

Основные итоги генотипирования боррелий в России

Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б.

Principal results of *Borrelia* genotyping in Russia

Korenberg E.I., Nefedova V.V., Fadeyeva I.A., Gorelova N.B.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва

© Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б.

В России и сопредельных странах циркулируют *Borrelia garinii*, *B. afzelii* (которые наиболее широко распространены и эпидемиологически значимы), *B. burgdorferi s.s.*, *B. valaisiana*, *B. lusitania*, *B. spilmani*. Секвенированием *rrf* (5S)–*rrl* (23S) региона 139 первичных изолятов *B. afzelii* показано, что внутри этого геновида имеется семь генетических вариантов, принадлежащих к подгруппе VS461, и три — к подгруппе NT28. Семь аллельных вариантов обнаружено секвенированием 246—337 пар нуклеотидов гена *р66* у 45 изолятов *B. afzelii*.

Ключевые слова: музей боррелий, геновиды, генетические и аллельные варианты.

Borrelia garinii, *B. afzelii* (which are widespread and epidemiologically significant), *B. burgdorferi s.s.*, *B. valaisiana*, *B. lusitania*, *B. spilmani* circulate in Russia and neighboring countries. By sequences of the *rrf* (5S)–*rrl* (23S) regions of 139 primary isolates *B. afzelii* were determined seven genetic variants belonged to the subgroup VS461, and three — to the subgroup NT28. Seven alleles variants was find by sequences 246—337 pb of *р66* gen from 45 isolates *B. afzelii*.

Key words: borrelia museum, genospecies, genetic and alleles variants.

УДК 616.98:579.834.114

Введение

Заболевания, вызванные *Borrelia burgdorferi sensu lato*, впервые серологически верифицированы в России в 1985 г. [12]. Вскоре было показано, что природные очаги инфекций этой группы широко распространены в лесной зоне страны от Прибалтики на западе до Южного Сахалина — на востоке. Стало ясно, что в пределах России находится значительная или даже большая часть мирового ареала боррелий, связанных с иксодовыми клещами [14, 34, 35], а их разнообразие на этой обширной и экологически очень разнородной территории должно быть значительным. Это стимулировало существенное пополнение музея боррелий, который был создан в лаборатории переносчиков инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (г. Москва) еще в 1983 г. в связи с изучением клещевых возвратных тифов в Средней Азии [32].

Идентификация первых российских изолятов *B. burgdorferi sensu lato*, полученных в 1987—1989 гг., была проведена с использованием моноклональных

антител [15, 16]. Исследование методом ПЦР-ПДРФ около 400 первичных изолятов из разных регионов России и сопредельных стран, полученных к 1995—1996 г., выявило геновиды *B. garinii* (подгруппы 20047 и NT29), *B. afzelii*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* и *B. burgdorferi sensu stricto* [3, 10, 44]. Было показано, что повсеместное распространение и преимущественное эпидемическое значение в России имеют *B. garinii* и *B. afzelii*, установлены их основные переносчики и резервуарные хозяева [2, 4, 13, 36, 44]. Эти данные не только подтвердили высказанное авторами в 1993 г. [33] положение о возможности одновременной циркуляции в биоценозе разных геновидов или иных категорий боррелий, которое теперь представляется само собой разумеющейся истиной, но и впервые продемонстрировали широкое распространение в природных очагах микст-инфицированных переносчиков и резервуарных хозяев [44]. Кроме того, они стимулировали представление, что термины «болезнь Лайма» («Lyme disease») и «Лайм-боррелиоз» («Lyme borreliosis») относятся к целой группе этиологически самостоятельных заболеваний. Данную группу инфек-

ций было предложено называть иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) в отличие от аргасовых клещевых боррелиозов (АКБ), передающихся аргасовыми клещами [11, 35].

Изучение ПЦР, ПЦР-ПДРФ и в ряде случаев последующее секвенирование некоторых участков генома изолятов боррелий или ампликонов, проведенные преимущественно в последние годы другими исследователями на северо-западе [1, 6, 22, 28—30] и в центре [17, 27] европейской части России, в Западной [20, 21, 31, 38, 42] и Восточной [5, 7, 26] Сибири, на Дальнем Востоке [37, 39, 41], полностью подтвердили изложенные выше данные о геновидовом составе боррелий в России и общие представления об их циркуляции в природных очагах.

