

ЛИГАНД 19 ХЕМОКИНА (МОТИВ C–C) И ИНТЕРЛЕЙКИН 23 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТЛАЙМСКИМ СИНДРОМОМ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н. С. Баранова , Я. С. Остапенко, А. А. Баранов, Л. А. Овсяникова, Н. Н. Спирин, О. П. Речкина, С. С. Золотавкина, О. В. Вдовенко, Н. В. Семечкин

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Лайм-боррелиоз (ЛБ) — природно-очаговое, трансмиссивное заболевание, которое вызывает *Borrelia burgdorferi sensu lato*. У части пациентов после эффективного лечения острой стадии болезни антибиотиками развивается синдром болезни Лайма, в его патогенезе обсуждается участие хемокинов и цитокинов. Цель исследования — оценить концентрацию лиганда 19 хемокина (мотив C–C) (CCL19) и интерлейкина (ИЛ) ИЛ-23 в сыворотке крови у пациентов с постлаймским синдромом (ПС) с поражением нервной системы, определить связь с клиническими проявлениями болезни и лабораторными показателями. Обследовано 70 человек (26 (37,1%) мужчин и 44 (62,9%) женщины) с достоверным диагнозом ЛБ и наличием неврологической симптоматики, сохранявшейся или возникшей вновь в течение 6 месяцев после проведенного рекомендованного курса антибактериальной терапии. Концентрацию CCL19 и ИЛ-23 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода. Высокие значения CCL19 выявлены у 12 (17,1%), а ИЛ-23 — у 10 (14,3%) человек. Установлены значимые положительные корреляции между концентрацией CCL19 и ИЛ-23 ($r = 0,65$, $p < 0,0001$), а также их гиперпродукцией ($r = 0,79$, $p < 0,0001$). При гиперпродукции CCL19 и, особенно, ИЛ-23 достоверно увеличивалась вероятность развития синдрома болезни Лайма после лечения (отношение шансов — 5,00; 95% ДИ: 1,00–24,84, $p = 0,04$ и 22,42; 95% ДИ: 1,25–399,93, $p = 0,03$ соответственно). Не обнаружено корреляции между концентрацией CCL19, ИЛ-23 и значениями СРБ, уровнем IgM и IgG антител к *B. burgdorferi*, IgG антител к SARS-CoV-2. Обсуждается участие CCL19, ИЛ-23 и других механизмов в патогенезе синдрома болезни Лайма после лечения у пациентов с поражением нервной системы.

Ключевые слова: постлаймский синдром, нервная система, цитокины, CCL19, интерлейкин 23

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства социальных коммуникаций и научно-технологического развития Ярославской области (соглашение (грант) № 26НП/2024 от 25 декабря 2024 г.).

Вклад авторов: Н. С. Баранова, Я. С. Остапенко, А. А. Баранов, Н. Н. Спирин — планирование и дизайн исследования; Я. С. Остапенко, Л. А. Овсяникова, О. П. Речкина, С. С. Золотавкина, О. В. Вдовенко, Н. В. Семечкин — сбор данных и проведение исследования; Н. С. Баранова, Я. С. Остапенко, А. А. Баранов — анализ данных; Н. С. Баранова, Я. С. Остапенко, А. А. Баранов — написание статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 63 от 14 сентября 2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

 **Для корреспонденции:** Наталия Сергеевна Баранова
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; baranova_ns@mail.ru

Статья получена: 18.05.2026 **Статья принята к печати:** 13.06.2026 **Опубликована онлайн:** 26.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.034

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CHEMOKINE (C-C MOTIF) LIGAND 19 AND INTERLEUKIN-23 IN PATIENTS WITH POST-LYME DISEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL INVOLVEMENT

Baranova NS , Ostapenko YaS, Baranov AA, Ovsyanikova LA, Spirin NN, Rechkina OP, Zolotavkina SS, Vdovenko OV, Semechkin NV

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Lyme borreliosis (LB) is a naturally occurring transmissible disease caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Some patients develop LB after effective treatment of the acute stage of the disease with antibiotics, which may suggest involvement of chemokines and cytokines in its pathogenesis. This study aimed to assess serum levels of chemokine (C–C motif) ligand 19 (CCL19) and interleukin-23 (IL-23) in patients with post-Lyme syndrome (PLS) and neurological involvement, and to examine their association with clinical manifestations and laboratory parameters. We examined 70 individuals (26 [37.1%] male and 44 [62.9%] female) with confirmed LB who presented with neurological symptoms persisting or recurring within 6 months following the recommended antibiotic treatment. The serum levels of CCL19 and IL-23 were determined using a solid-phase enzyme immunoassay; CCL19 was high in 12 (17.1%) participants, and IL-23 in 10 (14.3%). Significant positive correlations were established between the concentrations of CCL19 and IL-23 ($r = 0.65$, $p < 0.0001$) and their hyperproduction ($r = 0.79$, $p < 0.0001$). The likelihood of developing Lyme disease after treatment increased significantly in association with overproduction of CCL19 and, especially, IL-23: odds ratio — 5.00; 95% CI: 1.00–24.84, $p = 0.04$, and 22.42; 95% CI: 1.25–399.93, $p = 0.03$, respectively. No correlation was found between the concentration of CCL19, IL-23, and the levels CRP, IgM and IgG antibodies to *B. burgdorferi*, as well as IgG antibodies to SARS-CoV-2. A subject matter being discussed in the paper is how CCL19, IL-23 and other mechanisms participate in post-treatment pathogenesis of Lyme disease with neurological damage.

Keywords: post-Lyme syndrome, nervous system, cytokines, CCL19, interleukin 23

Funding: the work was supported by the Ministry of Social Communications and Scientific and Technological Development of the Yaroslavl Region (grant agreement No. 26NP/2024 of December 25, 2024).

Author contribution: Baranova NS, Ostapenko YaS, Baranov AA, Spirin NN — study planning and design; Ostapenko YaS, Ovsyanikova LA, Rechkina OP, Zolotavkina SS, Vdovenko OV, Semechkin NV — data collection and research; Baranova NS, Ostapenko YaS, Baranov AA — data analysis; Baranova NS, Ostapenko YaS, Baranov AA — article authoring.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Yaroslavl State Medical University (Minutes No. 63 of September 14, 2023). All patients signed a voluntary informed consent.

 **Correspondence should be addressed:** Natalia Sergeevna Baranova
Revolutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; baranova_ns@mail.ru

Received: 18.05.2026 **Accepted:** 13.06.2026 **Published online:** 26.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.034

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Лайм-боррелиоз (ЛБ) (болезнь Лайма, иксодовый клещевой боррелиоз) — природно-очаговое, трансмиссивное заболевание, которое вызывается *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передается иксодовыми клещами и характеризуется стадийностью течения с поражением различных органов и систем [1]. ЛБ наиболее распространен среди всех трансмиссивных инфекций как в нашей стране [2], так и в мире [3–6].

Термин «синдром болезни Лайма после лечения» (постлаймский синдром) применяют для обозначения пациентов, перенесших ЛБ и прошедших курс антибиотикотерапии [7]. Его клинические проявления включают утомляемость, боли в мышцах, суставах, позвоночнике или жалобы на когнитивные нарушения, которые возникают в течение шести месяцев после подтвержденной инфекции *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) или сохраняются не менее полугода после эффективного курса антибиотиков, приведшего к исчезновению или стабилизации объективных проявлений болезни в острую стадию [8–10].

Патология со стороны нервной системы при ПС занимает одно из ведущих мест. В патогенезе данного синдрома участвует несколько механизмов, которые включают персистенцию инфекции, вегетативную дисфункцию, активацию врожденного и приобретенного иммунного ответа [10, 11]. В сыворотке крови пациентов ЛБ наблюдается повышение ряда хемокинов и цитокинов, в частности лиганда 19 хемокина (мотив C–C) (CCL19) [12, 13], интерлейкина (ИЛ) 23 [14] и интерферона-α (ИНФ-α) [15]. Полагают, что выделение биомаркеров различных стадий и вариантов течения ЛБ, включая пациентов с ПС с поражением нервной системы, важно для улучшения диагностики, прогнозирования развития последнего и оценки эффективности терапии [16]. Исследование CCL19, OspA и ИНФ-α в сыворотке крови при ЛБ отнесено ко 2-й категории биологических тестов, которые еще не внедрены в рутинную практику лабораторий и требуют дальнейшей клинической оценки [17]. Таким образом, определение CCL19, а возможно и ИЛ-23, при ЛБ представляет потенциальный интерес для скрининга пациентов с риском развития ПС и требует дальнейшего изучения. Научные публикации по этому вопросу представлены в основном в зарубежной литературе [13–15], в Российской Федерации подобных исследований не проводилось. Настоящая работа является продолжением наших исследований [18].

Цель исследования — оценка концентрации CCL19 и ИЛ-23 в сыворотке крови у пациентов с ПС с поражением нервной системы, определение связи между уровнем данных показателей, особенностями клинических проявлений болезни и лабораторными показателями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2023 г. по май 2025 г. в исследование было включено 70 человек (26 (37,1%) мужчин и 44 (62,9%) женщины) с достоверным диагнозом ЛБ и наличием неврологической симптоматики, сохранявшейся или возникшей вновь в течение 6 месяцев после проведения рекомендованного курса антибактериальной терапии. Медиана возраста пациентов составила 55,50 (46,00; 69,00) лет, а длительность заболевания — 2,00 (1,00; 4,00) года.

