / H. Wilking, K. Stark // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 219–224.
18. Disease-specific diagnosis of co-infecting tick-borne zoonoses: Babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease / P. J. Krause, K. McKay, C. A. Thompson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34 (9). – P. 1184–1191.
19. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans / P. J. Krause, D. Fish, S. Narasimhan, A. G. Barbour // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21 (17). – P. 631–639.
20. Diagnosing borreliosis / S. J. Cutler, N. Rudenko, M. Golovchenko [et al.] // *Vector-Borne Zoonotic Dis.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 2–11.
21. Nyman D. Lyme borreliosis (LB) / D. Nyman, P. Wahlberg // *EBM Guidelines*. [Electronic resource]. – 2017. – URL: https://www.ebmguidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031.
22. Steer A. C. Lyme borreliosis / A. C. Steer // *Harrison's infectious diseases* / D. L. Casper & A. S. Fauci eds. – 17th edn. – The McGraw-Hill Companies. – New York, 2010. – P. 670–676.
23. Проблемы серологической диагностики иксодового клещевого боррелиоза у детей / Е. А. Мурина, О. В. Голева, З. А. Осипова, А. Л. Мукомолова // *Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск.* – 2018. – № 13. – С. 38–40. – Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184\(1\)/38.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184(1)/38.pdf).
24. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9814). – P. 461–473.
25. Prevention of tick bites and protection against tick-borne diseases in south-eastern Poland / K. Bartosik, T. Kubrak, T. Olszewski [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2008. – Vol. 15 (2). – P. 181–185.
26. Перелік особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини та носіїв збудників цих хвороб: наказ МОЗ України від 19.07.1995 р. № 133.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*): 2017 case definition. – URL: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017>.
28. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek, V. Fingerle, K. P. Hunfeld [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17 (1). – P. 69–79.
29. Інфекційні хвороби: енциклопедичний довідник / за ред. Крамарьова С. О., Голубовської О. А. – 2-е вид., переробл. і допов. – К. : ТОВ «Гармонія», 2019. – 712 с.
30. Sigal L. H. Early disseminated Lyme disease: cardiac manifestations / L. H. Sigal // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98 (4A). – P. 25S–28S; discussion 28S–29S. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80041-2.
31. Иммунохимический анализ рекомбинантного химерного полипептида OspC [gar+afz] изолятов *b. garini* и *b. afzelli* / В. С. Караваев, Е. С. Олейникова, М. Ш. Азаев, А. Б. Беклемишев // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2016. – № 3. – С. 37–44.
32. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme diseases / S. Smiyan, I. Galaychuk, I. Zhulkevych [et al.] // *Reumatologia.* – 2019. – Vol. 57 (1). – P. 59–62. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83242>.
33. Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register separator commenting unavailable / V. Dahl, K. T. Wisell, C. G. Giske [et al.] // *Euro. Surveill.* – 2019. – Vol. 24 (20). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453.
34. [Electronic resource]. – URL : <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2959>.
35. Bacon R. M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006 / R. M. Bacon, K. J. Kugeler, P. S. Mead // *MMWR Surveill Summ.* – 2008. – Vol. 57 (10). – P. 1–9.
36. Nyman D. Lyme borreliosis (LB) EBM Guidelines / D. Nyman, P. Wahlberg. [Electronic resource]. – 2017. – URL: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031.
37. Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans / A. C. Steere, G. McHugh, C. Suarez [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36 (8). – P. 1078–1081.
38. Weber K. Aspects of Lyme borreliosis in Europe / K. Weber // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 20 (1). – P. 6–13.
39. Централизованная информационная система по инфекционным заболеваниям Европейского регионального бюро ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/search?q=lyme+disease+in+ukraine>.
40. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of *Borrelia miyamotoi* / L. Karan, M. Makenov, N. Kolyasnikova [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24 (5). – P. 860–867. DOI: 10.3201/eid2405.170829.
41. Климнюк С. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини / С. І. Климнюк, Л. Б. Романюк, М. І. Шкільна // *Інфекційні хвороби.* – 2017. – № 3. – С. 4–9.
42. Steere A. C. The emergence of Lyme disease / A. C. Steere, J. Coburn, L. Glickstein // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113 (8). – P. 1093–1101.
43. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейрои инфекцию в северных районах Омской области / Н. А. Пеньевская, Н. В. Рудаков, Н. В. Абрамова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал.* – 2009. – № 8. – С. 48–53.
44. Logigian E. L. Neurologic manifestations of Lyme disease / E. L. Logigian, R. F. Kaplan, A. C. Steere // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323 (21). – P. 1438.
45. Nau R. Lyme disease: current state of knowledge / R. Nau, H. J. Christen, H. Eiffert // *Dtsch Arztebl Int.* – 2009. – Vol. 106 (5). – P. 72–81.
46. Микст-інфекція: клещевої енцефалити та гранулоцитарний анаплазмоз людини / С. А. Дракина, Л. А. Анисько, В. В. Щерба [и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология.* – 2018. – № 1. – С. 21–26.
47. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease / J. J. Halperin // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2010. – Vol. 40 (3). – P. 248–255.
48. Neuroborreliosis in Swedish children: a population-based study on incidence and clinical characteristics / L. Södermark, V. Sigurdsson, W. Näs [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2017. – Vol. 36 (11). – P. 1052–1056. DOI: 10.1097/INF.0000000000001653.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

49. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland, U. Ljostad, V. Fingerle [et al.] // *Eur. J. Neurology*. – 2010. – Vol. 17. – P. 8–16.
50. Remiker A. A painless erythematous swelling of the external ear as a manifestation of Lyme disease / A. Remiker, D. Haslam, T. A. Kalfa // *J. Med. Case Rep.* – 2020. – Vol. 14 (48). – P. 48. DOI: 10.1186/s13256-020-02377-x.
51. Dressler F. Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis / F. Dressler, R. Ackermann, A. C. Steere // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 169 (2). – P. 313–318.
52. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-*Borrelia* antibody assays / A. J. Henningsson, M. Christiansson, I. Tjernberg, S. Löfgren // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33 (5). – P. 797–803.
53. Бореліозна лімфаденопатія у практиці онколога (клінічні спостереження) / І. Й. Галайчук, І. В. Жулкевич, С. І. Сміян [та ін.] // *Онкологія*. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 250–253. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-7896.
54. Лобзин Ю. В. Рекомендации для врачей / Ю. В. Лобзин, А. Г. Рахманова, В. С. Антонов. – СПб., 2000. – 33 с.
55. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) / А. П. Волоха // *Інфекційні хвороби у дітей / за ред. Л. І. Чернишової*. – К. : ВСВ «Медицина», 2016. – С. 703–712.
56. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities / A. C. Steere, S. E. Malawista, D. R. Snyderman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1977. – Vol. 20 (1). – P. 7–17.
57. Steere A. C. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis / A. C. Steere, S. M. Angelis // *Arthritis Rheum.* 2006. – Vol. 54 (10). – P. 3079–3086.
58. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379 (9814). – P. 461–473.
59. Arvikar S. L. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis / S. L. Arvikar, A. C. Steere // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 269–280. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.004.
60. Wormser G. P. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease / G. P. Wormser, D. Brisson, D. Liveris // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198 (9). – P. 1358–1364.
61. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease / A. L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (33). – P. 2634–2648.
62. Incidence of clinician-diagnosed Lyme disease, United States, 2005–2010 / C. A. Nelson, S. Saha, K. J. Kugeler [et al.] // *Emerging Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21 (9). – P. 1625–1631.
63. Yeung C. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week / C. Yeung, A. Baranchuk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (6). – P. 717–726.
64. Conduction riddles of Lyme carditis: a case series / E. Torbey, N. Nalluri, K. Boutros [et al.] // *J. Innov. Card. Rhythm. Manag.* – 2015. – Vol. 6 (5). – P. 2004–2007.
65. Nassar-Sheikh Rashid A. Lyme borreliosis in children: a tertiary referral hospital-based retrospective analysis / A. Nassar-Sheikh Rashid, M. Boele van Hensbroek, M. Kolader [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37 (2). – P. e45–e47.
66. Early differentiation of Lyme from enteroviral meningitis / S. S. Shah, T. E. Zaoutis, J. Turnquist [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 542–545.
67. Treatment complications in children with Lyme meningitis / A. D. Thompson, K. A. Cohn, S. S. Shah [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31 (10). – P. 1032–1035.
68. Cruickshank M. Lyme disease: summary of NICE guidance / M. Cruickshank, N. O'Flynn, S. N. Faust // *Br. Med. J.* – 2018. – Vol. 361. – P. k1261. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1261>.
69. Prevalence of Lyme meningitis in children with aseptic meningitis in a Lyme disease-endemic region / A. C. Garro, M. S. Rutman, K. Simonsen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30 (11). – P. 990–992.
70. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis / M. Peltonmaa, H. Saxen, I. Seppälä [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 30 (3). – P. 269–275.
71. The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis / S. Nykytyuk, O. Boyarchuk, S. Klymnyuk, S. Levenets // *Reumatologia*. – 2020. – Vol. 58 (5). – P. 335–338.
72. Weber K. Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei erythema migrans-Krankheit / K. Weber // *Hautarzt*. – 1988. – Vol. 35 (11). – P. 588–590.
73. Singh Ls. K. Lyme Borreliosis: from infection to autoimmunity / Ls. K. Singh, J. Girschick // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2004. – Vol. 10 (7). – P. 598–614.
74. Ljostad U. The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study / U. Ljostad, Å. Mygland // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19 (8). – P. 1128–1135.

