

Цитогенетические последствия весенне-летнего клещевого энцефалита при алиментарно-конституциональном ожирении у жителей севера Западной Сибири в связи с полиморфизмом по генам глутатион-S-трансферазы

Ильинских Е.Н.^{1,2*}, Ильинских Н.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО НИ «Томский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Томск, Россия

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

Обоснование. Клещевой энцефалит (КЭ), одна из масштабных проблем здравоохранения Сибирского региона, способна вызвать у человека значительные цитогенетические нарушения за счет стимуляции оксидативного стресса. Активное функционирование системы детоксикации фермента глутатион-S-трансферазы призвано защищать генетические структуры клеток организма, в то же время имеются исследования, свидетельствующие о дефектном функционировании этой системы у лиц с отягощенным ожирением.

Цель. Настоящее исследование проведено с целью изучения длительности сохранения цитогенетических последствий КЭ у лиц, различающихся по аллелям генов ферментов глутатион-S-трансферазы, страдающих алиментарно-конституциональным ожирением в сравнении с контролем.

Методы. Объектом исследования являлись 133 жительницы северных районов Томской области в возрасте от 35 до 44 лет, госпитализированные по поводу инфекции КЭ в местные стационарные медицинские учреждения. Все обследованные были подразделены на две подгруппы. Пациентки 1-й подгруппы (контроль) имели индекс массы тела (ИМТ) в пределах 21–26, 2-я подгруппа имела показатели, свидетельствующие о выраженном ожирении (ИМТ 35–45). Буккальный эпителий для цитогенетического и молекулярного анализа был взят несколько раз: 1–2-й день после госпитализации, через 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев. Для подтверждения диагноза КЭ были использованы методы иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве интактного контроля проведено обследование 126 здоровых жительниц тех же возрастных групп. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие. При анализе делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* использовали мультиплексную ПЦР. У каждого обследованного изучено не менее 1000 эпителиоцитов.

Результаты. У пациенток с высокими показателями ИМТ в буккальном эпителии наблюдается увеличение числа клеток с цитогенетическими нарушениями, при этом заболевание КЭ резко увеличивает этот показатель, и цитогенетические изменения сохраняются в организме переболевшей на протяжении полугода. КЭ у пациенток с нормальными весовыми показателями имели значимо меньшие изменения, при этом восстановление цитогенетической нормы наблюдалось через 3 месяца после госпитализации. Анализ вариантов генов фермента глутатион-S-трансферазы показал, что у пациенток, имеющих нормальные весовые показатели, при носительстве неактивных форм генов значимо повышается число эпителиоцитов с микроядрами по сравнению с носительницами генов *GSTM1(+)/GSTT1(+)*. У пациенток с алиментарным ожирением такой закономерности не отмечено.

Заключение. Цитогенетические изменения у пациенток с ожирением под влиянием КЭ существенно превышают таковые контрольные как по величине, так и по длительности сохранения их в организме. Полиморфизм по генам глутатион-S-трансферазы на этот показатель не оказывал существенного влияния.

Ключевые слова: микроядерный анализ, клещевой энцефалит, ожирение, *GSTM1*, *GSTT1*, глутатион-S-трансфераза.

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

Ilyinskikh E.N.^{1,2*}, Ilyinskikh N.N.^{1,2}

¹National Research Tomsk State University; Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University; Tomsk, Russia

Background. Tick-borne encephalitis (TBE), one of the large-scale public health problems of the Siberian region, can cause significant cytogenetic damage in humans by stimulating oxidative stress. Active functioning of the detoxification system including enzymes of

glutathione-S-transferase is intended to protect the genetic structure of cells in the body, while at the same time, there are studies showing the defective functioning of this system in individuals with obesity.

Aims. Aim of this work is to study the longevity of term of TBE-induced cytogenetic damage in patients with different alleles of genes of glutathione-S-transferase, suffering from alimentary-constitutional obesity compared with the control.