Критерии включения пациентов в исследование: достоверный диагноз ЛБ; проведенный курс антибактериальной терапии по поводу ЛБ; длительность заболевания после проведенной антибактериальной

терапии не менее 6 месяцев; готовность больного к сотрудничеству и способность выполнять требования данного исследования (подписание добровольного информированного согласия).

Критерии исключения: обострение или декомпенсация хронических неинфекционных заболеваний на момент включения пациента в исследование (хроническая ишемия мозга, сахарный диабет, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, патология легких, хроническая болезнь почек и др.); системные ревматические заболевания (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дермато/полимиозит, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит и др.); наличие онкологических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе; острый период инфекции SARS-COV-2; нежелание пациента продолжать наблюдение и/или участвовать в определенных процедурах исследования, изложенных в информированном согласии, или отсутствие добровольного информированного согласия.

На момент осмотра общинфекционный синдром в виде периодической субфебрильной лихорадки наблюдали у 5 (7,1%) пациентов. Поражение опорно-двигательного аппарата преимущественно было представлено артралгиями — у 18 (25,7%) и миалгиями — у 8 (11,4%) пациентов, реже артритом и миозитом — у 4 (5,7%) и у 1 (1,4%) человека соответственно.

У всех пациентов после лечения антибиотиками по поводу ЛБ сохранялись или развились различные синдромы патологии нервной системы. Поражение периферической нервной системы (ПНС) у 30 (42,9%) пациентов было представлено радикулопатией (РП), а у 22 (31,4%) — полиневропатией (ПНП). Невропатия лицевого нерва (НЛН) выявлена в 3 (4,3%) случаях. Патология центральной нервной системы (ЦНС) в виде энцефалопатии (ЭП) диагностирована у 54 (77,1%) человек, энцефаломиелит выявлен у 2 (2,9%) пациентов. Депрессия установлена у 42 (60,0%), тревога — у 10 (14,3%) и астенция — у 50 (72,5%) пациентов. Сочетанную патологию ЦНС и ПНС наблюдали у 29 (41,4%) человек, изолированное поражение ПНС или ЦНС имело место у 14 (20,0%) и у 27 (38,6%) пациентов соответственно.

По результатам обследования было выделено четыре группы пациентов. Данное разделение было основано на признаках сохранения поражения нервной системы (с частичным или полным регрессом) или появления новой неврологической симптоматики (преимущественно субъективной или клинически выраженной) после лечения антибиотиками в течение 6 месяцев наблюдения.

В 1-ю группу из 39 человек (55,7%) вошли пациенты с наличием преимущественно субъективной непрогрессирующей симптоматики — постлаймский синдром (ПС). Она включала 13 мужчин и 26 женщин, медиана возраста 57,00 (47,00; 70,00) лет, с длительностью заболевания — 24,00 (12,00; 48,00) месяца.

Во 2-ю группу вошли 22 (31,4%) человека с наличием остаточных явлений поражения нервной системы — ПС с остаточными явлениями. Она включала 9 мужчин и 13 женщин, медиана возраста 55,50 (46,00; 64,00) лет, а длительность заболевания — 42,00 (12,00; 96,00) месяца.

В 3-ю группу (5 человек (7,1%)) были включены пациенты с рецидивом (прогрессированием) клинических признаков поражения нервной системы — ПС с рецидивом ЛБ (хронический ЛБ). Среди них было 2 мужчин и 3 женщины,

медиана возраста 45,50 (42,00; 52,00) лет, длительность заболевания — 36,00 (30,00; 60,00) месяцев.

В 4-ю группу (4 человека (5,7%), из них 2 мужчин и 2 женщины) вошли пациенты с полным регрессом клинических симптомов — ПС с полным регрессом неврологической симптоматики. Медиана возраста пациентов составила 51,50 (49,50; 57,50) лет, а длительность заболевания — 24,00 (15,00; 30,00) месяца. Выделенные группы пациентов значимо не различались между собой по полу, возрасту и длительности болезни ($p > 0,05$).

В качестве контроля обследовали 15 практически здоровых доноров (6 мужчин и 9 женщин, медиана возраста — 50,50 (48,50; 55,50) года, соответствующих критериям не включения в исследование. Всем им проводили стандартный неврологический осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на результаты обследования.

Концентрацию CCL19 и ИЛ-23 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ИФМ) с использованием реагентов производства RayBiotech (Кат. № ELH-MIP3b и Кат. № ELH-IL23-1, США), а уровень С-реактивного белка (СРБ) — иммунотурбидиметрическим методом стандартными наборами («Вектор-Бест», Россия) (С-реактивный белок Ново (латекс) кат. № В-9501). Уровень IgM антител к *B. burgdorferi* (анти-*B.burgdorferi*) исследовали ИФМ с помощью тест-системы Anti-Borrelia ELISA (IgM) (кат. № EI 2132-9601 M), а IgG анти-*B.burgdorferi* — ИФМ набором Anti-Borrelia PLUS VisE ELISA (IgG) (кат. № EI 2132-9601 2G). Согласно инструкции фирмы производителя, в качестве положительного результата рассматривали концентрацию IgM и IgG анти-*B.burgdorferi* более 22 относительных единиц на 1 мл (ОЕ/мл). Количественные значения IgG-антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2) оценивали ИФМ (набор, кат. № D-5505 — SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-Бест).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и MedCalc 14.8.1. (MedCalc Software, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й и 75-й перцентили], среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Выполнен ROC-анализ, оценивали площадь под ROC-кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитывали чувствительность (Ч) и специфичность (С) показателя. Проведена оценка отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ОШ [95% ДИ]). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация CCL19 и ИЛ-23 в общей группе пациентов с ПС с поражением нервной системы и у доноров

У доноров значения CCL19 в сыворотке крови варьировали от 28,21 пг/мл до 258,73 пг/мл с медианой 112,27 (55,61; 130,64) пг/мл. Концентрация ИЛ-23 изменялась от 16,89 пг/мл до 1074,20 пг/мл с медианой 178,34 (126,13; 594,35) пг/мл. Верхняя граница нормы ($M + 3\sigma$) при исследовании сывороток здоровых доноров

составила для CCL19 — 293,72 пг/мл, а для ИЛ-23 — 178,34 пг/мл.

В общей группе пациентов ЛБ с поражением нервной системы концентрация CCL19 колебалась от 23,96 пг/мл до 902,50 пг/мл, медиана 83,09 (54,71; 198,01) пг/мл. Значения ИЛ-23 изменялись от 15,51 пг/мл до 9759,44 пг/мл с медианой 45,48 (22,38; 352,98) пг/мл. У пациентов концентрация CCL19 и ИЛ-23 была ниже, чем в контроле, но без значимых различий ($p > 0,05$). Высокие значения (более $M + 3\sigma$ в группе контроля) CCL19 выявлены у 12 (17,1%), а ИЛ-23 — у 10 (14,3%) человек из 70 пациентов с ЛБ.

Концентрация CCL19 не коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,16$, $p > 0,05$) и длительностью заболевания ($r = 0,09$, $p > 0,05$). Также не отмечено взаимосвязей между значениями ИЛ-23 с возрастом пациентов ($r = -0,01$, $p > 0,05$) и длительностью болезни ($r = 0,03$, $p > 0,05$).

В табл. 1 представлен сравнительный анализ клинических и лабораторных проявлений между группами пациентов с нормальными / высокими значениями CCL19 и ИЛ-23. Не выявлено значимых различий по полу, возрасту пациентов и длительности болезни, а также наличию общих синдромов болезни. У пациентов с высокими значениями CCL19 и ИЛ-23 отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости изолированного поражения ЦНС ($p > 0,05$). По другим клиническим проявлениям поражения нервной системы анализируемые группы не различались между собой.

У пациентов с нормальными значениями CCL19 и ИЛ-23 достоверно чаще, чем у пациентов с высокими, выявлялись IgG анти-*B.burgdorferi* ($p = 0,02$ и $p = 0,04$ соответственно). Гиперпродукция каждого из цитокинов имела достоверную обратную связь с наличием в сыворотке крови IgG анти-*B.burgdorferi* (CCL19 — $r = -0,27$, $p = 0,03$; ИЛ-23 — $r = -0,24$, $p = 0,04$).

Концентрация СРБ, IgM анти-*B.burgdorferi*, IgG анти-SARS-CoV-2, а также частота встречаемости их высоких значений достоверно не различались в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Не обнаружено корреляции между концентрацией CCL19 и значениями СРБ ($r = 0,16$, $p > 0,05$), уровнем IgM анти-*B.burgdorferi* ($r = -0,12$, $p > 0,05$), IgG анти-*B.burgdorferi* ($r = 0,02$, $p > 0,05$) и IgG анти-SARS-CoV-2 ($r = 0,08$, $p > 0,05$). Уровень ИЛ-23 также не был связан со значениями СРБ ($r = 0,09$, $p > 0,05$), IgM анти-*B.burgdorferi* ($r = -0,14$, $p > 0,05$), IgG анти-*B.burgdorferi* ($r = -0,01$, $p > 0,05$) и IgG анти-SARS-CoV-2 ($r = 0,10$, $p > 0,05$).