REFERENCES

1. Hsieh, Y.F., Liu, H.W., Hsu, T.C., Wei, J.C., Shih, C.M., Krause, P.J., & Tsay, G.J. (2007). Serum reactivity against *Borrelia burgdorferi* OspA in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 14 (11), 1437–1441. DOI: 10.1128/01151-07.
2. Dryden, M.S., Saeed, K., Ogborn, S., & Swales, P. (2015). Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol. Infect.*, 143 (3), 561–572. DOI: 10.1017/S0950268814001071.
3. Böhmer, M.M., Ens, K., Böhm, S., Heinzinger, S., & Fingerle, V. (2021). Epidemiological surveillance of Lyme borreliosis in Bavaria, Germany, 2013–2020. *Microorganisms*, 9 (9), 1872. DOI: 10.3390/microorganisms9091872.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

4. Stanek, G., & Reiter, M. (2011). The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin. Microbiol. Infect.*, 17 (4), 487-493. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x.
5. Strle, F., & Stanek, G. (2009). Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr. Probl. Dermatol.*, 37, 51-110. DOI: 10.1159/000213070.
6. Shkilna, M.I. (2016). Laym-borelioz u pratsivnykiv lisovoykh hospodarstv Ternopil'skoi oblasti [Lyme borreliosis in forestry workers of Ternopil region]. *Infektsiini khvoroby – Infect. Dis.*, 1 (83), 36-40. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.1.5957> [in Ukrainian].
7. Nykytyuk, S.O., Kostyk, M.M., Kizan, S.V., & Borys, Z. Ya. (2018). Vypadok hostroho neiroboreliozu u khlopchyka shkilnoho viku [Case report of acute neuroborreliosis in a school-age boy]. *Aktualna infektolohiia – Actual Infectology*, 6, 4, 53-54. DOI: 0.22141/2312-413x.6.4.2018.142475 [in Ukrainian].
8. Norman, G.L., Antig, J.M., Bigaignon, G., & Hogrefe, W.R. (1996). Serodiagnosis of Lyme borreliosis by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii* western blots (immunoblots). *J. Clin. Microbiol.*, 34 (7), 1732-1738. DOI: 10.1128/JCM.34.7.1732-1738.1996.
9. Centers for disease control and prevention (2012). Reported cases of Lyme disease by year, United States, 2002–2011. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html>.
10. Andreichyn, M.A., Shkilna, M.I., & Nykytiuk, S.O. (2017). Chastota vyavleniia borelii i anaplazmy u klishchiv, vyluchenykh vid meshkantsiv Ternopil'skoi oblasti [Frequency of detection of *Borrelia* and *Anaplasma* at the tick extracted from the residents of Ternopil region]. *Epidemiolohichni ta klinichni uskladnenniia infektsiinykh i parazytarnykh khvorob u suchasnykh umovakh – Epidemiological and clinical harmonization of infectious and parasitic diseases in modern conditions*. Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference of infectious disease specialists and plenum of the All-Ukrainian Association of Infectious Diseases NGOs (pp. 9-11). Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].
11. Nykytyuk, S., & Klymnyuk, S. (2021). Clinical and immunological status of children with lyme disease. *Health Problems of Civilization*. DOI: <https://doi.org/10.5114/hpc.2021.108379>.
12. Yoon, E.C., Vail, E., Kleinman, G., Lento, P.A., Li, S., Wang, G., ..., & Fallon, J.T. (2015). Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc. Pathol.*, 24 (5), 317-321. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.003.
13. Tsentri hromadskoho zdorovia Ukrainy [Center for Public Health of Ukraine]. MOZ (phc.org.ua). Retrieved from: <https://phc.org.ua> [in Ukrainian].
14. Steere, A.C. (2001). Lyme disease. *N. Engl. J. Med.*, 345 (2), 115-125. DOI: 10.1056/nejm200107123450207.
15. Philip, S.S. (2013). *Current medical diagnosis and treatment*. Spirochetal Infections. New York: Mc-Graw-Hill. Retrieved from: <http://www.accessmedicine.com.eres.library.manoa.hawaii.edu/content.aspx?aiD=18802&searchStr=lyme+disease>.