Музей боррелий как базис для их изучения

К настоящему времени упомянутый выше музей боррелий содержит в общей сложности почти 1 200 изолятов, принадлежащих к восьми геновидам *B. burgdorferi sensu lato* и пяти формам возбудителей АКБ, имеющим сейчас бинарные латинские названия. Большая часть этих изолятов (97%) получена непосредственно в лаборатории переносчиков инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (г. Москва) от различных источников, включая иксодовых клещей трех видов, аргасовых клещей одного вида, мелких млекопитающих восьми видов и больных людей из 12 административных территорий России (от Калининградской области на западе страны до Приморского края и Сахалинской области на Дальнем Востоке) и 8 соседних стран.

Результаты анализа большого количества изолятов впервые позволили еще в 1997 г. обратить внимание на различия в распространении двух подгрупп (или типов) *B. garinii*: 20047 и NT29. Первый из них распространен в природных очагах Евразии с основными переносчиками *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus*, а второй (NT29) – практически только в паразитарных системах с основным переносчиком *I. persulcatus* [36, 44]. Теперь эти подгруппы называют соответственно евразийской и азиатской. Было также показано, что наиболее часто встречающимся в Евразии геновидам *B. burgdorferi sensu lato* не свойственна строгая связь с определенным видом резервуарного хозяина [9, 36, 44]. Это не подтвердило мнения некоторых зарубежных ис-

следователей, в соответствии с которым мелкие млекопитающие не являются резервуарными хозяевами *B. garinii* и передают клещам только спирохет *B. afzelii*. Путем секвенирования определенных участков генома в последние годы генотипированы более 160 музейных изолятов [19, 25], среди которых обнаружены боррелии группы A14S (*B. spielmani*) [18] и *B. bissettii*. В EMBL/GenBank/DDBJ авторами настоящей статьи уже депонировано 120 нуклеотидных последовательностей разных участков генома оригинальных изолятов боррелий и их генетических или аллельных вариантов.

Некоторые из изолятов нашей коллекции (например, Ip-3, Ip-21, Ip-89, Ip-90, Ir-210 и др.) использованы многими исследователями ряда стран при изучении серотипов, плазмидного профиля, генетической гетерогенности, таксономии и филогении боррелий, включая первоописание новых геновидов, генетических групп и подгрупп. В этой связи важно иметь в виду, что хорошо известное значение музеев живых культур для изучения микроорганизмов, и в частности спирохет, не только не ослабевает в связи с появлением виртуальных баз данных, но даже увеличивается. Они дают возможность различным лабораториям обмениваться оригинальными изолятами и возвращаться к их повторному анализу или более детальному изучению по мере совершенствования молекулярно-генетических методов. Ясно, что эти методы открывают исследователям большие возможности, но сами по себе не избавляют их от риска лабораторной контаминации, технических погрешностей при работе с конкретным материалом и проявления некоторого субъективизма при оценке ее результатов. Это может произойти при некорректно подобранных условиях амплификации или рестрикции, при нечетких результатах секвенирования, возможных погрешностях хроматограммы, ее автоматической расшифровки и дальнейшего анализа, при недостаточно корректном использовании пакета программного обеспечения, при построении дендрограммы с использованием для сравнения разных по длине участков генома. Кроме того, так называемые специфические праймеры подбирают исходя из различий в последовательности нуклеотидов тех или иных участков генома уже известных геновидов. Однако в природе может существовать некоторое количество пока неизвестных видов

спирохет со сходной или очень близкой последовательностью нуклеотидов в данном участке генома. Совокупность всех этих причин заставляет с большой осторожностью относиться к выводам, сделанным при отсутствии изолята только на основании результатов секвенирования ампликона, в особенности, когда речь идет об обнаружении новых или редких геновидов боррелий. В этом смысле изолят, по мнению авторов, был и остается своеобразным золотым стандартом микробиологии, а его выделение и дальнейшее сохранение – основным доказательством реального существования микроорганизма.

Генетические и аллельные варианты *Borrelia afzelii*

Коллекция изолятов музея боррелий позволила начать изучение генетической гетерогенности боррелий на примере *B. afzelii* – одного из трех основных эпидемически значимых геновидов на большей части лесной зоны Евразии. Поскольку *B. afzelii* широко распространена, циркулирует в различных экосистемах, имеет разнообразный круг резервуарных хозяев и переносчиков, было предположено, что этому геновиду может быть свойственна большая генетическая гетерогенность.