Materials and methods. We were examined 133 female residents of the northern areas of Tomsk region from 35 to 44 years old who were hospitalized for infection TBE at local medical clinics. All individuals were divided into two subgroups. Patients of the 1st subgroup (control) had a body mass index (BMI) within 21–26, the 2nd subgroup had BMI showing severe obesity (BMI 35–45). Buccal cells for cytogenetic and molecular analysis were taken several times: 1–2 days after hospitalization, 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months after beginning of the disease. Methods of immunoassay and polymerase chain reaction (PCR) was used to confirm the diagnosis of TBE. As an untreated control were examined 126 healthy female residents of the same age groups. All individuals signed informed consent. In the analysis of deletions in the genes *GSTM1* and *GSTT1* was used multiplex PCR. We studied at least 1000 epithelial buccal cells from each individual.

Results. In patients with high BMI rates revealed a significant increase in the frequency of the buccal cells with cytogenetic damage, compared to the control group. TBE disease was significantly increased the frequency of the cytogenetically damaged cells in this group of patients. The cytogenetic aberrations persisted in their body for six months after hospitalization. In patients with normal BMI rates TBE induced significantly less changes. The recovery of normal cytogenetic status was observed in this group 3 months after hospitalization. Analysis of the glutathione-S-transferase gene variants showed that in TBE patients with normal BMI and non-active alleles of these genes the frequency of micronucleated epithelial cells were significantly increased compared to the patients with the active *GSTM1* (+) / *GSTT1* (+) genes. In the patients with alimentary obesity such patterns were not observed.

Conclusions. Thus, infection with TBE in patients with obesity induced significant increase in both the frequency of cytogenetically damaged cells and the longevity of their persistency in the body compared to these in control group. Polymorphisms in genes of glutathione-S-transferase had no significant effect on the indices.

Keywords: micronucleus assay, tick-borne encephalitis, obesity, *GSTM1*, *GSTT1*, glutathione-S-transferase.

*Автор для переписки/Correspondence author – ilyinskikh@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2017124-29

Обоснование

Ожирение, являясь одной из основных проблем со здоровьем во всем мире, стремительно растет и распространяется с угрожающей скоростью. Последствия ожирения связаны с сопутствующими самыми разнообразными метаболическими заболеваниями, а также цитогенетической нестабильностью и онкогенезом [1–3]. Недавние исследования показали, что при ожирении повышена восприимчивость ко многим инфекциям, включая туберкулез, грипп, заболевания, вызванные *Helicobacter pylori* и вирусами Коксаки [4–6]. При этом высказывается предположение о возможной инфекционной природе ожирения у человека. Показано, что некоторые вирусы способны вызвать существенные изменения в хромосомном аппарате клеток больного человека [7]. К таким вирусам относится и вирус клещевого энцефалита (КЭ). Нами было установлено, что при КЭ у человека наблюдается существенное повышение числа лимфоцитов крови с хромосомными и хроматидными aberrациями [8]. Есть мнение, что повышение числа клеток с цитогенетическими нарушениями при вирусных инфекциях связано с оксидативным стрессом [9], который в некоторой мере регулируется ферментами глутатион-S-трансферазы, обладающими выраженными антимутагенным и антиоксидативным эффектами [10]. В то же время Park et al. [11] считают, что при ожирении активность генов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* существенно снижена.

Цель

Настоящее исследование проведено с целью изучения длительности сохранения цитогенетических по-

следствий КЭ у лиц, различающихся по аллелям генов ферментов глутатион-S-трансферазы, страдающих алиментарно-конституциональным ожирением в сравнении с контролем.

Методы

Дизайн исследования

Запланированное исследование проведено в северных районах Томской области, отличающихся тяжелой эпидемиологической ситуацией в связи с повышенной частотой и тяжестью течения КЭ. Кроме того, в этом регионе повышено число лиц с метаболическим синдромом, что может быть связано со сниженным количеством в рационе растительной пищи, витаминов, микроэлементов, а также малоподвижным образом жизни в длительный зимний период. Обследованы цитогенетически 133 жительницы севера Томской области в возрасте от 35 до 44 лет, госпитализированные по поводу инфекции КЭ в местные стационарные медицинские учреждения. В качестве интактного контроля проведено цитогенетическое обследование 126 здоровых жительниц тех же возрастных групп, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Исследование проведено только у тех пациенток, которые подписали информированное согласие на предмет изучения в буккальном эпителии частоты клеток с микроядрами и определения в ДНК этих клеток полиморфных вариантов генов фермента глутатион-S-трансферазы.

