

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МИКСТ-ИЛИ МОНОКЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ (GSTM1 ИЛИ GSTT1) В ГЕНОТИПЕ БОЛЬНОГО

Н.Н. Ильинских^{1,2,3}, Е.Н. Ильинских^{1,2}, Е.В. Замятина¹, В.П. Зуевский⁴

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³Томский государственный педагогический университет, Томск, Россия

⁴Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Cytogenetic effects of tick-borne transmitted co- or mono-infections depending on the variants of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 or GSTT1) in the patient's genotype

N.N. Ilyinskikh^{1,2,3}, E.N. Ilyinskikh^{1,2}, E.V. Zamyatina¹, V.P. Zuevskiy⁴

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

³Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia

⁴Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Резюме

Цель: провести оценку в динамике цитогенетических последствий микст- и моноинфекций, вызванных иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом, в острый и реконвалесцентный периоды болезни в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 или GSTT1) в генотипе больного.

Материалы и методы: в исследование были включены 186 больных и 166 здоровых (контроль) жителей севера Томской и Тюменской областей, которые были обследованы с использованием клинико-лабораторных и цитогенетических методов (микроядерный анализ). Среди 186 обследованных больных у 65 человек был диагностирован иксодовый клещевой боррелиоз, у 59 – клещевой энцефалит, а у 62 была выявлена микст-инфекция. Материал для исследования (мазки клеток буккального эпителия) был получен в динамике при госпитализации, а также через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев. Для анализа аллелей генов GSTM1 и GSTT1 использовали полимеразную цепную реакцию.

Результаты: существенное повышение частоты клеток буккального эпителия с микроядрами у больных с микст-инфекцией, по сравнению с группами больных с моноинфекциями и контролем. Наиболее существенно повышенная частота клеток с микроядрами была связана с мутантными неактивными аллелями генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0). В случае носительства у больного мутантного аллеля гена GSTM1(0/0) цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода. Показано, что хронический артрит у больных иксодовым клещевым боррелиозом сопровождался длительным персистированием повышенной частоты буккальных клеток с микроядрами.

Заключение: установлены существенные различия в частоте и длительности персистирования клеток буккального эпителия с микроядрами между группами

Abstract

Aim is to assess repeatedly cytogenetic effects of co- or mono-infection caused by Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis during the acute and convalescent periods of the disease depending on variants of glutathione-S-transferase (GSTM1 or GSTT1) genes in the patient's genotype.

Material and methods: The study included 186 patients and 166 healthy (control) residents of the north of the Tomsk and Tyumen regions, who were examined by clinical, laboratory and cytogenetic methods (micronucleus analysis). Among the 186 examined patients, Lyme borreliosis was diagnosed in 65 individuals, tick-borne encephalitis was in 59 patients, and coinfection was found in 62 individuals. The material for the study (smears of buccal cells) was obtained repeatedly during admission of patients to treatment, and also after 1 week, 1, 3 and 6 months. Polymerase chain reaction was used to analyze the alleles of the GSTM1 and GSTT1 genes.

Results: significant increase in the frequency of micronucleated buccal cells in patients with coinfection, as compared with the groups of control and patients with mono-infection. The significantly increased frequency of micronucleated cells was associated with the mutant inactive alleles of the GSTM1(0/0) and GSTT1(0/0) genes. If the patients were carriers of the mutant allele of the GSTM1(0/0) gene, the cytogenetic instability could persist for half a year. It was found that chronic arthritis in the Lyme borreliosis patients was associated with a long persistence of an increased frequency of micronucleated cells.

Conclusion: Significant differences in the frequency and the lasting of persistence of micronucleated cells between groups of patients with coinfection and mono-infections were found. The most significant increase in those parameters was detected in the coinfecting patients in whose genotype contained non-active forms of the GSTM1(0/0) and GSTT1(0/0) genes.

больных с микст-инфекцией и моноинфекциями иксодового клещевого боррелиоза или клещевого энцефалита. Наиболее существенное повышение этих показателей было выявлено у больных с микст-инфекцией, в генотипе которых присутствовали неактивные формы генов *GSTM1*(0/0) и *GSTT1*(0/0).

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, микст-инфекция, микроядерный анализ, буккальный эпителий.