Высокие значения каждого цитокина не ассоциировались с повышенным уровнем СРБ (CCL19 — $r = -0,10$, $p > 0,05$ и ИЛ-23 — $r = -0,08$, $p > 0,05$), наличием IgM анти-*B.burgdorferi* (CCL19 — $r = -0,06$, $p > 0,05$ и ИЛ-23 — $r = -0,08$, $p > 0,05$) и IgG анти-SARS-CoV-2 (CCL19 — $r = 0,13$, $p > 0,05$ и ИЛ-23 — $r = 0,11$, $p > 0,05$).

Выявлены значимые положительные корреляции умеренной и высокой силы между концентрацией CCL19 и ИЛ-23 ($r = 0,65$, $p < 0,0001$), а также гиперпродукцией данных цитокинов ($r = 0,79$, $p < 0,0001$).

Результаты исследования цитокинов у пациентов с ПС с поражением нервной системы в различных группах

Как отмечалось выше, на основании клинического обследования было выделено четыре группы пациентов ЛБ. При высоких значениях CCL19 и ИЛ-23, в сравнении с нормальными, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости пациентов 1-й группы (CCL19 — 83,3

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов в зависимости от уровня CCL19 и ИЛ-23

Признак	CCL19 ≤ 293,72 пг/мл (n = 58)	CCL19 > 293,72 пг/мл (n = 12)	ИЛ-23 ≤ 1297,41 пг/мл (n = 60)	ИЛ-23 > 1297,41 пг/мл (n = 10)	P
	1	2	3	4	
Общие синдромы					
Общеинфекционный синдром, n (%)	4 (6,9)	1 (8,3)	5 (8,3)	0 (0,0)	н/з
Артралгии, n (%)	14 (24,1)	4 (33,3)	16 (26,7)	2 (20,0)	н/з
Артрит n (%)	3 (5,2)	1 (8,3)	4 (6,7)	0 (0,0)	н/з
Миалгии, n (%)	5 (8,6)	3 (25,0)	6 (10,0)	2 (20,0)	н/з
Артралгии/миалгии, n (%)	2 (3,5)	2 (16,7)	3 (5,0)	1 (10,0)	н/з
Миозит, n (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	н/з
Синдромы поражения нервной системы					
РП, n (%)	27 (46,6)	3 (25,0)	28 (46,7)	2 (20,0)	н/з
ПНП, n (%)	19 (32,8)	3 (25,0)	19 (31,7)	3 (30,0)	н/з
НЛН, n (%)	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,0)	0 (0,0)	н/з
ЭП, n (%)	45 (77,6)	9 (75,0)	46 (76,7)	8 (80,0)	н/з
ЭМ, n (%)	1 (1,7)	1 (8,3)	2 (3,3)	0 (0,0)	н/з
Депрессия, n (%)	36 (62,1)	6 (50,0)	37 (61,7)	5 (50,0)	н/з
Тревога, n (%)	8 (13,8)	2 (16,7)	7 (11,7)	3 (30,0)	н/з
Астения, n (%)	43 (75,4)	7 (58,3)	43 (72,9)	7 (70,0)	н/з
Изолированное поражение ПНП, n (%)	12 (20,7)	2 (16,7)	12 (20,0)	2 (20,0)	н/з
Изолированное поражение ЦНС, n (%)	20 (34,5)	7 (58,3)	21 (35,0)	6 (60,0)	н/з
Сочетанное поражение ПНС и ЦНС, n (%)	26 (44,8)	3 (25,0)	27 (45,0)	2 (20,0)	н/з
Лабораторные показатели					
СРБ (Ме, 25-й; 75-й перцентили), (мг/л)	2,30 (0,80; 3,70)	3,00 (1,25; 3,85)	2,30 (0,80; 3,90)	2,55 (1,80; 3,60)	н/з
СРБ > 5,0 мг/л, n (%)	11 (18,9)	1 (8,3)	11 (18,3)	1 (10,0)	н/з
IgM анти- <i>B.burgdorferi</i> (Ме, 25-й; 75-й перцентили), (ОЕ/мл)	13,90 (7,53; 105,81)	11,12 (7,17; 46,36)	13,90 (7,43; 112,49)	11,12 (7,03; 45,08)	н/з
IgM анти- <i>B.burgdorferi</i> > 22 ОЕ/мл, n (%)	24 (41,4)	4 (33,3)	25 (41,7)	3 (30,0)	н/з
IgG анти- <i>B.burgdorferi</i> (Ме, 25-й; 75-й перцентили), (ОЕ/мл)	9,05 (4,29; 44,81)	8,17 (4,13; 12,05)	9,05 (4,32; 39,16)	8,17 (3,77; 13,39)	н/з
IgG анти- <i>B.burgdorferi</i> > 22 ОЕ/мл, n (%)	18 (31,0)	0 (0,0)	18 (30,0)	0 (0,0)	p1-2* p3-4*
IgG анти-SARS-CoV-2 (Ме, 25-й; 75-й перцентили), (BAU/мл)	360,54 (209,30; 466,04)	398,66 (276,96; 614,10)	360,54 (209,50; 442,35)	468,05 (207,56; 653,33)	н/з
IgG анти-SARS-CoV-2 > 10 BAU/мл, n (%)	53 (91,4)	12 (100,0)	55 (91,7)	10 (100,0)	н/з

Примечание: * — различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$; н/з — различия между группами статистически не значимы.

и 50,0%, $p = 0,03$; ИЛ-23 — 100 и 48,3%, $p = 0,001$). Гиперпродукция CCL19 была выявлена только у 1 (8,3%) пациента из 2-й группы и у 1 (8,3%) из 3-й группы. Высокие значения ИЛ-23 регистрировались только в 1-й группе пациентов.

В табл. 2 представлены данные проведенного сравнительного анализа между группами пациентов. Наиболее высокие концентрации CCL19 и ИЛ-23 выявлены в 1-группе пациентов (синдром болезни Лайма после лечения). Гиперпродукция каждого из данных цитокинов значимо ассоциировалась с 1-й группой пациентов (CCL19 — $r = 0,25$, $p = 0,03$; ИЛ-23 — $r = 0,36$, $p = 0,001$). Подобной ассоциации CCL19 и ИЛ-23 с другими клиническими группами пациентов не выявлено.

Обнаружена четкая тенденция к увеличению концентрации СРБ, уровня IgM, IgG анти-*B.burgdorferi* и IgG анти-SARS-CoV-2 в 4-й группе, по сравнению с другими ($p > 0,05$). По данным показателям не выявлено значимых различий между 1-й, 2-й и 3-й группами пациентов по концентрации

и частоте встречаемости высоких значений СРБ, наличию и уровню IgM и IgG анти-*B.burgdorferi*, IgG анти-SARS-CoV-2 ($p > 0,05$ во всех случаях).

Выявлена диагностическая значимость гиперпродукции данных показателей только в отношении развития клинических проявлений для пациентов, включенных в 1-ю группу (рис.). Так, для CCL19 площадь под ROC-кривой составила 0,596 (чувствительность — 25,64%; специфичность — 93,55%; $p = 0,022$), а для ИЛ-23 — 0,628 (чувствительность — 25,64%; специфичность — 100,00%; $p = 0,0003$).

Отношение шансов для пола, гиперпродукции CCL19, ИЛ-23, иммунологических показателей для клинических групп пациентов с ПС

Нами были определены ОШ для мужчин и женщин, высоких концентраций CCL19, ИЛ-23, СРБ, наличием IgM и IgG анти-*B.burgdorferi*, IgG анти-SARS-CoV-2 и различными

Таблица 2. Концентрация (Ме (25-й; 75-й перцентили)) CCL19, ИЛ-23 и других иммунологических показателей в сыворотке крови у пациентов с ПС с поражением нервной системы в различных группах

Признак	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 22)	Группа 3 (n = 5)	Группа 4 (n = 4)	p
	1	2	3	4	
CCL19 (пг/мл)	119,78 (60,86; 297,35)	64,13 (48,82; 107,08)	68,14 (56,22; 89,24)	67,26 (40,45; 153,33)	p1-2**
CCL19 > 293,72 пг/мл, n (%)	10 (25,6)	1 (4,5)	1 (20,0)	0 (0)	p1-2*
ИЛ-23 (пг/мл)	93,35 (23,73; 1416,73)	25,76 (18,54; 118,23)	64,21 (23,40; 352,98)	19,11 (16,04; 20,40)	p1-2* p1-4** p3-4*
ИЛ-23 > 178,34 пг/мл, n (%)	10 (25,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p1-2**
СРБ (мг/л)	2,20 (0,90; 3,60)	2,40 (0,70; 5,30)	1,70 (1,50; 3,40)	3,75 (1,95; 4,52)	н/з
СРБ > 5,0 мг/л, n (%)	6 (15,4)	6 (27,3)	0 (0)	0 (0)	н/з
IgM анти- <i>B.burgdorferi</i> (ОЕ/мл)	13,27 (7,33; 78,94)	12,35 (6,79; 54,29)	36,17 (25,91; 162,18)	239,11 (122,64; 247,07)	н/з
IgM анти- <i>B.burgdorferi</i> > 22 ОЕ/мл, n (%)	15 (38,5)	6 (27,3)	4 (80,0)	3 (75,0)	н/з
IgG анти- <i>B.burgdorferi</i> (EUROIMM), (ОЕ/мл)	10,66 (5,09; 19,48)	4,88 (3,95; 23,72)	10,37 (4,34; 17,86)	44,66 (5,13; 121,21)	н/з
IgG анти- <i>B.burgdorferi</i> > 22 ОЕ/мл, n (%)	12 (30,8)	6 (27,3)	1 (20,0)	2 (50,0)	н/з
IgG анти-SARS-CoV-2 (BAU/мл)	346,60 (192,95; 459,48)	384,60 (245,15; 914,34)	332,78 (87,29; 362,43)	424,82 (371,57; 479,06)	н/з
IgG анти-SARS-CoV-2 >10 BAU/мл, n (%)	37 (94,9)	20 (90,9)	4 (80,0)	4 (100,0)	н/з

Примечание: * — различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$; ** — различия между группами статистически значимы, $p < 0,01$; н/з — различия между группами статистически не значимы.