Критерии соответствия

В исследование не включали лиц, не подписавших информированное согласие на проведение настоящего исследования, а также подвергнутых на протяжении текущего года медицинским обследованиям с использованием рентген-излучения и не соответствующих критериям отбора по показателям ИМТ. Исключены из обследования также лица с тяжелыми менингеальными, менингоэнцефалитическими и полиоэнцефалитическими проявлениями КЭ, а также двухволновой формой болезни и с микст-инфекцией. Согласно ПЦР, у заболевших зарегистрированы два генотипа вируса: дальневосточный и центральноевропейский.

Условия проведения

Обследование проводилось на базе стационарных медицинских учреждений северных районов Томской области в летние месяцы 2013–2015 гг.

Продолжительность исследования

Буккальный эпителий для цитогенетического и молекулярно-генетического исследования был взят несколько раз: 1–2-й день после госпитализации, через 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев. В ряде случаев повторное взятие материала в контрольных точках, по не зависящим от нас обстоятельствам, получить было невозможно.

Описание медицинского вмешательства

Эпителиоциты получали методом соскоба односторонними пластмассовыми стерильными шпателями со слизистой щеки пациентки. В настоящее время использование буккального эпителия для цитогенетических и молекулярно-генетических исследований нашло широкое применение во многих лабораториях мира в связи с его неинвазивностью, простотой получения биологического материала, а также быстротой анализа микроядер в буккальном эпителии.

Основной исход исследования

Эпителиоциты буккального эпителия изучали цитогенетически с помощью микроскопа фирмы Zeiss (ФРГ). Одновременно в ДНК, выделенной из эпителиоцитов буккального эпителия, проведен анализ делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* с использованием мультиплексной ПЦР. Продукты амплификации генов *GSTM1* и *GSTT1* разделяли стандартно в горизонтальном 3% агарозном геле, приготовленном на однократном трис-боратном буфере с добавлением бромистого этидия и визуализацией в проходящем УФ-свете.

Дополнительные исходы исследования

По результатам настоящего исследования планируется получить также сведения о цитогенетических последствиях инфекций у обследованных пациентов, вызванных генотипами вируса дальневосточного и центральноевропейского КЭ.

Анализ в подгруппах

Все обследованные были подразделены на две подгруппы. Пациентки 1-й подгруппы имели вес в преде-

лах конституциональной нормы, 2-я подгруппа имела показатели, свидетельствующие о выраженном ожирении. Для диагностики ожирения использовали показатель индекса массы тела (ИМТ), определяемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах: $ИМТ = (\text{вес (кг)})/(\text{рост (м)}^2)$. Индекс массы тела в контрольной подгруппе составил от 21 до 26 ИМТ. В подгруппе с ожирением этот показатель равнялся от 35 до 45 ИМТ (2–3-я степень ожирения).

Методы регистрации исходов

При молекулярно-генетических исследованиях руководствовались следующими критериями. Нормальные аллели генов характеризуются присутствием ПЦР-продуктов: для *GSTM1* (гомозиготы *GSTM1* +/+ и гетерозиготы *GSTM1* +/0) и для *GSTT1* (гомозиготы *GSTT1* +/+ и гетерозиготы *GSTT1* +/0). Для генов *GSTM1* и *GSTT1* генотип 0/0 означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, соответственно, и данный индивидуум гомозиготен по делеции. Знак "+" означает присутствие фрагмента, и данный донор либо гетерозиготен, либо гомозиготен по отсутствию делеции в указанных генах. Эпителиоциты цитогенетически анализировали на стандартных мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Проведена оценка цитогенетических изменений путем регистрации числа клеток с микроядрами методом и по критериям, изложенным нами ранее [12]. У каждого обследованного изучено не менее 1000 эпителиоцитов.