Введение

Нами впервые было установлено, что вирус клещевого энцефалита способен в условиях *in vitro* индуцировать значительное число цитогенетических aberrаций [1]. Последующие исследования показали, что у больных клещевым энцефалитом (КЭ) наблюдается увеличение числа Т-лимфоцитов с нарушениями в числе и структуре хромосом [2, 3]. Аналогичное исследование у больных иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) также выявило повышенную частоту хромосомных нарушений [4]. Известно, что иксодовые клещи являются переносчиками целого ряда инфекционных агентов, поэтому при укусе клеща в организм человека могут одновременно попасть не только вирус клещевого энцефалита, но и боррелии иксодового клещевого боррелиоза. В связи с этим закономерен интерес к патогенезу и цитогенетическим последствиям микст-инфекций КЭ и ИКБ.

Глутатион-S-трансферазы способствуют защите организма от широкого круга химических соединений, включая реактивные формы кислорода и другие потенциальные мутагены. Имеются исследования, свидетельствующие о связи между тяжестью инфекционного заболевания и наличием у больного мутантных аллелей генов ферментов глутатион-S-трансфераз [5–7]. Установлено, что носительство мутантных неактивных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* часто сопровождается цитогенетической нестабильностью и повышенной чувствительностью хромосомного аппарата человека к различным мутагенным факторам [8, 9].

Цель исследования — оценка цитогенетических последствий микст- и моноинфекций, вызванных ИКБ и КЭ, в динамике в острый и реконвалесцентный периоды болезни в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* или *GSTT1*) в генотипе больного.

Задачи исследования:

1. Провести цитогенетический анализ с использованием микроядерного теста в клетках буккального эпителия у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ.

2. Оценить частоту клеток с микроядрами у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ в зависи-

Key words: *Lyme borreliosis, tick-borne encephalitis, coinfection, micronucleus analysis, buccal cells.*

мости от носительства активных или неактивных аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в генотипе.

3. Изучить динамику цитогенетической нестабильности у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ с использованием микроядерного теста в клетках буккального эпителия на протяжении 6 месяцев от начала заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 186 больных клещевыми инфекциями жителей севера Томской и Тюменской областей (в возрасте $44,3 \pm 5,8$ лет), которые были обследованы с использованием клинико-лабораторных и цитогенетических методов (микроядерный анализ). Среди обследованных больных у 65 человек был диагностирован острый иксодовый клещевой боррелиоз, у 59 — острый клещевой энцефалит, а у 62 была выявлена микст-инфекция, вызванная обоими инфекционными агентами. Диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных, включая сведения об укусах клещей, появлении кольцевой мигрирующей эритемы, клинической картины заболевания, и подтвержден с помощью метода иммуноферментного анализа на антиген вируса клещевого энцефалита, а также на иммуноглобулины классов М и G к антигенам боррелий иксодового клещевого боррелиоза и вируса клещевого энцефалита. Обследование больных проводилось на базе клиники инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также на базах районных медицинских учреждений Томской и Тюменской областей. Контрольная группа включала 166 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой (в возрасте $42,3 \pm 3,5$ лет). Материал для исследования (мазки клеток буккального эпителия) был получен в динамике при госпитализации в стационар, а также спустя 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев в острый и реконвалесцентный периоды болезни. Исследование было одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 56 от 19.10.2015 г.), проводилось в соответствии с правилами «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.).

Больные до госпитализации не получали лекарственной терапии и не подвергались рентгенологическим методам обследования. У всех обследованных лиц был проведен цитогенетический анализ частоты клеток буккального эпителия с микроядрами в препаратах, окрашенных по Романовскому – Гимзе. У каждого обследованного было проанализировано не менее 1000 буккальных клеток. Метод приготовления мазков клеток буккального эпителия, а также методика анализа изложены нами ранее [10], а также в статье M. Fenecch et al. [11].