С этой целью исследованы 139 первичных изолятов из музея боррелий [25]. Они были получены в 1987–2002 гг. от различных фаз развития иксодовых клещей *I. persulcatus*, *I. ricinus*, *I. trianguliceps*, а также от нескольких видов мелких млекопитающих – резервуарных хозяев боррелий, отловленных в природных очагах России, Чехии, Литвы, Эстонии, Белоруссии, Украины, Молдовы. О гетерогенности *B. afzelii* судили по результатам амплификации и секвенирования (245–247 п.н.) варибельного спейсерного региона *rrf* (5S)-*rrl* (23S) и участка гена *p66* (246–337 п.н.) у изученных изолятов. Для сравнения использована соответствующая информация из базы данных EMBL/GenBank/DDBJ о 25 изолятах или ампликонах из Центральной Европы, средней полосы России, Турции, Китая и Кореи.

Анализ сходства нуклеотидных последовательностей этого спейсера показал, что исследованные изоляты представляют две описанные ранее [40, 43] геномные подгруппы *B. afzelii*: VS461 и NT28. Внутри этих геномных подгрупп выявлено 10 генетических вариантов боррелий, причем степень сходства нуклеотид-

ных последовательностей у изолятов большинства генетических вариантов достигает 100%. К геномной подгруппе VS461 относятся семь, а к подгруппе NT28 — три варианта.

Таким образом, на основании анализа нуклеотидных последовательностей участка *rrf* (5S)—*rrl* (23S) геномов репрезентативного числа изолятов была выявлена значительная внутривидовая гетерогенность *B. afzelii*. Установлено, что этот широко распространенный на территории Евразии геновид имеет внутри двух генетических подгрупп (VS461 и NT28) не менее 10 генетических вариантов. Три из семи генетических вариантов подгруппы *B. afzelii* VS461, по всей видимости, широко распространены в природных очагах Евразии среди различных видов переносчиков и резервуарных хозяев. Не исключено, что один из них циркулирует преимущественно в «персультатусных» природных очагах иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ). Имеющиеся данные позволяют предположить, что остальные четыре генетических варианта боррелий этой подгруппы распространены преимущественно в Европе и связаны с клещом *I. ricinus*, а также, вероятно, с его хозяевами-прокормителями. Распространение трех генетических вариантов подгруппы *B. afzelii* NT28 нуждается в дальнейшем уточнении.

Нуклеотидные последовательности участка хромосомного гена *p66* исследованы у 45 первичных изолятов *B. afzelii* от различных фаз развития трех видов иксодовых клещей и семи видов мелких млекопитающих – резервуарных хозяев боррелий из природных очагов России, Литвы, Эстонии, Белоруссии, Украины, Молдовы. Анализ этих нуклеотидных последовательностей показал, что среди исследованных изолятов *B. afzelii* имеется семь аллельных вариантов. Степень сходства нуклеотидных последовательностей между изолятами внутри большинства аллельных вариантов составляет 99,9–100%. Таким образом, данные исследования показали, что различия в структуре хромосомного гена *p66* имеются не только у разных видов *B. burgdorferi sensu lato*, как это было установлено ранее, но и внутри одного геновида. Большинство аллельных вариантов *B. afzelii* широко распространены в природных очагах Евразии среди различных видов клещей и мелких млекопитающих, причем не прослеживается связь конкретного аллельного варианта с определенным видом переносчиков или резервуарных хозяев [23].

Большинство геновариантов *B. afzelii* (по 5S—23S) включают несколько разных аллельных вариантов по гену *p66*, причем все аллельные варианты встречаются в обеих известных геногруппах (VS461 и NT28) этого возбудителя. В целом не прослеживается связь между определенным переносчиком или резервуарным хозяином и тем или иным генетическим и аллельным вариантом боррелий: разные виды клещей и мелких млекопитающих могут быть хозяевами нескольких внутривидовых вариантов спирохет.