клиническими группами пациентов с ПС с поражением нервной системы (табл. 3).

Не отмечено влияния пола на увеличение ОШ для всех 4-х групп. Значимые ассоциации были выявлены только между CCL19, ИЛ-23 и 1-й группой. При высоких значениях CCL19 достоверно увеличивалась вероятность развития синдрома болезни Лайма после лечения (ОШ 5,00; 95% ДИ — от 1,00 до 24,84; $p = 0,04$) и, особенно, при гиперпродукции ИЛ-23 (ОШ 22,42; 95% ДИ — от 1,25 до 399,93; $p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве возможных механизмов развития ПС широко обсуждается нарушение регуляции врожденного и

приобретенного иммунного ответа, сопровождающееся увеличением выработки хемокинов и цитокинов [10, 11]. Повышение концентрации CCL19 и ИЛ-23 в острую стадию нейроборрелиоза в цереброспинальной жидкости выявлено рядом авторов [15, 19]. Так, первые в острый период ЛБ обнаружили достоверное, по сравнению с контролем, увеличение до и после терапии антибиотиками концентрации CCL19 [12]. Впоследствии данная группа исследователей подтвердила свое открытие на большей когорте пациентов [13]. Однако другие исследователи не выявили повышения концентрации CCL19 при ЛБ [20].

Практически одновременно с учеными из США, в европейских работах тоже отмечено увеличение ИЛ-23 в сыворотке крови при нейроборрелиозе [14], которое затем подтвердили другие авторы [15]. Однако по некоторым

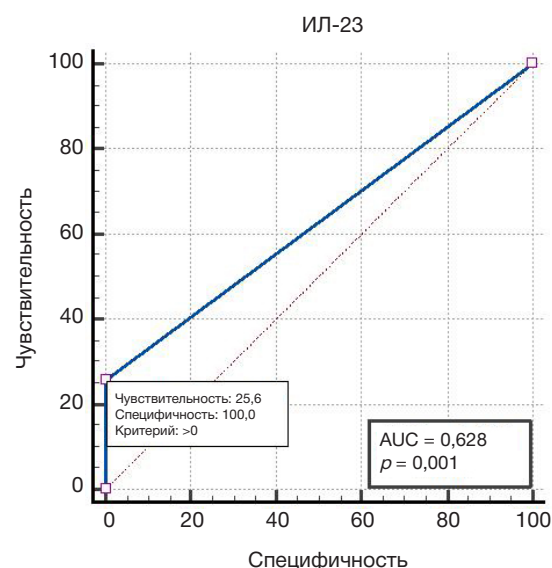
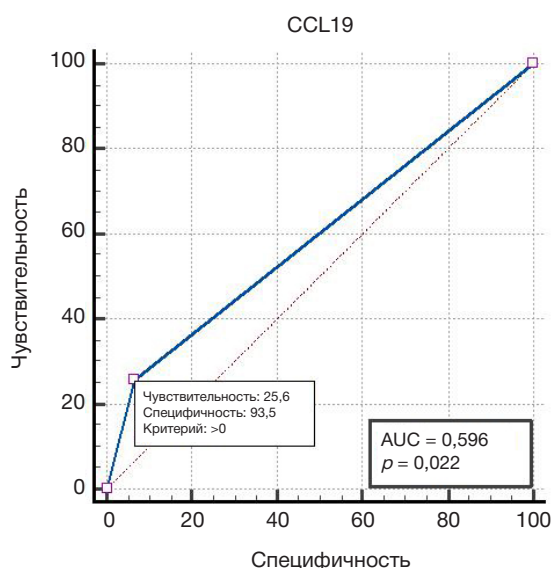


Рис. ROC-кривые зависимости между высокими значениями CCL19, ИЛ-23 и 1-й группой пациентов (синдром болезни Лайма после лечения) в когорте пациентов с ПС с поражением нервной системы

Таблица 3. Отношение шансов для женщин и мужчин, гиперпродукции CCL19, ИЛ-23, иммунологических показателей для клинических групп пациентов с ПС с поражением нервной системы

Признак	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Пол:				
мужчины	0,74 (0,56; 1,34), ($p = 0,50$)	1,68 (0,65; 4,33), ($p = 0,28$)	0,42 (0,08; 2,13), ($p = 0,30$)	1,54 (0,38; 6,21), ($p = 0,54$)
женщины	1,34 (0,56; 3,18), ($p = 0,50$)	0,59 (0,23; 1,52), ($p = 0,28$)	2,35 (0,47; 11,82), ($p = 0,30$)	0,64 (0,16; 2,60), ($p = 0,54$)
CCL19	5,00 (1,00; 24,84), ($p = 0,04$)	0,16 (0,02; 1,33), ($p = 0,09$)	1,23 (0,12; 12,06), ($p = 0,86$)	0,48 (0,02; 9,59), ($p = 0,63$)
ИЛ-23	22,42 (1,25; 399,93), ($p = 0,03$)	0,08 (0,01; 1,46), ($p = 0,08$)	0,48 (0,02; 9,36), ($p = 0,63$)	0,59 (0,03; 11,95), ($p = 0,73$)
СРБ	0,76 (0,22; 2,63), ($p = 0,66$)	2,63 (0,74; 9,34), ($p = 0,14$)	0,39 (0,02; 7,51), ($p = 0,54$)	0,48 (0,02; 9,59), ($p = 0,63$)
IgM анти- <i>B.burgdorferi</i>	0,87 (0,25; 2,15), ($p = 0,57$)	0,68 (0,24; 1,91), ($p = 0,46$)	6,83 (0,72; 64,74), ($p = 0,09$)	4,92 (0,49; 49,93), ($p = 0,18$)
IgG анти- <i>B.burgdorferi</i>	0,73 (0,33; 2,26), ($p = 0,77$)	1,13 (0,36; 3,53), ($p = 0,84$)	0,71 (0,07; 6,77), ($p = 0,76$)	3,13 (0,41; 24,02), ($p = 0,27$)
IgG анти-SARS-CoV-2	1,98 (0,31; 12,67), ($p = 0,47$)	0,67 (0,10; 4,30), ($p = 0,67$)	0,26 (0,02; 2,93), ($p = 0,28$)	0,81 (0,04; 16,98), ($p = 0,89$)

данным, ИЛ-23 не выявлялся в сыворотке крови пациентов с острым нейроборрелиозом [21], что также было отмечено нами у пациентов с хроническим нейроборрелиозом [22].

Высокие значения CCL19 обнаружены нами у 17,1% пациентов, а ИЛ-23 — в 14,3% случаев; не установлена корреляция их концентрации с возрастом пациентов и длительностью болезни. Ранее другие исследователи также не выявили ассоциации CCL19 с полом, возрастом пациентов и длительностью болезни [13]. Отсутствие связи между концентрацией ИЛ-23 и гендерными различиями отмечено в других работах [14, 20].

В нашем исследовании гиперпродукция CCL19 и ИЛ-23 не ассоциировалась с общими синдромами ЛБ и большинством клинических проявлений поражения нервной системы. Однако при их высоких значениях отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости изолированного поражения ЦНС, преимущественно в виде ЭП. Отсутствие связи между CCL19, ИЛ-23 и клиническими особенностями синдрома болезни Лайма после лечения также отмечено в других работах [13–15, 20]. Как и ряд авторов [13, 15], мы не зарегистрировали увеличение концентрации СРБ через 6 месяцев от момента начала терапии антибиотиками во всех группах пациентов с ПС с поражением нервной системы. Другие исследователи обнаружили значительное повышение СРБ у пациентов с ПС по сравнению с реконвалесцентами [23].