Для анализа аллелей генов GSTM1 или GSTT1 использовали мультиплексную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью амплификатора «Терцик» (Россия) [12]. Выделение ДНК для ПЦР проводили из эпителиальных клеток ротовой полости человека. В амплификационную пробу вносили две пары праймеров, что давало возможность одновременно амплифицировать фрагменты каждого из указанных генов. Разделение продуктов амплификации и продуктов рестрикции ампликонов проводили в горизонтальном 3% агарозном геле с применением камеры для горизонтального электрофореза ЕС 12–13 («Биоком», Россия). Знак «+» означает присутствие ПЦР-продуктов, данный донор может быть либо гетерозиготен, GSTM1 (+/0) и GSTT1(+/0), либо гомозиготен, GSTM1 (+/+) и GSTT1(+/+) по нормальному активному аллелю. Мутантный генотип GSTM1(0/0) или GSTT1(0/0) означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, данный индивидуум гомозиготен по делеции, что приводит к резкому снижению активности фермента.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica v.10. Частоты гаплотипов рассчитывали с помощью программы The EH Software Program (Rockefeller University, США). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова – Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты показали существенное повышение частоты клеток буккального эпителия с микроядрами у больных с микст- и моноинфекциями ИКБ и КЭ по сравнению с контролем (табл.).

Наиболее значительное повышение частоты клеток с микроядрами было установлено у

больных – носителей мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), по сравнению с группами больных, имевших активные варианты этих генов. Так, например, в группах больных КЭ при поступлении в стационар частота клеток с микроядрами у носителей нулевых аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0) была значимо выше ($5,03 \pm 0,21\%$), чем у больных с активными вариантами этих генов – $2,19 \pm 0,11\%$ ($P < 0,001$). В других группах больных ИКБ или микст-инфекцией ИКБ и КЭ также были установлены аналогичные достоверные различия частоты клеток с микроядрами между лицами, имевшими в своем генотипе неактивные ($7,10 \pm 0,28\%$ или $8,42 \pm 0,23\%$) и активные ($4,10 \pm 0,21\%$ или $2,48 \pm 0,10\%$) аллели генов ($P < 0,001$). Кроме того, установлено, что группа больных с микст-инфекцией, вызванной обоими инфекционными агентами, которые были носителями мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), имели наиболее высокую частоту буккальных клеток с микроядрами ($8,42 \pm 0,23\%$), по сравнению с соответствующими показателями у больных с моноинфекцией КЭ или ИКБ ($5,03 \pm 0,21\%$ и $7,10 \pm 0,28\%$, $P < 0,001$). Аналогичные результаты были получены при анализе частоты клеток с микроядрами между группами больных микст-инфекцией и моноинфекцией КЭ, имевших сочетание неактивной формы гена GSTM1(0/0) и активного аллеля гена GSTT1(+) ($6,45 \pm 0,17\%$ против $2,41 \pm 0,06\%$ при $P < 0,001$), но не были обнаружены между аналогичными группами больных-носителей активного варианта гена GSTM1(+).

Через неделю после курса терапии у больных КЭ было установлено существенное снижение частоты клеток с микроядрами, однако их значение оставалось значимо выше, чем в контрольной группе здоровых лиц. В группе больных КЭ, имеющих неактивные варианты обоих генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), частота клеток буккального эпителия с микроядрами только через 3 месяца после курса лечения достоверно не отличалась от соответствующих показателей в контроле, а в группах больных КЭ, имеющих активную форму гена GSTM1(+) снижение уровня клеток с микроядрами до сопоставимого со значениями в контрольной группе было отмечено уже через 1 месяц.

В случае носительства мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) или/и GSTT1(0/0) у больных ИКБ или в случае микст-инфекции цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода, а частота клеток буккального эпителия с микроядрами оставалась существенно выше соответствующих значений в контрольной группе в течение всего периода наблюдения. Показано, что формирование артрита в подострый и хронический периоды болезни у больных ИКБ также сопровождалось длительным персистированием

Таблица

Частота клеток буккального эпителия с микроядрами (в%) в динамике при госпитализации, через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев у больных с микст- и моноинфекциями клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от носительства активных (+) или мутантных (0) аллелей генов глутатион-S-трансферазы GSTM1 / GSTT1 ($X \pm m$)