Этическая экспертиза

Протокол исследования за №124 (от 17.05.2016) был одобрен локальным этическим комитетом Биологического института Томского государственного университета. Заключение: «Настоящее исследование выполнено с применением неинвазивного метода (мазок буккального эпителия полости рта) с использованием современных цитогенетических и молекулярно-генетических методик и с добровольного согласия пациентов в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской декларации и может быть рекомендовано к публикации в открытой печати».

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

В выборку были включены пациентки, находящиеся на лечении в медицинских стационарных учреждениях в районных центрах севера Томской области в 2013–2015 гг. Исключены из исследования не подписавшие добровольное информированное согласие, не соответствующие по параметрам ИМТ 1-й или 2-й подгрупп, а также подвергшиеся рентгеновским методам обследования. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.0. Все количественные показате-

Таблица 1

Частота клеток буккального эпителия с микроядрами в связи с алиментарным конституциональным ожирением больных клещевым энцефалитом, полиморфных по генам глутатион-S-трансферазы (<i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>) в сравнении с контролем		Сочетания активных (+) или неактивных (0) вариантов генотипов <i>GSTM1/GSTT1</i>			
Подгруппы		0/0	+/0	0/+	+/+
1-я подгруппа (21–26 ИМТ)	Здоровые (не инфицированные) доноры (контроль)	0,28±0,05 n=10	0,32±0,03 n=11	0,39±0,09 n=14	0,19±0,08 n=22
	1–2 день госпитализации	3,02±0,21* n=12	2,39±0,09 n=17	3,49±0,14 n=19	3,33±0,08 n=10
	Через 1 неделю	1,01±0,32* n=10	0,97±0,31* n=14	1,75±0,21* n=19	0,68±0,20* n=20
	Через 1 месяц	0,82±0,10** n=9	0,32±0,09 n=15	0,68±0,07** n=13	0,25±0,15 n=12
	Через 3 месяца	0,39±0,07 n=10	0,30±0,05 n=14	0,56±0,12 n=17	0,22±0,10 n=10
	Через 6 месяцев	0,37±0,05 n=11	0,33±0,05 n=14	0,37±0,05 n=16	0,22±0,04 n=18
2-я подгруппа (35–45 ИМТ)	Здоровые (не инфицированные) доноры (контроль)	0,61±0,08^ n=14	0,64±0,07^^ n=17	0,59±0,07^^ n=18	0,61±0,11^ n=21
	1–2 день госпитализации	5,92±0,25^^ n=11	5,32±0,49^^ n=15	6,02±0,53* n=14	5,02±0,39* n=19
	Через 1 неделю	4,36±0,40^^ n=9	4,21±0,17^^ n=11	3,39±0,19^^ n=10	3,29±0,17^^ n=12
	Через 1 месяц	3,32±0,24^^ n=10	2,65±0,31^^ n=15	2,34±0,22^^ n=11	2,42±0,41^^ n=16
	Через 3 месяца	0,89±0,08*** n=13	0,93±0,09*** n=14	0,84±0,05*** n=17	1,08±0,10*** n=21
	Через 6 месяцев	0,71±0,06^ n=10	0,67±0,08^^ n=14	0,70±0,04^ n=11	0,61±0,07^ n=17

Примечание: Значимые отличия от контроля отмечены «*», а подгруппы 2 от 1 «^»: одной при $p<0,05$ и двумя при $p<0,01$.

тели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок [13]. Проведенное нами 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

Объекты (участники) исследования

Исследованы выборки женщин, занятых в сфере обслуживающего персонала на газо- и нефтепромыслах, лесного хозяйства, бизнеса, здравоохранения и др., в образе жизни которых не зафиксировано факторов, способных оказать негативное влияние на генетический аппарат человека. Больные КЭ получали лечение согласно стандартам и методическим указаниям, утвержденным Департаментом здравоохранения Томской области от 11.03.2015 г. [14]. В исследование взяты больные, заболевание у которых протекало с легкой и средней степенью тяжести. Строгий постельный режим соблюдался на протяжении 1–2 недель при наличии нормальной температуры и исчезновении симптомов интоксикации. Амбулаторное наблюдение за пациенткой продолжалось на протяжении не менее 1 месяца после клинического выздоровления.