Анализ нуклеотидных последовательностей спейсера 5S—23S показал, что в природном очаге, расположенном на востоке европейской части России (Чусовской район Пермской области), циркулируют две геномные подгруппы *B. afzelii*. Большая часть изолятов (90,3% от числа исследованных) по этому признаку была сходна с наиболее распространенной геномной подгруппой VS461. Меньшая их часть (9,7%) имела значительное сходство с геномной подгруппой NT28. Внутри каждой из геномных подгрупп четко различаются генетические варианты боррелий. В целом в природном очаге циркулируют, как минимум, пять геновариантов *B. afzelii*, причем три из них относятся к подгруппе VS461 и два — к подгруппе NT28. Все возможные хозяева (разные фазы развития основного переносчика — клеща *I. persulcatus*, дополнительного переносчика — клеща *I. trianguliceps*, а также фоновые виды мелких млекопитающих — резервуарных хозяев) оказались зараженными боррелиями нескольких геновариантов.

Кроме того, среди изолятов из этого природного очага было пять аллельных вариантов *B. afzelii*, отличающихся последовательностью нуклеотидов гена *p66*. Большинство из них обнаруживались у хозяев того или иного вида ежегодно, причем не прослеживается их связь с определенным видом клещей или мелких млекопитающих [24].

Данные свидетельствуют о том, что в конкретном природном очаге среди различных переносчиков и резервуарных хозяев могут одновременно циркулировать две подгруппы *B. afzelii* (VS461 и NT28). Они включают не менее 5 геновариантов, отличающихся по нуклеотидным последовательностям спейсера 5S—23S, и не менее 5 аллельных вариантов по структуре гена *p66*. Каждый из них не связан с определенным хозяином. Вместе с тем переносчик или носитель определенного вида может быть хозяином нескольких

различных вариантов *B. afzelii*, как по спейсеру, так и по гену, кодирующему белок P66, что способствует поддержанию генетической гетерогенности популяции возбудителя в природном очаге.

Заключение

Ранее было показано, что на общей территории могут существовать сопряженные паразитарные системы, образованные разными геновидами боррелий [33]. Это явление представляет собой важнейшую биоэкологическую предпосылку эпидемического проявления боррелиозных микст-инфекций [8]. Затем метод ПЦР-ПДРФ позволил выявить одновременную циркуляцию спирохет *B. afzelii* и двух подгрупп *B. garinii*: 20047^T и NT29 среди общих переносчиков и резервуарных хозяев [9, 36, 44]. Секвенирование спейсера 5S—23S и участка гена *p66* изолятов *B. afzelii*, полученных в разные годы на этой территории, показало, что паразитарная система данного геновида включает 5 геновариантов, а также 5 аллельных вариантов, которые относятся к подгруппам VS461 и NT28. Геновид *B. garinii*, по всей видимости, также представлен в описываемой сопряженной паразитарной системе различными геновариантами. Как и гетерогенность популяций возбудителей ИКБ по ряду других генотипических признаков, это будет предметом дальнейшего изучения. Однако приведенные данные уже сейчас свидетельствуют о значительном генотипическом разнообразии различных видов боррелий, о чем также говорят наблюдения других исследователей. В его основе, по всей видимости, лежит клональная изменчивость боррелий и последующая судьба клонов при их циркуляции в природном очаге. Экологический смысл этого явления очевиден: гетерогенность микроорганизмов обеспечивает устойчивость образованной ими паразитарной системы и, в частности, их выживание при взаимодействии с разнообразными резервуарными хозяевами и переносчиками. Его значение в инфекционной патологии может оказаться различным и требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 04-04-48066).