Группы GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (0/0)		Генотипы с активными (+) или неактивными (0) аллелями генов GSTM1 и GSTT1			
		GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (0/0)	GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (+)	GSTM1 (+)/ GSTT1 (0/0)	GSTM1 (+)/ GSTT1 (+)
Здоровые доноры (контроль)		0,31±0,05 n = 11	0,32±0,05 n = 12	0,39±0,10 n = 12	0,20±0,05 n = 22
Больные клещевым энцефалитом	При госпитализации	5,03±0,21** ^{^^} n = 11	2,41±0,16** ^{^^} n = 14	3,45±0,18** n = 18	2,19±0,11** n = 10
	Через 1 неделю	1,78±0,29** [^] n = 9	0,86±0,08** ^{^^} n = 15	0,71±0,21** n = 15	0,67±0,19* n = 19
	Через 1 месяц	0,76±0,07* [^] n = 10	0,38±0,12 n = 13	0,48±0,04 n = 14	0,23±0,04 n = 18
	Через 3 месяца	0,39±0,09 n = 10	0,29±0,05 n = 14	0,56±0,12 [^] n = 17	0,21±0,10 n = 11
	Через 6 месяцев	0,37±0,03 n = 8	0,34±0,03 n = 13	0,37±0,05 n = 15	0,20±0,04 n = 17
Больные иксодовым клещевым боррелиозом	При госпитализации	7,10±0,28** ^{^^} n = 13	6,35±0,39** ^{^^} n = 16	4,01±0,43** n = 14	4,10±0,21** n = 19
	Через 1 неделю	4,31±0,41** [^] n = 10	3,89±0,17** [^] n = 11	3,24±0,12** n = 13	2,88±0,14** n = 17
	Через 1 месяц	3,12±0,18** [^] n = 11	2,46±0,22** n = 16	2,14±0,16** n = 10	2,18±0,24** n = 15
	Через 3 месяца	0,90±0,04** [^] n = 10	0,92±0,07** n = 15	0,84±0,05** n = 17	0,72±0,06** n = 19
	Через 6 месяцев	0,71±0,05** [^] n = 9	0,68±0,06** n = 13	0,94±0,04** ^{^^} n = 14	0,31±0,05 n = 18
Больные микст-инфекцией	При госпитализации	8,42±0,23** n = 12	6,45±0,17** n = 16	4,16±0,22** n = 19	2,48±0,10** n = 15
	Через 1 неделю	6,89±0,28** n = 10	4,95±0,31** n = 15	3,82±0,20** n = 18	1,64±0,19** n = 14
	Через 1 месяц	3,74±0,12** n = 10	3,36±0,14** n = 15	1,69±0,09** n = 17	0,45±0,14 n = 15
	Через 3 месяца	1,41±0,08** n = 11	1,38±0,06** n = 14	0,44±0,10 n = 18	0,28±0,11 n = 13
	Через 6 месяцев	0,68±0,05* n = 10	0,42±0,06 n = 9	0,59±0,09 n = 11	0,21±0,04 n = 12

Значимые отличия частоты клеток с микроядрами отмечены одним символом при $P < 0,05$ и двумя символами при $P < 0,01$: знаком (*) групп больных КЭ и/или ИКБ от контроля, а знаком (ˆ) групп больных с моноинфекциями КЭ или ИКБ от больных с микст-инфекций.

повышенной частоты буккальных клеток с микроядрами.

Известно, что в начальный период инфекционного процесса, в том числе при КЭ и ИКБ, клетки иммунной системы активно продуцируют реактивные формы кислорода (ROS) и азота (RNS), такие как супероксид-ион радикал, перекись водорода, а также оксид азота и пероксинитрит [13]. Установлено, что непропорционально высокая генерация этих высокорективных соединений может повреждать клеточные макромолекулы,

включая ДНК и ферменты [14]. Таким образом, цитогенетические эффекты, которые обнаружены у больных КЭ и ИКБ, по-видимому, связаны с окислительным стрессом, вызванным внедрением инфекционного агента в организм [3]. Под влиянием реактивных форм кислорода в клетках происходит разрушение тубулиновых волокон ахроматического аппарата деления, что способствует аномальному расхождению хромосом в митозе и формированию микроядер [10]. Существует мнение, что проникновение боррелий в ткани и органы у

некоторых больных инициирует аутоиммунный процесс с образованием аутоантител к ДНК и центромерной области хромосом, что также может способствовать их аномальному расхождению при делении клетки [15].