16. Caulfield, A.J., & Pritt, B.S. (2015). Lyme disease coinfections in the United States. *Clin. Lab. Med.*, 35 (4), 827-846.
17. Wilking H. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany / H. Wilking, K. Stark // *Ticks Tick Borne Dis.* – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 219–224.
18. Krause, P.J., McKay, K., Thompson, C.A., Sikand, V.K., Lentz, R., Lepore, T., ..., & Spielman, A. (2002). Disease-specific diagnosis of co-infecting tick-borne zoonoses: Babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.*, 34 (9), 1184-1191. DOI: 10.1086/339813.
19. Krause, P.J., Fish, D., Narasimhan, S., & Barbour, A.G. (2015). *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. *Clin. Microbiol. Infect.*, 21 (17), 631-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.006.
20. Cutler, S.J., Rudenko, N., Golovchenko, M., Cramaro, W.J., Kirpach, J., Savic, S., Christova, I., & Amaro, A. (2017). Diagnosing borreliosis. *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, 17, 2-11. DOI: 10.1089/vbz.2016.1962.
21. Nyman, D., & Wahlberg, P. (2017). Lyme borreliosis (LB). EBM Guidelines. Retrieved from: https://www.ebmguidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031.
22. Steer, A.C. (2010). *Lyme borreliosis*. *Harrison's infectious diseases*. Casper, D.L., & Fauci, A.S. eds. 17th edn. New York: the McGraw-Hill Companies.
23. Murina, E.A., Goleva, O.V., Osipova, Z.A., & Mukomolova, A.L. (2018). Problemy serologicheskoy diagnostiki ikhodovogo kleshchevogo boreliozu u detey [The problems of serological diagnostics of tick-borne borreliosis in children]. *Laboratoriya LPU. Spetsvyпуск – LPU laboratory. Special Issue*, 13, 38-40. Retrieved from: [http://www.poli-klin.ru/imagearticle/20184\(1\)/38.pdf](http://www.poli-klin.ru/imagearticle/20184(1)/38.pdf) [in Russian].
24. Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet*, 379, 461-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
25. Bartosik, K., Kubrak, T., Olszewski, T., Jung, M., & Buczek, A. (2008). Prevention of tick bites and protection against tick-borne diseases in south-eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 15 (2), 181-185.
26. Perelik osoblyvo nebezpechnykh, nebezpechnykh infektsiinykh ta parazytarnykh khvorob liudyny ta nosiiv zbudnykiv tsykh khvorob [List of especially dangerous, dangerous infectious and parasitic human diseases and carriers of pathogens of these diseases]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19.07.1995 r. № 133 – Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 19.07.1995. No. 133* [in Ukrainian].
27. (2017). Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*): 2017 case definition. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017>.
28. Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K.P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., ..., & Gray, J. (2011). Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17 (1), 69-79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
29. Kramarov, S.O., & Holubovska, O.A. (2019). *Infektsiini khvoroby: entsyklopedychnyi dovidnyk [Infectious diseases: encyclopedic reference book]*. Kyiv: TOV «Harmoniiia» [in Ukrainian].
30. Sigal, L.H. (1995). Early disseminated Lyme disease: cardiac manifestations. *Am. J. Med.*, 98 (4A), 25S-28S, discussion 28S-29S. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80041-2.
31. Karavayev, V.S., Oleynikova, Ye.S., Azayev, M.Sh., & Beklemishev, A.B. (2016). Immunokhimicheskii analiz rekombinantnogo khimernogo polipeptida OspC [gar+afz]