Литература

1. Алексеев А.Н., Дубинина И.В., Семенов А.В. Смешанные

- инфекции в клещах-переносчиках рода *Ixodes* (Acarina: Ixodidae) — правило, а не исключение // Материалы «круглого стола» в рамках Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». СПб., 2001. С. 9—16.
2. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. и др. Изоляция боррелий от клещей *Ixodes trianguliceps* (Ixodidae) и возможное значение этого вида в эпизоотологии иксодовых клещевых боррелиозов // Паразитология. 1996. Т. 30. № 1. С. 13—18.
 3. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Постик Д. и др. Первая изоляция *Borrelia burgdorferi sensu stricto* в России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2001. № 4. С. 10—12.
 4. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Филиппова Н.А., Постик Д. Первая изоляция патогенных для человека боррелий от клещей *Ixodes pavlovskiyi* Rom. // Докл. Академии наук. 2001. Т. 378. № 4. С. 1—2.
 5. Горин О.З., Зубаков Д.Ю., Злобин В.И. и др. *Borrelia garinii* — один из этиологических агентов клещевого боррелиоза в пригородной зоне Иркутска // Журн. инфекц. паразитологии. 1998. № 5. С. 62—63.
 6. Дубинина И.В., Алексеев А.Н. Динамика биоразнообразия возбудителей болезней, переносимых клещами рода *Ixodes*: анализ многолетних данных // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999. № 2. С. 13—19.
 7. Злобин В.И., Беликов С.И., Малов И.В. и др. Молекулярная эпидемиология, молекулярная диагностика и профилактика природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций Восточной Сибири // Природно-очаговые болезни человека. Омск. 2001. С. 96—101.
 8. Коренберг Э.И. Микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: современное состояние проблемы // Успехи соврем. биологии. 2003. Т. 123. № 5. С. 475—486.
 9. Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Постик Д. и др. Резервуарные хозяева и переносчики боррелий — возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997. № 6. С. 36—38.
 10. Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Постик Д., Котти Б.К. Новые для России виды боррелий — возможные возбудители иксодовых клещевых боррелиозов в России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1999. № 2. С. 3—5.
 11. Коренберг Э.И., Крючечников В.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы — новая группа заболеваний человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1996. № 4. С. 104—108.
 12. Коренберг Э.И., Крючечников В.Н., Деконенко Е.П. и др. Серологическое выявление болезни Лайма в СССР // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1986. № 6. С. 111—113.
 13. Коренберг Э.И., Крючечников В.Н., Ковалевский Ю.В. и др. Клещ *Ixodes persulcatus* (Ixodidae) — новый переносчик *Borrelia burgdorferi* // Докл. Академии наук СССР. 1987. Т. 297. № 5. С. 1268—1270.
 14. Коренберг Э.И., Щербаков С.В., Крючечников В.Н. Материалы по распространению болезни Лайма в СССР // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1987. № 2. С. 71—73.
 15. Крючечников В.Н., Коренберг Э.И., Щербаков С.В. и др. Идентификация боррелий, изолированных в СССР от клещей *Ixodes persulcatus* Shulze // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1988. № 12. С. 41—44.
 16. Крючечников В.Н., Коренберг Э.И., Щербаков С.В. и др. Идентификация боррелий, изолированных в Советском Союзе и Чехословакии от клещей *Ixodes ricinus* (L) // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990. № 6. С. 10—13.
 17. Масузава Т., Наумов Р.Л., Кудекев М., Харитоненков И.Г. Обнаружение *Borrelia burgdorferi sensu stricto* в Московской области, Россия // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2001. № 2. С. 52.
 18. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Андрейчук Ю.В. и др. Генетическая характеристика патогенных боррелий группы A14S, изолированных на Украине // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. № 4. С. 23—27.
 19. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Фадеева И.А., Горелова Н.Б. Генетическая характеристика патогенных для человека боррелий, изолированных от клещей *Ixodes trianguliceps* Vir. и *Ixodes pavlovskiyi* Rom. // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2005. № 2. С. 9—12.
 20. Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Токаревич Н.К. и др. Новые данные об иксодовых клещевых боррелиозах в азиатской части России и Казахстане // Природно-очаговые болезни человека. Омск. 2001. С. 111—116.
 21. Стронин О.В., Шутова Н.А., Петров Е.Ю. и др. Изоляция и типирование возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов на территории Томской области // Материалы «круглого стола» в рамках Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». СПб., 2001. С. 49—51.
 22. Токаревич Н.К., Стоянова Н.А., Вершинский Б.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма) на Европейском Севере и в Северо-Западном регионе России // Проблемы клещевых и паразитар. заболеваний. Материалы «круглого стола» в рамках IV рос.-итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». СПб., 2000. С. 46—61.
 23. Фадеева И.А., Коренберг Э.И., Андрейчук Ю.В. и др. Аллельные варианты *Borrelia afzelii*, выявленные на основании секвенирования гена *rbb* // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 2006. № 2 (в печати).
 24. Фадеева И.А., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др. Генетическая гетерогенность *Borrelia afzelii*, циркулирующих в природном очаге среднего Урала // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006. № 4 (в печати).
 25. Фадеева И.А., Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia afzelii* — одного из возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 2005. № 3. С. 18—22.
 26. Хаснатинов М.А., Беликов С.И., Злобин В.И. Генотипирование возбудителя клещевого боррелиоза в Прибайкалье с помощью полимеразной цепной реакции // Тихоокеанский мед. журн. 2001. № 7. С. 134—135.
 27. Штанников А.В., Баранова Е.В., Евсеев С.И. и др.