Известно, что группа ферментов глутатион-S-трансферазы, кодируемых генами GSTM1 и GSTT1, выполняют роль антиоксидантов, приводящих к снижению числа клеток с цитогенетическими нарушениями. Поэтому мутации в этих генах, вызывающие их инактивацию, способствуют клинически более тяжелому течению инфекционных заболеваний [5–7, 16, 17]. Активация продукции реактивных форм кислорода и азота при инфекционном процессе и воспалении способствует разрушению глутатиона, что, возможно, приводит к снижению протективной функции глутатион-S-трансферазы при инфекционных заболеваниях, включая КЭ и ИКБ.

Заключение

Установлены существенные различия в частоте и длительности персистенции клеток буккального эпителия с микроядрами между группами больных с микст-инфекцией и моноинфекциями иксодового клещевого боррелиоза или клещевого энцефалита. Наиболее существенное повышение этих показателей было выявлено у больных с микст-инфекцией КЭ и ИКБ, в генотипе которых присутствовали неактивные формы генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0). В случае носительства мутантных аллелей генов GSTM1 и/или GSTT1(0/0) у больных ИКБ или в случае микст-инфекции, цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода.

Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований (грант № 16-40-700149) и Российский гуманитарный научный фонд (грант № 06-15-10190) за финансирование настоящей работы.

Литература

1. Ilyinskikh, N.N. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells / N.N. Ilyinskikh, I.N. Ilyinskikh // Cytology and Genetics. — 1976. — Vol. 10, № 4. — P. 331–333.
2. Ильинских, Н.Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет / Н.Н. Ильинских, И.Н. Ильинских, Е.Ф. Бочаров. — Новосибирск: Наука, 1986. — 256 с.
3. Инфекционная кариопатология / И.Н. Ильинских [и др.]. — Томск: Томский государственный университет, 2005. — 168 с.
4. Ilyinskikh, E.N. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis patients / E.N. Ilyinskikh, I.N. Ilyinskikh, A.G. Semenov // Cytology and Genetics. — 2013. — Vol. 47, № 1. — P. 44–52.
5. Степанова, Н.А. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз / Н.А. Степанова, Х.М.

Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 13–16.

6. Host genetic variations in glutathione-S-transferases, superoxide dismutases and catalase genes influence susceptibility to malaria infection in an Indian population / R.C. Fernandes [et al.] // Mol Genet Genomics. — 2015. — Vol. 290, № 3. — P. 1155–1168.

7. Ильинских, Н.Н. Цитогенетические последствия весенне-летнего клещевого энцефалита при алиментарно-конституциональном ожирении у жителей севера Западной Сибири в связи с полиморфизмом по генам глутатион-S-трансферазы / Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 24-29.

8. Comparison of chromosomal aberrations frequency and polymorphism of GSTs genes in workers occupationally exposed to cytostatics or anaesthetics / L. Mušák [et al.] // Interdiscip Toxicol. — 2009. — Vol. 2, № 3. — P. 190–194.

9. Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms: Modulator of Genetic Damage in Gasoline Pump Workers / K. Priya [et al.] // Int J Toxicol. — 2015. — Vol. 34, № 6. — P. 500–504.

10. Ильинских, Н.Н. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов. Saarbrücken (Deutschland) / Н.Н. Ильинских, С.А. Васильев, В.Ю. Кравцов. — Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishen. GmbH&Co.KG., 2011. — 216 с.

11. The HUMN and HUMNxl international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells -past, present and future / M. Fenech [et al.] // Mutagenesis. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 239–245.

12. Частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1, GSTM1 и GSTT1 у жителей города Москвы / С.А. Григорьева [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — № 3. — С. 38–43.

13. Boylan, A. Borrelia burgdorferi membranes are the primary targets of reactive oxygen species/ A. Boylan, L. Kevin, A. Lawrence // Mol Microbiol. — 2008. — Vol. 68, № 3. — P. 786–799.

14. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation / Saha S.K., Lee S.B., Won J. et al. // Int J Mol Sci. — 2017. — Vol. 18, № 7. — e1544.

15. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / J.T. Crowley [et al.] // J Autoimmun. — 2016. — Vol. 69. — P. 24–37.