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- izolyatov b. garini i b. afzelli [Immunochemical analysis of the recombinant chimeric OspC polypeptide [gar + afz] b. garini and b. afzelli]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – J. Microbiol., Epidemiol. Immunobiol.*, 3, 37-44 [in Russian].
32. Smiyan, S., Galaychuk, I., Zhulkevych, I., Nykolyuk, V., Komorovsky, R., Gusak, S., Bilozetsky, I. (2019). Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease. *Reumatologia*, 57 (1), 59-62. Retrieved from: <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83242>.
33. Dahl, V., Wisell, K.T., Giske, C.G., Tegnell, A., & Walsten, A. (2019). Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register separator commenting unavailable. *Euro. Surveill.*, 24 (20). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453.
34. [Electronic resource]. Retrieved from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2959>.
35. Bacon, R.M., Kugeler, K.J., & Mead, P.S. (2008). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *MMWR Surveill. Summ.*, 57 (10), 1-9.
36. Nyman, D., & Wahlberg, P. (2017). Lyme borreliosis (LB) EBM Guidelines. Retrieved from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031.
37. Steere, A.C., McHugh, G., Suarez, C., Hoitt, J., Dandle, N., & Sikand, V.K. (2003). Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans. *Clin. Infect. Dis.*, 36 (8), 1078-1081. DOI: 10.1086/368187.
38. Weber, K. (2001). Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 20 (1), 6-13. DOI: 10.1007/s1009600000412.
39. (2019). Tsentralizovannaya informatsionnaya sistema po infektsionnym zabolevaniyam Yevropeyskogo regionarnogo byuro VOZ [Centralized Information System for Infectious Diseases of the WHO European Regional Bureau]. Retrieved from: <http://www.euro.who.int/en/search?q=lyme+disease+in+ukraine>.
40. Karan, L., Makenov, M., Kolyasnikova, N., Stukolova, O., Toporkova, M., Olenkova, O., ..., & Olenkova, O. (2018). Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of Borrelia miyamotoi. *Emerg. Infect. Dis.*, 24 (5), 860-867. DOI: 10.3201/eid2405.170829.
41. Klymniuk, S.I., Romaniuk, L.B., & Shkilna, M.I. (2017). Suchasni uivlennia pro hranulotsytarniy anaplazmoz liudyny [Modern views about the granulocytic anaplasmosis of a man]. *Infektsiini khvoroby – Infect. Dis.*, 3, 4-9. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.3.8220.
42. Steere, A.C., Coburn J., & Glickstein L. (2004). The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.*, 113 (8), 1093-1101. DOI: 10.1172/JCI21681.
43. Penevskaya, N.A., Rudakov, N.V., Abramova, N.V., Rudakova, S.A., & Kolomensky, A.P. (2009). Kliniko-epidemiologicheskii analiz rezultatov vyyavleniya antitel k razlichnym vidam rickettsiy u bolnykh s podozreniyem na kleshchevuyu neyroinfektsiyu v severnykh rayonakh Omskoy oblasti [Clinical and epidemiological analysis of the results of detecting antibodies to various types of rickettsia in patients with suspected tick-borne neuroinfection in the northern regions of the Omsk region]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Med. J.*, 8, 48-53 [in Russian].