- Выделение и изучение некоторых свойств изолятов *Borrelia burgdorferi sensu lato* из клинических образцов и векторо-переносчиков // Материалы «круглого стола» в рамках Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». СПб., 2001. С. 35—48.
28. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Antykova L.P. et al. Tick-borne borrelioses pathogen identification in Ixodes ticks (*Acarina, Ixodidae*) collected in St. Petersburg and Kaliningrad Baltic regions of Russia // J. Med. Entomol. 1998. V. 35. № 2. P. 136—142.
29. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Rijpkema S. Some peculiarities of borrelioses foci functioning in the Baltic regions of Russia: disease nosofoms, pathogen genospecies and vectors behavior // Bull. Scand. Soc. Parasitol. 1997. № 7. P. 46.
30. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Van De Pol I., Schouls L.M. Identification of *Ehrlichia ssp.* and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks in the Baltic Regions of Russia // J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39. № 6. P. 2237—2242.
31. Beklemishev A.B., Dobrotvorskyy A.K., Piterina A.V. et al. Detection and typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in *Ixodes persulcatus* ticks in Western Siberia, Russia // FEMS Microbiol. Let. V. 2003. V. 227. P. 157—161.
32. Gorelova N.B. Museum of borrelia of the Russian center for Borrelioses // Problems of Tick-Borne Borrelioses. Moscow. 1993. P. 38—44.
33. Korenberg E.I. The problem of Lyme disease in Russia // Problems of Tick-Borne Borrelioses. Moscow. 1993. P. 22—30.
34. Korenberg E.I. Comparative ecology and epidemiology of Lyme disease and tick-borne encephalitis in former Soviet Union // Parasitology Today. 1994. V. 10. № 4. P. 157—160.
35. Korenberg E.I. Ixodid tick-borne borrelioses (ITBBs), Infections of the Lyme borreliosis group, in Russia: country report // Report of WHO Workshop on Lyme Borreliosis Diagnosis and Surveillance, WHO/CDC/VPH/95.141-1. Warsaw. 1995. P. 128—136.
36. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevsky Yu.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia // Lyme Borreliosis Epidemiology and Control. Oxford. 2002. P. 175—200.
37. Li M., Masuzawa T., Takada N. et al. Lyme disease *Borrelia* species in northeastern China resemble those isolated from Far Eastern Russia and Japan // Appl. Environ. Microbiol. 1998. V. 64. P. 2705—2709.
38. Livanova N.N., Morozova O.V., Morozov I.V. et al. Characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from Novosibirsk region (West Siberia, Russia) based on direct PCR // J. Med. Epidemiol. 2003. V. 18. P. 1155—1158.
39. Masuzawa T., Iwaki A., Sato Y. et al. Genetic diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolated in Far Eastern Russia // Microbiol. Immuno. 1997. V. 41. P. 595—600.
40. Masuzawa T., Kamikado T., Iwaki A. et al. Characterization of *Borrelia* sp. isolated from *Ixodes tanuki*, *I. turdus*, and *I. columnae* in Japan by restriction fragment length polymorphism of *rrf(5S)-rrl(23S)* intergenic spacer amplicons // FEMS Microbiol. Letters. 1996. V. 142. P. 77—83.
41. Mediannikov O.Y., Ivanov L., Zdanovskaya N. et al. Diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russian Far East // Microbiol. Immunol. 2005. V. 49. № 3. P. 191—197.
42. Morozova O.V., Dobrotvorskyy A.K., Livanova N.N. et al. PCR detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, tick-borne encephalitis virus, and the human granulocytic ehrlichiosis agent in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia // J. Clin. Microbiol. 2002. V. 40. P. 3802—3804.
43. Postic D., Assous M.V., Grimont P.A.D., Baranton G. Diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* evidenced by restriction fragment length polymorphism of *rrf(5S)-rrl(23S)* intergenic spacer amplicons // Intern. J. Syst. Bacteriol. 1994. V. 44. P. 743—752.
44. Postic D., Korenberg E., Gorelova N. et al. *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates // Res. Microbiol. 1997. V. 148. P. 691—702.

Поступила в редакцию 06.01.2006 г.