Основные результаты исследования

Как свидетельствуют данные таблицы 1, КЭ уже в первые дни болезни способствует существенному повышению числа эпителиоцитов с микроядрами как среди пациентов 1-й подгруппы, так и 2-й и независимо от сочетаний генов *GSTM1* и *GSTT1*. При этом у субъектов с нулевыми вариантами *GSTM1(0)/GSTT1(0)*, относящихся к 1-й подгруппе, частота дефектных эпителиоцитов была существенно выше ($p<0,01$), чем у носителей активных форм генотипа *GSTM1(+)/GSTT1(+)*. Такой особенности у больных 2-й подгруппы не отмечено.

Анализ числа клеток с микроядрами, проведенный через неделю после госпитализации, показал, что при нулевой форме в 1-й подгруппе снижение идет в 3,0 ($p<0,01$), а при активной – в 4,9 раза ($p<0,01$). Во 2-й подгруппе аналогично – 1,4 ($p<0,05$) и 1,5 раза ($p<0,05$). Однако при сравнении с контролем (здоровые доноры) эти показатели были значимо повышенными. В дальнейшем в 1-й подгруппе нормализация числа клеток с микроядрами наблюдалась у носителей гена *GSTM1(+)*. При этом в остальных случаях наблюдался повышенный уровень цитогенетически aberrантных клеток. В 1-й подгруппе полная нормализация показателей отмечена через 3 месяца после госпитализации, а во 2-й – только через 6 месяцев. Таким образом, у больных с ожирением (2-я подгруппа) заболевание КЭ вызывало практически одинаковые последствия независимо от принадлежности к определенному генотипу по генам *GSTM1* и *GSTT1*. В то же время у пациентов 1-й подгруппы во все время наблюдения число клеток с микроядрами было значимо выше при наличии в генотипе неактивных вариантов генов *GSTM1(0)/GSTT1(0)* по сравнению с теми, кто имеет активную форму этих генов *GSTM1(+)/GSTT1(+)*.

Дополнительные результаты исследования

Цитогенетических различий у пациентов, болезнь которых вызвана дальневосточным и центральноевропейским генотипами вируса КЭ, не зарегистрировано.

Нежелательные явления

В ходе проведенных исследований каких-либо нежелательных последствий не было отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Таким образом, у пациенток с алиментарным ожирением полиморфизм по генам глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* не влиял на цитогенетические последствия КЭ в отличие от больных, имеющих нормальные показатели ИМТ, при этом при ожирении число и длительность сохранения повышенного уровня эпи-

телиоцитов с микроядрами наблюдались на протяжении полугода. У пациенток с нормальными весовыми показателями КЭ индуцировал существенно меньшие изменения, а восстановление цитогенетической нормы наблюдалось через 3 месяца после госпитализации.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты наших исследований, как и данные других ученых [15, 16], показывают, что при ожирении наблюдается возрастание числа клеток с цитогенетическими нарушениями, при этом КЭ индуцирует существенно большие цитогенетические поражения в буккальном эпителии пациенток, страдающих ожирением, и эти изменения сохраняются в организме переболевшей существенно продолжительный период времени, чем у женщин, имеющих нормальные показатели ИМТ. Установлено, что при ожирении происходит укорочение теломер хромосом [17], что, по мнению некоторых ученых, способствует транслокационным слияниям хромосом, их отстаиваниям при делении клеток и, как следствие, ведет к образованию микроядер [18]. Как известно, КЭ сопровождается мощным оксидативным стрессом всего организма [9]. Под влиянием активных форм кислорода в клетках происходит разрушение тубулиновых волокон ахроматинового аппарата деления клетки, и это способствует задержке хромосом в митозе, которые в дальнейшем формируют самостоятельные микроядра [12]. Известно, что при ожирении интенсивность оксидативного стресса возрастает [19]. Как полагают некоторые исследователи [20], повышенная оксигенация клеток организма способствует разрушению глутатиона и это, возможно, является одной из причин того, что при ожирении функция активных форм глутатион-S-трансферазы перестает оказывать защитное действие при генотоксическом поражении организма.