44. Logigian, E.L., Kaplan, R.F., & Steere, A.C. (1990). Neurologic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.*, 323(21), 1438. DOI: 10.1056/NEJM199011223232102.
45. Nau, R., Christen, H.J., & Eiffert, H. (2009). Lyme disease: current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int.*, 106 (95), 72-81. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0072.
46. Drakina, S.A., Anisko, L.A., Shcherba, V.V., Samoylova, T.I., & Krasko, A.G. (2018). Mikst-infektsiya: kleshchevoy entsefalit i granulotsitarniy anaplazmoz cheloveka [Mixed infection: tick-borne encephalitis and human granulocytic anaplasmosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya – Clinical Infectology and Parasitology*, 1, 21-26 [in Russian].
47. Halperin, J.J. (2010). Nervous system Lyme disease. *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, 40 (3), 248-255. DOI: 10.4997/JRCPE.2010.314.
48. Södermark, L., Sigurdsson, V., Näs, W., Wall, P., & Trollfors, B. (2017). Neuroborreliosis in Swedish children: A Population-based study on incidence and clinical characteristics. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 36 (11), 1052-1056. DOI: 10.1097/INF.0000000000001653.
49. Mygland, A., Ljøstad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E., & Steiner, I. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Neurology*, 17, 8-16. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
50. Remiker, A., Haslam, D., & Kalfa, T.A. (2020). A painless erythematous swelling of the external ear as a manifestation of Lyme disease. *J. Med. Case Rep.*, 14 (48), 48. DOI: 10.1186/s13256-020-02377-x.
51. Dressler, F., Ackermann, R., & Steere, A.C. (1994). Antibody responses to the three genomic groups of Borrelia burgdorferi in European Lyme borreliosis. *J. Infect. Dis.*, 169 (2), 313-318. DOI: 10.1093/infdis/169.2.313.
52. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-Borrelia antibody assays / A. J. Henningsson, M. Christiansson, I. Tjernberg, S. Löfgren // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33 (5). – P. 797–803. DOI: 10.1007/s10096-013-2014-6.
53. Galaychuk, I.Y., Zhulkevych, I.V., Smiyan, S.I., Nykolyuk, V.D., & Komorovsky, R.R. (2019). Boreliozna limfadenopatiia u praktytsi onkolooha (klinichni sposterezhenia) [Borreliosis lymphadenopathy in oncology practice (clinical observations)]. *Onkoloohiia – Oncology*, 21 (3), 250-253. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-7896 [in Ukrainian].
54. Lobzin, Yu.V., Rakhmanova, A.G., & Antonov, V.S. (2000). *Rekomendatsii dlya vrachey [Recommendations for doctors]*. Saint Petersburg [in Russian].
55. Volokha, A.P. (2016). *Khvoroba Laima (klishchovyi borelioz). Infektsiini khvoroby u ditei [Lyme disease (tick-borne borreliosis). Infectious diseases in children]*. Chernyshova L.I., ed. Kyiv: VSV «Medytsyna» [in Ukrainian].
56. Steere, A.C., Malawista, S.E., Snyderman, D.R., Shope, R.E., Andiman, W.A., Ross, M.R., & Steele, F.M. (1977). Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.*, 20 (1), 7-17. DOI: 10.1002/art.1780200102.
57. Steere, A.C., & Angelis, S.M. (2006). Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54 (10), 3079-3086. DOI: 10.1002/art.22131.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