Есть три общепризнанных исхода заболевания после антибиотикотерапии при ЛБ: разрешение / излечение, устойчивое к антибиотикам заболевание (в том числе прогрессирующие формы) и синдром болезни Лайма после лечения [10, 11]. В ряде работ установлена взаимосвязь развития синдрома болезни Лайма после лечения с высокими значениями либо CCL19 [13], либо ИЛ-23 [14], а в других подобные закономерности не подтверждены [15, 20]. При высоких значениях CCL19 и ИЛ-23 в сравнении с нормальными нами выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости пациентов 1-й группы (с синдромом болезни Лайма после лечения). По некоторым данным, при сохранении через 6 месяцев от момента начала терапии высоких значений CCL19 ОШ для развития синдрома болезни Лайма после лечения составляет 1,84 (95% ДИ: от 1,12 до 3,02, $p < 0,05$) [13]. В нашем исследовании установлена диагностическая и прогностическая значимость обнаружения высоких значений для CCL19 и ИЛ-23 для 1-й группы пациентов.

Полагают, что причиной различий результатов, полученных в отношении развития синдрома болезни Лайма в США (связь с CCL19) и в Европе (ассоциация с ИЛ-23), являются отличия в геновидах *B. burgdorferi* в этих

регионах, с преобладанием в США *B. burgdorferi sensu stricto*, а в Европе — *B. afzelii* и *B. garinii* [13]. Однако это обоснование, на наш взгляд, не является единственным. Так, хотя в Российской Федерации, как и в Европе, основными геновидами *B. burgdorferi* являются *B. afzelii* и *B. garinii* [24], в настоящем исследовании в группе пациентов с синдромом болезни Лайма после лечения выявлено одновременное повышение концентрации CCL19 и ИЛ-23. Выявленные различия могут быть обусловлены и особенностями формирования клинических групп в каждом исследовании.

Известно, что повышение CCL19 и ИЛ-23 наблюдается в острую стадию инфекции Covid-19 и ассоциируется с ее неблагоприятными исходами [25]. В нашем исследовании не было пациентов с острым Covid-19. На основании отсутствия различий между выделенными группами в частоте встречаемости и уровне IgG анти-SARS-CoV-2, мы полагаем, что инфекция вирусом SARS-CoV-2 не оказала влияния на выявленные нами закономерности при ЛБ. Кроме того, высокие значения CCL19 и ИЛ-23 не ассоциировались с повышенными уровнем, наличием IgG анти-SARS-CoV-2 и не коррелировали с их концентрацией в сыворотке крови.

Важной составляющей диагностики ЛБ является определение специфических IgM и IgG анти-*B.burgdorferi*, в связи с чем нами был проведен анализ между ними и исследуемыми биомаркерами. У пациентов с нормальными значениями CCL19 и ИЛ-23 достоверно чаще, чем с высокими, выявлялись IgG анти-*B.burgdorferi*. Не обнаружено корреляции между концентрацией CCL19, ИЛ-23 и значениями IgM анти-*B.burgdorferi* и IgG анти-*B.burgdorferi*. Другие авторы также не выявили связь между концентрацией ИЛ-23 в сыворотке крови и значениями анти-*B.burgdorferi* [14].

Во всех клинических группах пациентов с поражением нервной системы были обнаружены IgM или IgG анти-*B.burgdorferi*. Мы полагаем, что частое обнаружение специфических IgM и IgG анти-*B.burgdorferi* в 1-й группе пациентов не связано с наличием активной инфекции *B.burgdorferi*. По данным литературы, при ЛБ специфические IgM и IgG анти-*B.burgdorferi*, выявляемые с помощью двухтестового подхода (ИФМ и вестерн-блоттинг), могут встречаться в течение длительного времени (от 10 до 20 лет) после лечения [26]. Однако их наличие не связано с персистенцией инфекции. Установлено, что высокая концентрация IgM и IgG анти-*B.burgdorferi* ассоциируется с быстрым разрешением симптомов ЛБ, в сравнении с пациентами с их низким уровнем [27]. Эти данные частично объясняют высокую частоту встречаемости и уровень

специфических анти-*B. burgdorferi*, а также IgG анти-SARS-CoV-2 у пациентов в 4-й группе (с полным выздоровлением).

Рассматривая возможные механизмы развития ПС, необходимо отметить, что при инфекции *B. burgdorferi*, в ответ на заражение развивается комплекс взаимосвязанных между собой реакций, включающих эффекторные компоненты врожденной и приобретенной иммунной защиты, направленные на ограничение нагрузки патогенов, минимизацию повреждения тканей и предотвращение последующего повторного заражения [28]. Продукция провоспалительных хемокинов и цитокинов дендритными клетками (ДК) и макрофагами является неотъемлемой частью этого процесса, направленного на усиление врожденного и активацию приобретенного иммунного ответа [28]. CCL19 и ИЛ-23 при этом занимают центральное место в данных процессах. CCL19 участвует в активации Т-клеток, инициации приобретенного иммунитета и поддержании иммунной толерантности. Он вырабатывается ДК, макрофагами, нейтрофилами и др. [29]. CCL19 вместе со своим рецептором CCR7 (C-C chemokine receptor type 7) играет важную роль в привлечении наивных и Т-клеток памяти (CCR7⁺-Т-клетки), а также ДК и В-лимфоцитов в лимфоидные органы и ЦНС [30, 31]. CCL19 постоянно экспрессируется в ЦНС для быстрого иммунного надзора [32]. У лабораторных животных после инфицирования *B. burgdorferi* наблюдается увеличение экспрессии мРНК CCL19 в лимфатических узлах [33], сопровождающееся повышением продукции CCL19 активированными ДК.

Основными источниками ИЛ-23, как и CCL-19, являются активированные ДК и макрофаги [29, 34]. ИЛ-23 также вырабатывается В-клетками и врожденными лимфоидными клетками 3-го типа. Очевидно, что CCL19 и ИЛ-23 играя важную роль в воспалительных процессах, в ряде случаев действуют синергично, усиливая продукцию и эффекты друг друга. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что CCL19 связываясь с CCR7 на ДК селезенки и костного мозга мышей через сигнальные пути PI3K и NF-κB индуцирует транскрипцию мРНК ИЛ-23p19 и продукцию ими ИЛ-23 [35]. Это, возможно, объясняет полученные нами данные о совместном повышении в сыворотке крови CCL19 и ИЛ-23 у пациентов 1-й группы (с синдромом болезни Лайма после лечения).

Активация ДК при ЛБ имеет ряд существенных особенностей. При изучении бактериального иммунопептидома в процессе культивирования живых *B. burgdorferi* с ДК, полученными из моноцитов здоровых доноров, обнаружена уникальная сигнатура экспрессии генов, отличная от стимуляции агонистом toll-подобных рецепторов 2 — липотейхоевой кислотой [36]. Зарегистрирована повышенная экспрессия моноцитарными ДК ингибиторов отрицательных контрольных точек PD-L1, TIM3, LAG3 и индоламин-2,3-диоксигеназы. Полагают, что патогены используют путь PD-L1, чтобы уклониться от ответа хозяина [37]. На экспериментальной модели ЛБ показано, что путь PD-1/PD-L1 индуцируется во время инфекции *B. burgdorferi* [38]. Обнаружена индукция на моноцитарных ДК экспрессии гена LAG-3, который в основном ограничен регуляторными Т-клетками (T-reg) [39]. Последние влияют на баланс про- и противовоспалительных процессов, вызванных инфекцией, включая ЛБ [40].

B. burgdorferi стимулирует продукцию моноцитарными ДК индоламин-2,3-диоксигеназы (фермента, разрушающего триптофан, и подавляющего образование эффекторных Т-клеток) и стимулируют генерацию CD4-Treg-клеток [41]. Таким образом, ДК, подвергшиеся воздействию

B. burgdorferi, изменяют Т-клеточный ответ организма человека [36]. Полагают, что нарушение регуляции и aberrантный ответ Т-клеток является особенностью ЛБ и вносит определенный вклад в различные клинические исходы заболевания [11]. У пациентов с повышенным уровнем ИЛ-23 нарушенный иммунный ответ, связанный с Th17, способствует возникновению симптомов постлаймского синдрома [14].

В последние годы появились новые данные, раскрывающие дополнительные механизмы участия CCL19 и ИЛ-23 в формировании клинических проявлений синдрома болезни Лайма после лечения, которые представляют потенциальный интерес в плане понимания его патогенеза и стратегий терапии. Они включают участие клеток хориоидального сплетения ЦНС, менингеальную лимфатическую систему, дисрегуляцию миграции иммунных клеток в ЦНС и обратно, дисфункцию глимфатической системы и нарушение экспрессии транскрипционных факторов, обеспечивающих гомеостаз эндотелия сосудов и функционирование Т-лимфоцитов, в частности Krüppel-подобного фактора 2 (KLF2).

B. burgdorferi может оказывать влияние на эпителиальные клетки сосудистого сплетения ЦНС человека, индуцируя изменения, способствующие хемотаксису активированных Т-лимфоцитов в паренхиме ЦНС [42]. При инкубации *B. burgdorferi* с эпителиальными клетками сосудистого сплетения человека наблюдалось значительное увеличение экспрессии иммунных и воспалительных генов хемокинов, включая CCR7, ИНФ I и II типов. Выявлено снижение экспрессии ключевых генов, кодирующих выработку белков плотных (cln14) и адгезионных (cdh2) соединений, а также β-субъединицы натрий-калиевого транспортера (atp1b1) [43]. Менингеальная лимфатическая система играет важную роль в локальном иммунном гомеостазе мозговых оболочек, участвует в обеспечении миграции иммунных клеток, в частности, ДК и Т-клеток из ЦНС к границам мозговых оболочек и, в дальнейшем, по афферентным лимфатическим сосудам в шейные лимфатические узлы [44]. Нарушение миграции Т-клеток из ЦНС может сопровождаться патологическими изменениями в ней [44].