Ограничения исследования

Вместе с тем наблюдаемые цитогенетические эффекты у больных ожирением могут быть связаны не только с генами детоксикационного фермента глутатион-S-трансферазы, но и с функциональной активностью ДНК-репаративных систем, способностью иммунной системы и механизмов апоптоза устранять цитогенетически дефектные клетки [7, 12]. В связи с чем более полное раскрытие наблюдаемых эффектов возможно только при изучении различных механизмов, способствующих восстановлению цитогенетического гомеостаза. Цитогенетическая нестабильность и повышенная мутагенная чувствительность при ожирении позволяют выделить этих людей в особую группу, контакт которых с генотоксическими факторами (на работе, в быту и пр.) может существенно отразиться на их здоровье, кроме того, необходимы также исследования у пациентов с ожирением генетической полноценности генеративных клеток и, соответственно, потомства, что находится в компетенции медико-генетических консультаций.

Микроядерный анализ как экспресс-метод позволяет в первом приближении дать ответ на некоторые из этих вопросов.

Заключение

У пациенток с высокими показателями индекса массы тела (ИМТ от 35 до 45) в буккальном эпителии наблюдается увеличение числа клеток с цитогенетическими нарушениями (микроядерный тест), при этом КЭ резко увеличивает этот показатель, и цитогенетические изменения сохраняются в организме переболевшей на протяжении полугода. КЭ у пациенток с конституционально нормальными весовыми показателями (ИМТ от 21 до 25) приводит к значимо меньшим изменениям, при этом восстановление цитогенетической нормы наблюдалось уже через 3 месяца после госпитализации. Анализ вариантов генов фермента глутатион-S-трансферазы показал, что у пациенток, имеющих нормальные весовые показатели, при носительстве неактивных форм генов *GSTM1(0)/GSTT1(0)* значимо повышается число эпителиоцитов с микроядрами по сравнению с носительницами генов *GSTM1(+)/GSTT1(+)*. У пациенток с алиментарным ожирением такой закономерности не отмечено. Простота, быстрота и чувствительность анализа микроядер в буккальном эпителии может дать полезный инструмент для скрининга цитогенетических последствий инфекций (в частности, КЭ) при метаболическом синдроме и способности организма к устранению генетически измененных клеток как у взрослых, так и у детей. В частности, существует потребность в перспективных исследованиях роли инфекции в «разрушениях» цитогенетического аппарата клеток организма и, в связи с этим, развитию ожирения у переболевших пациентов. Для того чтобы изучить этот риск инфекций, необходимы дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ № 16-44-700149 и РГНФ № 15-06-10190.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности

Авторы благодарны сотрудникам кафедры инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также врачам-инфекционистам стационарных медицинских учреждений северных районов Томской области за помощь в получении биологического материала при проведении настоящего исследования, а также в компетентном обсуждении полученных результатов.

- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine Related Cancer*. 2009;16(4):1103-1123. doi: 10.1677/erc-09-0087.
- Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(10):1187-1193. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x.
- Bukhari SA, Rajoka MI, Nagra SA, Rehman ZU. Plasma homocysteine and DNA damage profiles in normal and obese subjects in the Pakistani population. *Molecular Biology Reports*. 2009;37(1):289-295. doi: 10.1007/s11033-009-9686-0.
- Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235(12):1412-1424. doi: 10.1258/ebm.2010.010227.
- Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(7):438-446. doi: 10.1016/s1473-3099(06)70523-0.
- Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *International Journal of Obesity*. 2012;37(3):333-340. doi: 10.1038/ijo.2012.62.
- Ilyinskikh N, Ilyinskikh I, Ilyinskikh E. Infectious mutagenesis (Cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria and helminthes). *Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing*. 2012.
- Ilyinskikh N, Ilyinskikh I. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells. *Cytology and Genetics*. 1976;10(4):331-333.
- Захарычева Т.А., Ковальский Ю.Г., Лебедько О.А., Мжельская Т.В. Оксидативный стресс у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2012. – Т. 20. – № 8. – С. 41-45. [Zakharycheva TA, Koval'skiy YG, Lebed'ko OA, Mzhel'skaya TV. Oksidativnyy stress u bol'nykh kleshchevym entsefalitom na Dal'nem Vostoke Rossiyskoy Federatsii. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2012;20(8):41-45. (In Russ.)]
- Vasil'eva I, Shagirova Z, Sinel'shchikova T, et al. Protection of radiosensitive human cells against the action of heavy metals by antimutagens and adapting factors: association with genetic and protein polymorphisms. *Genetika*. 2009;45(6):753-757.
- Park Y-M, Lee H-J, Kang S-G, et al. Lack of Association between Glutathione S-Transferase-M1, -T1, and -P1 Polymorphisms and Olanzapine-Induced Weight Gain in Korean Schizophrenic Patients. *Psychiatry Investigation*. 2010;7(2):147. doi: 10.4306/pi.2010.7.2.147.
- Ильинских Н.Н., Васильев С. А., Кравцов В.Ю. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов // *Saarbrücken: Lambert Academic Publishing*. – 2011. – Т. 524. [Il'inskikh NN, Vasil'ev SA, Kravtsov VY. Mikroyadernyy test v skrininge i monitoringe mutagenov. *Saarbrücken: Lambert Academic Publishing*. 2011;524. (In Russ).]
- Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: Информ.-издат. Дом Фининь, 1997. [Borovikov VP, Borovikov IP. Statisticheskiy analiz i obrabotka dannykh v srede Windows / Ed. by Borovikov VP. – M.: Filin; 1997. (In Russ).]
- Ильинских Е.Н., Лепехин А.В., Лукашова Л.В. и др. Клещевой энцефалит: Методическое пособие для врачей, интернов и клинических ординаторов. / Под ред. Ильинских Е.Н. – Томск: СибГМУ; 2015. [Il'inskikh EN, Lepikhin AV, Lukashova LV, et al. Kleshchevoy entsefalit: Metodicheskoe posobie dlya vrachey, internov i klinicheskikh ordinatov. / Ed by Il'inskikh EN. – Tomsk: SibGMU; 2015. (In Russ).]
- Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis*. 2010;26(1):77-83. doi: 10.1093/mutage/geq077.
- Cinkilic N, Kiyici S, Celikler S, et al. Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and micronuclei in patients with type-1 diabetes mellitus. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009;676(1-2):1-4. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.014.
- Andreassi MG. DNA damage, vascular senescence and atherosclerosis. *Journal of Molecular Medicine*. 2008;86(9):1033-1043. doi: 10.1007/s00109-008-0358-7.
- Pavanello S, Pesatori AC, Dioni L, et al. Shorter telomere length in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*. 2009;31(2):216-221. doi: 10.1093/carcin/bgp278.
- Corbi SCT, Bastos AS, Orrico SRP, et al. Elevated micronucleus frequency in patients with type 2 diabetes, dyslipidemia and periodontitis. *Mutagenesis*. 2014;29(6):433-439. doi: 10.1093/mutage/geu043.
- Güven GS, Güven M, Onaran I, et al. Enhanced Sensitivity to Oxidant-Induced Micronucleus Frequency in Elderly Individuals Is Not Associated with Glutathione S- Transferase M1 (GSTM1) Null Genotype in Lymphocytes. *Gerontology*. 2004;51(1):29-33. doi: 10.1159/000081431.

Информация об авторах [Authors Info]

Ильинских Екатерина Николаевна, д.м.н., проф. [Ekaterina N. Ilyinskikh, Sc.D., prof.]; Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2 [Address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7646-6905>; eLibrary SPIN: 1204-3138; Email: ilyinskikh@yandex.ru.

Ильинских Николай Николаевич, д.б.н., проф. [Nicolai N. Ilyinskikh, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1014-1096>; eLibrary SPIN: 1204-3138

Цитировать:

Ильинских Е.Н., 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. // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.24-29. doi: 10.14341/OMET2017124-29

To cite this article:

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. doi: 10.14341/OMET2017124-29