58. Stanek, G., Wormser, G.P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet*, 379 (9814), 461-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
59. Arvikar, S.L., & Steere, A.C. (2015). Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 29 (2), 269-280. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.004.
60. Wormser, G.P., Brisson, D., & Liveris, D. (2008). *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early lyme disease. *J. Infect. Dis.*, 198 (9), 1358-1364. DOI: 10.1086/592279.
61. Caforio, A.L., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S.B., ..., & Elliott, P.M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur. Heart J.*, 34 (33), 2634-2648. DOI: 10.1093/eurheart/eh210.
62. Nelson, C.A., Saha, S., Kugeler, K.J., Delorey, M.J., Shankar, M.B., Hinckley, A.F., & Mead, P.S. (2015). Incidence of clinician-diagnosed Lyme disease, United States, 2005–2010. *Emerging Infect. Dis.*, 21 (9), 1625-1631. DOI: 10.3201/eid2109.150417.
63. Yeung, C., & Baranchuk, A. (2019). Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73 (6), 717-726. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.
64. Torbey, E., Nalluri, N., Karam, B., Agarwal, V., & Bekheit, S. (2015). Conduction riddles of Lyme carditis: a case series. *J. Innov. Card. Rhythm. Manag.*, 6 (5), 2004-2007. DOI: 10.7759/cureus.5554.
65. Nassar-Sheikh Rashid, A., Boele van Hensbroek, M., Kolader, M., Hovius, J.W., & Pajkrt, D. (2018). Lyme borreliosis in children: a tertiary referral hospital-based retrospective analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 37 (2), e45-e47. DOI: 10.1097/INF.0000000000001735.
66. Shah, S.S., Zaoutis, T.E., Turnquist, J., Hodinka, R.L., & Coffin, S.E. (2005). Early differentiation of Lyme from enteroviral meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 24 (6), 542-545. DOI: 10.1097/01.inf.0000164767.73746.6e.
67. Thompson, A.D., Cohn, K.A., Shah, S.S., Lyons, T., Welsh, E.J., Hines, E.M., & Nigrovic, L.E. (2012). Treatment complications in children with Lyme meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 31 (10), 1032-1035. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825eb3c7.
68. Cruickshank, M., O'Flynn, N., & Faust, S.N. (2018). Lyme disease: summary of NICE guidance. *Br. Med. J.*, 361, k1261. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1261>.
69. Garro, A.C., Rutman, M.S., Simonsen, K., Jaeger, J.L., Chapin, K., & Lockhart, G. (2011). Prevalence of Lyme meningitis in children with aseptic meningitis in a Lyme disease-endemic region. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 30 (11), 990-992. DOI: 10.1097/INF.0b013e31822e8e68.
70. Peltomaa, M., Saxen, H., Seppälä, I., Viljanen, M., & Pyykkö, I. (1998). Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 30 (3), 269-75. DOI: 10.1080/00365549850160927.
71. Nykytyuk, S., Boyarchuk, O., Klymnyuk, S., & Levenets, S. (2020). The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis. *Reumatologia*. – 2020. – Vol. 58 (5). – P. 335–338. DOI: 10.5114/reum.2020.99143.
72. Weber, K. (1988). Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei erythema migrans-Krankheit. *Hautarzt*, 35, 588-590.
73. Ljøstad, U., & Mygland, Å. (2012). The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *Eur. J. Neurol.*, 19 (8), 1128-1135. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03691.x.
74. Ljøstad, U., & Mygland, Å. (2012). The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *Eur. J. Neurol.*, 19 (8), 1128-1135. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03691.x.

THE LYME BORRELIA COMPLEX IS A CLINICAL SET OF GENOMIC SPECIES

©S. O. Nykytyuk, S. I. Klymnyuk, S. S. Levenets, I. M. Horishnyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Lyme borreliosis (LB) is borrelial infection caused by three species of *Borrelia*: *B. afzelii*, *B. garini*, and *B. burgdorferi* sensu stricto transmitted by ticks

The aim – the discussion genetic methods of examination in the cases with suspicion on Lyme borreliosis.

Material and Methods. The literary search in MEDLINE, and Scopus database.

Results. The genetic identity of isolated spirochetes was determined by analysis of gene sequences amplified by PCR. The *OspC* gene is object to lateral transmission, which leads to a huge variety among the corresponding encoded proteins. This allows the spirochete to develop a number of epitopes to avoid the host's immune response.

Conclusions. Strains of *B. burgdorferi* sensu stricto show high genetic heterogeneity.

KEY WORDS: Lyme disease; borreliosis; ELISA; immunoblot; PCR.

Отримано 11.03.2022

Електронна адреса для листування: androx@tdmu.edu.ua