Возможно, что дисфункция глимфатической системы после острого периода ЛБ может являться дополнительным фактором патогенеза ПС с поражением нервной системы. Ее ключевым элементом является аквапорин-4 [45]. Он участвует в воспалении головного мозга, клиренсе ликвора, синаптической пластичности и формировании памяти, регуляции объема внеклеточного пространства и гомеостазе калия [46, 47]. Аквапорин 4 участвует в миграции иммунных клеток в ЦНС, в формировании эффективного приобретенного Т- и В-клеточного иммунного ответа и необходим для полной активации Т-клеток [48, 49].

У мышей с дефицитом аквапорина-4 наблюдаются когнитивный дефицит в тесте на запоминание местоположения объекта [50] и нарушение пространственной памяти в водном лабиринте Морриса [51] — важные неврологические проявления синдрома болезни Лайма после лечения. Дисрегуляция глимфатической системы считается основным фактором развития миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, клинические проявления которого, особенно «мозговой туман», характерны и для ПС с поражением нервной системы [52].

Известно, что экспрессия CCR7-рецептора для CCL-19 регулируется цинк-пальцевым транскрипционным фактором KLF2, который обеспечивает гомеостаз эндотелия сосудов и

функционирование Т-лимфоцитов [53]. Гены, регулируемые KLF2, важны для выживания, миграции и функционирования Т-клеток. Снижение уровня KLF2 связано с развитием эндотелиальной дисфункции, цитокинового «шторма» при ряде инфекций [53]. KLF2 препятствует развитию эндотелиальной дисфункции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [54]. Ряд лекарственных препаратов, в частности аторвастатин, ресвератрол, метформин, лираглутид, трихостатин D могут повышать уровень мРНК KLF2 в эндотелиальных клетках и являются его активатором [55]. Их эффекты также были связаны с ингибированием сигнального пути NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3)/каспазы-1/ИЛ-1 β , вовлеченного в патогенез ряда неврологических заболеваний.

KLF2 подавляет воспаление, вызванное NF- κ B [56], обеспечивает экспрессию рецептора L-селектина (CD62L), определяет направление дифференцировки Т-лимфоцитов в эффекторные CXCR1⁺ или истощенные CD101⁺-Т-клетки [57]. Ранее возможную роль феномена истощения Т-клеток и их aberrантного состояния в патогенезе ПС рассматривали ряд авторов [11, 13, 20]. Возможно, что у части пациентов ЛБ после терапии антибиотиками нарушение трансмиграции Т-лимфоцитов и ДК в ЦНС и из нее обусловлено изменением поляризации аквапорина-4 в астроцитах, подавлением экспрессии и активности KLF2 на клетках эндотелия и эпителиальных клетках сосудистого

сплетения ЦНС, может лежать в основе развития симптомов синдрома болезни Лайма после лечения.

В целом при ЛБ крайне важно выявление биомаркеров, имеющих приемлемую диагностическую специфичность и чувствительность, для прогнозирования развития постлаймского синдрома [16], исследование CCL19 может представлять потенциальный интерес для скрининга таких пациентов [17]. По нашим данным, наряду с CCL19, определение ИЛ-23 имеет не меньшую диагностическую и прогностическую значимость. Мы полагаем, что для внедрения данных биомаркеров в клиническую практику, корректного сравнения результатов, полученных при применении различных технологий, необходимы дальнейшие исследования для четкого определения референсных интервалов и оптимальных пороговых значений этих показателей.

ВЫВОДЫ

Наше исследование подтвердило участие в патогенезе ПС у пациентов с поражением нервной системы хемокина CCL19 и цитокина ИЛ-23. Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют, что у части пациентов с ЛБ в основе клинических проявлений ПС лежат aberrантные изменения функционирования врожденного и приобретенного иммунного ответа организма на инфекцию *B. burgdorferi*.

Литература

1. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. 2025. Доступно по ссылке: <http://medelement.com/disease/болезнь-лайма-у-взрослых-кр-рф-2025/19081> (дата обращения: 10.03.2026).
2. Рудакова С. А., Теслова О. Е., Муталинова Н. Е., Рудаков Н. В., Пенъевская Н. А., Кузьменко Ю. Ф. и др. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2024 гг. и прогноз на 2025 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2025; 2: 39–46. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-39-46.
3. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, et al. Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17062. DOI: 10.1038/nrdp.2017.62.
4. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. Curr Issues Mol Biol. 2021; 42: 333–84. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
5. Schwartz AM, Kugeler KJ, Nelson CA, Marx GE, Hinckley AF. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. Emer Infect Dis. 2021; 27 (2): 499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.
6. Steinbrink A, Brugger K, Margos G, Kraiczy P, Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. Parasitol. Res. 2022; 121 (3): 781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
7. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089–134. DOI: 10.1086/508667.
8. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dombush R, Bittker S, et al. Long-term assessment of post-treatment symptoms in patients with culture-confirmed early Lyme disease. Clin Infect Dis. 2015; 61: 1800–6. DOI: 10.1093/cid/civ735.
9. Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano JJ Jr, et al. Chronic Lyme disease: an evidence-based definition by the ILADS working group. Antibiotics (Basel). 2019; 8: 269. DOI: 10.3390/antibiotics8040269.
10. Zafar K, Azuama OC, Parveen N. Current and emerging approaches for eliminating *Borrelia burgdorferi* and alleviating persistent Lyme disease symptoms. Front Microbiol. 2024; 15: 1459202. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1459202.
11. Steere AC. Posttreatment Lyme disease syndromes: distinct pathogenesis caused by maladaptive host responses. J Clin Invest. 2020; 130 (5): 2148–51. DOI: 10.1172/JCI138062.
12. Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, Robinson WH, Aucott JN. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. PLoS One. 2014; 9 (4): e93243. DOI: 10.1371/journal.pone.0093243.
13. Aucott JN, Soloski MJ, Rebman AW, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, et al. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: a prospective clinical cohort study. Clin Vaccine Immunol. 2016; 23 (9): 757–66. DOI: 10.1128/CVI.00071-16.
14. Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. Clin Infect Dis. 2014; 58 (3): 372–80. DOI: 10.1093/cid/cit735.
15. Hernández SA, Ogrinc K, Korva M, Kastrin A, Bogovič P, Rojko T, et al. Associated of persistent symptoms after Lyme Neuroborreliosis and increased levels of interferon- α in blood. Emerg Infect Dis. 2023; 29 (6): 1091–101. DOI: 10.3201/eid2906.221685.
16. Adkison H, Embers ME. Lyme disease and the pursuit of a clinical cure. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1183344. DOI: 10.3389/fmed.2023.1183344.
17. Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2020; 26 (1): 51–59. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.033.
18. Баранова Н. С., Остапенко Я. С., Овсянникова Л. А., Спирин Н. Н., Баранов А. А., Быканова М. А. Клинические особенности поражения нервной системы при постлаймском синдроме. Часть 1. ПМЖ. 2026; 4: 7–12. DOI: 10.32364/2225-2282-2026-4-2.
19. Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme

- neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2009; 6: 42. DOI: 10.1186/1742-2094-6-42.
20. Girgis AA, Cimbri R, Yang T, Rebman AW, Sewell T, Villegas de Flores D, et al. Aberrant T-cell phenotypes in a cohort of patients with post-treatment Lyme disease. *Front Immunol*. 2025; 16: 1607619. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1607619.
 21. Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, Halperin JJ. Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and Lyme encephalopathy. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (1): 80–88. DOI: 10.1093/cid/ciy019.
 22. Баранова Н. С., Овсянникова Л. А., Остапенко Я. С., Спиринов Н. Н., Баранов А. А., Грисы М. С. и др. Уровень цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и хроническим нейроборрелиозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024; 16: 57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-57-64.
 23. Uhde M, Ajamian M, Li X, Wormser GP, Marques A, Alaedini A. Expression of C-reactive protein and serum amyloid A in early to late manifestations of Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 1399–404. DOI: 10.1093/cid/ciw599.
 24. Рудакова С. А., Рудаков Н. В., Штрек С. В., Теслова О. Е., Канешова Н. Е. Геновидовая характеристика клещевых боррелиозов в России. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6 (3): 94–99. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99.
 25. Tveita A, Murphy SL, Holter JC, Kildal AB, Michelsen AE, Lerum TV, et al. High circulating levels of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 predict mortality and disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. 2022; 226 (12): 2150–60. DOI: 10.1093/infdis/jiac313.
 26. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (6): 780–5. DOI: 10.1086/322669.
 27. Blum LK, Adamska J Z, Martin DS, Rebman AW, Elliott SE, Cao RRL, et al. Robust B cell responses predict rapid resolution of Lyme disease. *Front Immunol*. 2018; 9: 1634. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01634.
 28. Bockenstedt LK, Wooten RM, Baumgarth N. Immune response to *Borrelia*: lessons from Lyme Disease spirochetes. *Curr Issues Mol Biol*. 2021; 42: 145–190. DOI: 10.21775/cimb.042.145.
 29. Nakano K, Whitehead GS, Lyons-Cohen MR, Grimm SA, Wilkinson CL, Izumi G, et al. Chemokine CCL19 promotes type 2 T-cell differentiation and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2024; 153 (2): 487–502.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.024.
 30. Yan Y, Chen R, Wang X, Hu K, Huang L, Lu M, et al. CCL19 and CCR7 expression, signaling pathways, and adjuvant functions in viral infection and prevention. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 212. DOI: 10.3389/fcell.2019.00212.
 31. Bielecki B, Jatzczak-Pawlik I, Wolinski P, Bednarek A, Glabinski A. Central nervous system and peripheral expression of CCL19, CCL21 and their receptor CCR7 in experimental model of multiple sclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015; 63 (5): 367–76. DOI: 10.1007/s00005-015-0339-9.
 32. Krumbholz M, Theil D, Steinmeyer F, Cepok S, Hemmer B, Hofbauer M, et al. CCL19 is constitutively expressed in the CNS, up-regulated in neuroinflammation, active and also inactive multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*. 2007; 190 (1–2): 72–9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.07.024.
 33. Hastey CJ, Ochoa J, Olsen KJ, Barthold SW, Baumgarth N. MyD88- and TRIF-independent induction of type I interferon drives naive B cell accumulation but not loss of lymph node architecture in Lyme disease. *Infect Immun*. 2014; 82: 1548–8. DOI: 10.1128/IAI.00969-13.
 34. Li Y, Yu X, Ma Y, Hua S. IL-23 and dendritic cells: What are the roles of their mutual attachment in immune response and immunotherapy? *Cytokine*. 2019; 120: 78–84. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.02.018.
 35. Kuwabara T, Tanaka Y, Ishikawa F, Kondo M, Sekiya H, Kakiuchi T. CCR7 ligands up-regulate IL-23 through PI3-kinase and NF- κ B pathway in dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2012; 92 (2): 309–18. DOI: 10.1189/jlb.0811415.
 36. Gutierrez-Hoffmann M, Fan J, O'Meally RN, Cole RN, Florea L, Antonescu C, et al. The Interaction of *Borrelia burgdorferi* with Human Dendritic Cells: Functional Implications. *J Immunol*. 2023; 211 (4): 612–25. DOI: 10.4049/jimmunol.2300235.
 37. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007; 8 (3): 239–45. DOI: 10.1038/ni1443.
 38. Helble JD, McCarthy JE, Sawden M, Starnbach MN, Hu LT. The PD-1/PD-L1 pathway is induced during *Borrelia burgdorferi* infection and inhibits T cell joint infiltration without compromising bacterial clearance. *PLoS Pathog*. 2022; 18 (10): e1010903. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010903.
 39. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016; 44 (5): 989–1004. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
 40. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17 (8): 449–61. DOI: 10.1038/s41584-021-00648-5.
 41. Harden JL, Egilmez NK. Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity. *Immunol Invest*. 2012; 41 (6–7): 738–64. DOI: 10.3109/08820139.2012.676122.
 42. Thompson D, Sorenson J, Greenmyer J, Brissette CA, Watt JA. The Lyme disease bacterium, *Borrelia burgdorferi*, stimulates an inflammatory response in human choroid plexus epithelial cells. *PLoS One*. 2020; 15 (7): e0234993. DOI: 10.1371/journal.pone.0234993.
 43. Barwe SP, Skay A, McSpadden R, Huynh TP, Langhans SA, Inge LJ, et al. Na,K-ATPase β -subunit cis homo-oligomerization is necessary for epithelial lumen formation in mammalian cells. *J Cell Sci*. 2012; 125 (Pt 23): 5711–20. DOI: 10.1242/jcs.108795.
 44. Laaker C, Baenen C, Kovács KG, Sandor M, Fabry Z. Immune cells as messengers from the CNS to the periphery: the role of the meningeal lymphatic system in immune cell migration from the CNS. *Front Immunol*. 2023; 14: 1233908. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1233908.
 45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4 (147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
 46. Cai Y, Zhang Y, Leng S, Ma Y, Jiang Q, Wen Q, et al. The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiol Dis*. 2024; 192: 106426. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106426.
 47. Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells*. 2019; 8 (2): 90. DOI: 10.3390/cells8020090.
 48. Morley SC. T cells go with the flow: aquaporin 4 is required for full T-cell activation. *J Leukoc Biol*. 2023; 113 (6): 541–3. DOI: 10.1093/jleuko/qiad041.
 49. Nicosia M, Lee J, Beavers A, Kish D, Farr GW, McGuirk PR, et al. Water channel aquaporin 4 is required for T cell receptor mediated lymphocyte activation. *J Leukoc Biol*. 2023; 113 (6): 544–54. DOI: 10.1093/jleuko/qiad010.
 50. Skucas VA, Mathews IB, Yang J, Cheng Q, Treister A, Duffy AM, et al. Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4. *J Neurosci*. 2011; 31: 6392–7. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6249-10.2011.
 51. Zhang J, Li Y, Chen ZG, Dang H, Ding JH, Fan Y, et al. Glia protein aquaporin-4 regulates aversive motivation of spatial memory in Morris water maze. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 19: 937–44. DOI: 10.1111/cns.12191.
 52. Nemat-Gorgani M, Jensen MA, Davis RW. Glymphatic system dysregulation as a key contributor to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (23): 11524. DOI: 10.3390/ijms262311524.
 53. Турпаев К. Т. Транскрипционный фактор KLF2 и его роль в регуляции воспалительных процессов. *Обзор. Биохимия*, 2020; 85 (1): 64–79 DOI: 10.31857/S0320972520010054.
 54. Xu S, Liu Y, Ding Y, Luo S, Zheng X, Wu X, et al. The zinc finger transcription factor, KLF2, protects against COVID-19 associated endothelial dysfunction. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6 (1): 266. DOI: 10.1038/s41392-021-00690-5.
 55. Lei L, Chen M, Wang C, Jiang X, Li Y, Wang W, et al. Trichostatin D as a Novel KLF2 Activator Attenuates TNF α -Induced Endothelial Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (21): 13477. DOI: 10.3390/ijms232113477.
 56. Jha P, Das H. KLF2 in Regulation of NF- κ B-Mediated Immune Cell

Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (11): 2383. DOI: 10.3390/ijms18112383.

57. Tsui C, Heyden L, Wen L, Gago da Graça C, Potemkin N, Frolov A, et al.

Lymph nodes fuel KLF2-dependent effector CD8+ T cell differentiation during chronic infection and checkpoint blockade. *Nat Immunol.* 2025; 26 (10): 1752–65. DOI: 10.1038/s41590-025-02276-7.