16. Effect of GSTM1-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption / M. Parsons [et al.] // J AIDS Clin Res. — 2013. — Vol. 4, № 9. — P. 248–252.

17. Song, G.G. The glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee // Mol. Biol. Rep. 2012; 39(12): 10739–10745.

References

1. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells. Cytology and Genetics. 1976; 10(4): 331-3.
2. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN, Bocharov EF. Tsitogeneticheskiy gomeostaz i immunitet. Novosibirsk: Nauka, 1986. 256 p. (in Russ.)
3. Ilyinskikh IN, Ilyinskikh EN, Novitskiy VV et. al.. Infektsionnaya kariopatologiya. Tomsk: Tomsk State University; 2005. 168 p. (In Russ.)
4. Ilyinskikh EN, Ilyinskikh IN, Semenov AG. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis. Cytology and Genetics. 2013; 47(1): 44-52.

5. Stepanova NA, Galimzyanov KhM, Kantemirova BI. Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism. *Jurnal Infectologii*. 2017; 9 (2): 13-16.
6. Fernandes RC, Hasan M, Gupta H et al.. Host genetic variations in glutathione-S-transferases, superoxide dismutases and catalase genes influence susceptibility to malaria infection in an Indian population. *Mol Genet Genomics*. 2015;290(3):1155-68.
7. Ilyinskikh EN, Ilyinskikh NN. Cytogenetic effects of tick-borne encephalitis in residents of the north of Western Siberia with alimentary-constitutional obesity depending on the polymorphism of the genes of glutathione-S-transferase. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):24-29. (in Russ.)
8. Muk L, Hala ov E, Mat kov T et al. Comparison of chromosomal aberrations frequency and polymorphism of GSTs genes in workers occupationally exposed to cytostatics or anaesthetics. *Interdiscip Toxicol*. 2009; 2(3): 190-4.
9. Priya K, Yadav A, Kumar N et al. Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms: Modulator of Genetic Damage in Gasoline Pump Workers. *Int J Toxicol*. 2015;34(6):500-4.
10. Il'inskikh NN, Vasil'ev SA, Kravtsov VYu. Mikroyadernyy test v skrininge i monitoringe mutagenov. Saarbrucken (Deutschland). Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing. GmbH&Co.KG., 2011. 216 p. (in Russ.)
11. Fenech M, Holland N, Zeiger E et al.. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micro-nucleus assays in lymphocytes and buccal cells -past, present and future. *Mutagenesis*. 2011;26(1):239-45.
12. Grigorieva SA, Nikitina VA, Kosyakova NV et al. Polymorphism frequencies of xenobiotic biotransformation enzymes genes CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 in a population of Moscow. *Meditinskaya genetika*. 2007; 3: 38-43. (in Russ.)
13. Boylan A. Borrelia burgdorferi membranes are the primary targets of reactive oxygen species/ A.Boylan, L. Kevin, A. Lawrence. *Mol Microbiol*. 2008; 68(3): 786-99.
14. Saha SK, Lee SB, Won J et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):e1544.
15. Crowley JT, Strle K, Drouin EE et al. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Autoimmun*. 2016; 69: 24-37.
16. Parsons M, Campa A, Shenghan L et al. Effect of GSTM1-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption // *J AIDS Clin Res*. 2013; 4(9): 248-252.
17. Song GG, Bae SC, Lee YH. The glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep*. 2012; 39 (12): 10739-10745.

Авторский коллектив:

Ильинских Николай Николаевич – профессор кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета; профессор кафедры экологии Томского государственного педагогического университета, д.б.н, профессор; тел.: 8(3822)41-36-79, +7-909-540-86-17, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Ильинских Екатерина Николаевна – профессор кафедры инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-903-954-88-17, e-mail: infconf2009@mail.ru

Замятина Евгения Владимировна – очный аспирант кафедры инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета; тел.: +7-913-119-84-28, e-mail: infconf2009@mail.ru

Зуевский Владислав Петрович – профессор кафедры биологии с курсом микробиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, д.м.н.; тел. 8(3467)39-34-19, 8(3467)39-34-42, e-mail: zvp_surgut@mail.ru