References

- Klinicheskie rekomendacii. Bolezn' Lajma u vzroslyh. 2025. Dostupno po ssylke: <http://medelement.com/disease/bolezni-lajma-u-vzroslyh-kr-rf-2025/19081> (data obrashcheniya: 10.03.2026). Russian.
- Rudakova SA, Teslova OE, Mutalino NE, Rudakov NV, Penevskaya NA, Kuzmenko YuF, et al. Epidemiologicheskaya situatsiya po ikhsodovym kleshchevym borreliozam v Rossijskoj Federacii v 2010–2024 gg. i prognoz na 2025 g. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2025; 2: 39–46. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-39-46. Russian.
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17062. DOI: 10.1038/nrdp.2017.62.
- Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr Issues Mol Biol.* 2021; 42: 333–84. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
- Schwartz AM, Kugeler KJ, Nelson CA, Marx GE, Hinckley AF. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27 (2): 499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.
- Steinbrink A, Brugger K, Margos G, Kraiczy P, Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. *Parasitol. Res.* 2022; 121 (3): 781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1089–134. DOI: 10.1086/508667.
- Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, et al. Long-term assessment of post-treatment symptoms in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 1800–6. DOI: 10.1093/cid/civ735.
- Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano JJ Jr, et al. Chronic Lyme disease: an evidence-based definition by the ILADS working group. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8: 269. DOI: 10.3390/antibiotics8040269.
- Zafar K, Azuama OC, Parveen N. Current and emerging approaches for eliminating *Borrelia burgdorferi* and alleviating persistent Lyme disease symptoms. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1459202. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1459202.
- Steere AC. Posttreatment Lyme disease syndromes: distinct pathogenesis caused by maladaptive host responses. *J Clin Invest.* 2020; 130 (5): 2148–51. DOI: 10.1172/JCI138062.
- Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, Robinson WH, Aucott JN. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93243. DOI: 10.1371/journal.pone.0093243.
- Aucott JN, Soloski MJ, Rebman AW, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, et al. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: a prospective clinical cohort study. *Clin Vaccine Immunol.* 2016; 23 (9): 757–66. DOI: 10.1128/CVI.00071-16.
- Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (3): 372–80. DOI: 10.1093/cid/cit735.
- Hernández SA, Ogrinc K, Korva M, Kastrin A, Bogovič P, Rojko T, et al. Association of persistent symptoms after Lyme Neuroborreliosis and increased levels of interferon- α in blood. *Emerg Infect Dis.* 2023; 29 (6): 1091–101. DOI: 10.3201/eid2906.221685.
- Adkison H, Embers ME. Lyme disease and the pursuit of a clinical cure. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1183344. DOI: 10.3389/fmed.2023.1183344.
- Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (1): 51–59. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.033.
- Baranova NS, Ostapenko YaS, Ovsyannikova LA, Spirin NN, Baranov AA, Bykanova MA. Clinical characteristics of neurological involvement in post-treatment Lyme disease syndrome: part 1. *RMJ.* 2026; 4: 7–12. DOI: 10.32364/2225-2282-2026-4-2. Russian.
- Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2009; 6: 42. DOI: 10.1186/1742-2094-6-42.
- Girgis AA, Cimbri R, Yang T, Rebman AW, Sewell T, Villegas de Flores D, et al. Aberrant T-cell phenotypes in a cohort of patients with post-treatment Lyme disease. *Front Immunol.* 2025; 16: 1607619. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1607619.
- Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, Halperin JJ. Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and Lyme encephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2018; 67 (1): 80–88. DOI: 10.1093/cid/ciy019.
- Baranova NS, Ovsyannikova LA, Ostapenko YaS, Spirin NN, Baranov AA, Gris MS, et al. Cytokine levels in patients with multiple sclerosis and chronic neuroborreliosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024; 16 (Suppl.2): 57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-57-64. Russian.
- Uhde M, Ajamian M, Li X, Wormser GP, Marques A, Alaedini A. Expression of C-reactive protein and serum amyloid A in early to late manifestations of Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 1399–404. DOI: 10.1093/cid/ciw599.
- Rudakova SA, Rudakov NV, Shtrek SV, Teslova OE, Kaneshova NE. Genovidovaya harakteristika kleshchevyh borreliozov v Rossii. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina.* 2021; 6 (3): 94–99. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99. Russian.
- Tveita A, Murphy SL, Holter JC, Kildal AB, Michelsen AE, Lerum TV, et al. High circulating levels of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 predict mortality and disease severity in COVID-19. *J Infect Dis.* 2022; 226 (12): 2150–60. DOI: 10.1093/infdis/jiac313.
- Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (6): 780–5. DOI: 10.1086/322669.
- Blum LK, Adamska J Z, Martin DS, Rebman AW, Elliott SE, Cao RRL, et al. Robust B cell responses predict rapid resolution of Lyme disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 1634. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01634.
- Bockenstedt LK, Wooten RM, Baumgarth N. Immune response to *Borrelia*: lessons from Lyme Disease spirochetes. *Curr Issues Mol Biol.* 2021; 42: 145–190. DOI: 10.21775/cimb.042.145.
- Nakano K, Whitehead GS, Lyons-Cohen MR, Grimm SA, Wilkinson CL, Izumi G, et al. Chemokine CCL19 promotes type 2 T-cell differentiation and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153 (2): 487–502.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.024.
- Yan Y, Chen R, Wang X, Hu K, Huang L, Lu M, et al. CCL19 and CCR7 expression, signaling pathways, and adjuvant functions in viral infection and prevention. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7: 212. DOI: 10.3389/fcell.2019.00212.
- Bielecki B, Jatczak-Pawlik I, Wolinski P, Bednarek A, Glabinski A. Central nervous system and peripheral expression of CCL19, CCL21 and their receptor CCR7 in experimental model of multiple sclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015; 63 (5): 367–76. DOI: 10.1007/s00005-015-0339-9.
- Krumbholz M, Theil D, Steinmeyer F, Cepok S, Hemmer B, Hofbauer M, et al. CCL19 is constitutively expressed in the CNS, up-regulated in neuroinflammation, active and also inactive multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol.* 2007; 190 (1–2): 72–

9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.07.024.
33. Hastey CJ, Ochoa J, Olsen KJ, Barthold SW, Baumgarth N. MyD88- and TRIF-independent induction of type I interferon drives naive B cell accumulation but not loss of lymph node architecture in Lyme disease. *Infect Immun*. 2014; 82: 1548–8. DOI: 10.1128/IAI.00969-13.
34. Li Y, Yu X, Ma Y, Hua S. IL-23 and dendritic cells: What are the roles of their mutual attachment in immune response and immunotherapy? *Cytokine*. 2019; 120: 78–84. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.018.
35. Kuwabara T, Tanaka Y, Ishikawa F, Kondo M, Sekiya H, Kakiuchi T. CCR7 ligands up-regulate IL-23 through PI3-kinase and NF- κ B pathway in dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2012; 92 (2): 309–18. DOI: 10.1189/jlb.0811415.
36. Gutierrez-Hoffmann M, Fan J, O'Meally RN, Cole RN, Florea L, Antonescu C, et al. The Interaction of *Borrelia burgdorferi* with Human Dendritic Cells: Functional Implications. *J Immunol*. 2023; 211 (4): 612–25. DOI: 10.4049/jimmunol.2300235.
37. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007; 8 (3): 239–45. DOI: 10.1038/ni1443.
38. Helble JD, McCarthy JE, Sawden M, Starnbach MN, Hu LT. The PD-1/PD-L1 pathway is induced during *Borrelia burgdorferi* infection and inhibits T cell joint infiltration without compromising bacterial clearance. *PLoS Pathog*. 2022; 18 (10): e1010903. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010903.
39. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016; 44 (5): 989–1004. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
40. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17 (8): 449–61. DOI: 10.1038/s41584-021-00648-5.
41. Harden JL, Egilmez NK. Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity. *Immunol Invest*. 2012; 41 (6–7): 738–64. DOI: 10.3109/08820139.2012.676122.
42. Thompson D, Sorenson J, Greenmyer J, Brissette CA, Watt JA. The Lyme disease bacterium, *Borrelia burgdorferi*, stimulates an inflammatory response in human choroid plexus epithelial cells. *PLoS One*. 2020; 15 (7): e0234993. DOI: 10.1371/journal.pone.0234993.
43. Barwe SP, Skay A, McSpadden R, Huynh TP, Langhans SA, Inge LJ, et al. Na,K-ATPase β -subunit cis homo-oligomerization is necessary for epithelial lumen formation in mammalian cells. *J Cell Sci*. 2012; 125 (Pt 23): 5711–20. DOI: 10.1242/jcs.108795.
44. Laaker C, Baenen C, Kovács KG, Sandor M, Fabry Z. Immune cells as messengers from the CNS to the periphery: the role of the meningeal lymphatic system in immune cell migration from the CNS. *Front Immunol*. 2023; 14: 1233908. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1233908.
45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4 (147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
46. Cai Y, Zhang Y, Leng S, Ma Y, Jiang Q, Wen Q, et al. The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiol Dis*. 2024; 192: 106426. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106426.
47. Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells*. 2019; 8 (2): 90. DOI: 10.3390/cells8020090.
48. Morley SC. T cells go with the flow: aquaporin 4 is required for full T-cell activation. *J Leukoc Biol*. 2023; 113 (6): 541–3. DOI: 10.1093/jleuko/qiad041.
49. Nicosia M, Lee J, Beavers A, Kish D, Farr GW, McGuirk PR, et al. Water channel aquaporin 4 is required for T cell receptor mediated lymphocyte activation. *J Leukoc Biol*. 2023; 113 (6): 544–54. DOI: 10.1093/jleuko/qiad010.
50. Skucas VA, Mathews IB, Yang J, Cheng Q, Treister A, Duffy AM, et al. Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4. *J Neurosci*. 2011; 31: 6392–7. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6249-10.2011.
51. Zhang J, Li Y, Chen ZG, Dang H, Ding JH, Fan Y, et al. Glia protein aquaporin-4 regulates aversive motivation of spatial memory in Morris water maze. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 19: 937–44. DOI: 10.1111/cns.12191.
52. Nemat-Gorgani M, Jensen MA, Davis RW. Glymphatic system dysregulation as a key contributor to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (23): 11524. DOI: 10.3390/ijms262311524.
53. Turpaev KT. Transkripcionnyj faktor KLF2 i ego rol' v reguljacii vospalitel'nyh processov. *Obzor. Biohimiya*, 2020; 85 (1): 64–79 DOI: 10.31857/S0320972520010054. Russian.
54. Xu S, Liu Y, Ding Y, Luo S, Zheng X, Wu X, et al. The zinc finger transcription factor, KLF2, protects against COVID-19 associated endothelial dysfunction. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6 (1): 266. DOI: 10.1038/s41392-021-00690-5.
55. Lei L, Chen M, Wang C, Jiang X, Li Y, Wang W, et al. Trichostatin D as a Novel KLF2 Activator Attenuates TNF α -Induced Endothelial Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (21): 13477. DOI: 10.3390/ijms232113477.
56. Jha P, Das H. KLF2 in Regulation of NF- κ B-Mediated Immune Cell Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (11): 2383. DOI: 10.3390/ijms18112383.
57. Tsui C, Heyden L, Wen L, Gago da Graça C, Potemkin N, Frolov A, et al. Lymph nodes fuel KLF2-dependent effector CD8 $^{+}$ T cell differentiation during chronic infection and checkpoint blockade. *Nat Immunol*. 2025; 26 (10): 1752–65. DOI: 10.1038/s41590-025-02276-7.