

Генетический полиморфизм и цитогенетические изменения Т-лимфоцитов периферической крови у больных артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, в северных регионах Сибири

Ильинских Н.Н.¹⁻³, Ильинских Е.Н.^{1,2}, Зуевский В.П.⁴, Семенов А.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России; ³ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет» Минобрнауки России; ⁴БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Минобрнауки России
⁶34050 Томск, Московский тракт, 2; ²634050 Томск, пр. Ленина, 36; ³634061 Томск, ул. Киевская, 60; ⁴628011 Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²National Research Tomsk State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tomsk, Russia; ³Tomsk State Pedagogical University, Ministry of Education and Science of Russia, Tomsk, Russia; ⁴Khanty-Mansi State Medical Academy, Ministry of Education and Science of Russia, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia
², Moskovsky Road, Tomsk 634050; ³36, Lenin Prospect, Tomsk 634050; ⁶⁰, Kievskaya St., Tomsk 634061; ⁴⁰, Mir St., Khanty-Mansiysk 628011

Контакты: Николай Николаевич Ильинских; nauka-tomsk@yandex.ru

Contact: Nikolai Ilyinskikh; nauka-tomsk@yandex.ru

Поступила 07.07.17

Ранее нами были проведены исследования, которые продемонстрировали повышенный уровень цитогенетических нарушений у больных иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ). Установлено также, что тяжесть клинического течения артрита, ассоциированного с ИКБ (АИКБ), зависит от наличия у больного определенных аллелей гена *HLA-DRB1*.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить связь между полиморфизмом гена *HLA-DRB1* и цитогенетическими изменениями в Т-лимфоцитах периферической крови у больных АИКБ.

Материал и методы. Проведено обследование 146 больных АИКБ, 100 клинически здоровых реконвалесцентов ИКБ (РИКБ), а также контрольной группы, состоящей из 98 здоровых доноров (ЗД) крови, не болевших в прошлом клещевыми инфекциями, с применением цитогенетических (микроядерный анализ цитокinez-блокированных Т-лимфоцитов периферической крови) и молекулярно-генетических (ПЦР-анализ полиморфизма гена *HLA-DRB1*) методов.

Результаты и обсуждение. Частота цитокinez-блокированных лимфоцитов с микроядрами у больных АИКБ была существенно выше, чем аналогичный показатель в группах РИКБ и ЗД ($p < 0,01$), за исключением результатов, полученных в подгруппе больных АИКБ, имеющих аллель *DRB1*10* ($p > 0,05$). Наиболее высокие уровни лимфоцитов с микроядрами были у больных АИКБ с аллелью *DRB1*17(03)*, а также *01, *04 по сравнению с соответствующими частотами в группах РИКБ и ЗД ($p < 0,001$). В группе РИКБ наиболее значимое повышение частоты обнаружения лимфоцитов с микроядрами наблюдалось у лиц, имеющих аллели *DRB1*01*, *DRB1*04* или *17(03). Вместе с тем нами не было выявлено никаких достоверных различий по числу лимфоцитов с микроядрами в группе ЗД в зависимости от аллелей гена *HLA-DRB1* ($p > 0,05$).

Таким образом, было установлено, что больные АИКБ имели наиболее высокую частоту цитогенетических нарушений, за исключением лиц с аллелью *DRB1*10*.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз; *HLA-DRB1*; генетический полиморфизм; Т-лимфоциты; микроядерный анализ.

Для ссылки: Ильинских НН, Ильинских ЕН, Зуевский ВП, Семенов АГ. Генетический полиморфизм и цитогенетические изменения Т-лимфоцитов периферической крови у больных артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, в северных регионах Сибири. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):500-503.

GENETIC POLYMORPHISM AND CYTOGENETIC CHANGES IN THE PERIPHERAL BLOOD T-LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH ARTHRITIS ASSOCIATED WITH IXODES TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE NORTHERN REGIONS OF SIBERIA Ilyinskikh N.N.¹⁻³, Ilyinskikh E.N.^{1,2}, Zuevsky V.P.⁴, Semenov A.G.¹

The authors have previously conducted studies that demonstrate the increased level of cytogenetic disturbances in patients with Ixodes tick-borne borreliosis (ITB). The severity of arthritis associated with ITB (AITB) is also ascertained to depend on whether the patient has certain *HLA-DRB1* alleles.

Objective: to assess the association between *HLA-DRB1* gene polymorphism and cytogenetic changes in the peripheral blood T lymphocytes of patients with AITB.

Subjects and methods. 146 patients with AITB, 100 clinically healthy convalescents with ITB (CITB), and a control group of 98 healthy blood donors (HBDs) without a history of tick-borne infections were examined using cytogenetic (micronucleus analysis of cytokinesis-blocked peripheral blood T lymphocytes) and molecular genetic (PCR analysis of *HLA-DRB1* gene polymorphism) methods.

Results and discussion. The frequency of cytokinesis-blocked lymphocytes with micronuclei in the AITB group was significantly higher than that in the CITB and HBD groups ($p < 0.01$) with the exception of the results obtained in the subgroup of patients with AITB who had the *DRB1*10* allele ($p > 0.05$). The highest levels of lymphocytes with micronuclei were observed in AITB patients with the *DRB1*17(03)*, *01, and *04 alleles as compared to those in the CITB and HBD groups ($p < 0.001$). The CITB group showed the most significant increase in the detection rate of lymphocytes with micronuclei in people with the *DRB1*01*, *DRB1*04*, or *17(03) alleles.

At the same time, there were no significant differences in the number of lymphocytes with micronuclei in the HBD group, depending on the *HLA-DRB1* gene alleles ($p > 0.05$).

Thus, the patients with AITB had the highest frequency of cytogenetic disorders with the exception of individuals with the *DRB1*10* allele.

Key words: Ixodes tick-borne borreliosis; *HLA-DRB1*; genetic polymorphism; T lymphocytes; micronucleus analysis.

For reference: Ilyinskikh NN, Ilyinskikh EN, Zuevsky VP, Semenov AG. Genetic polymorphism and cytogenetic changes in the peripheral blood T-lymphocytes of patients with arthritis associated with Ixodes tick-borne borreliosis in the northern regions of Siberia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):500-503 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-500-503>

Ранее проведенные нами исследования показали [1], что в острый период иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) у большинства больных наблюдается существенное увеличение частоты обнаружения Т-лимфоцитов периферической крови с цитогенетическими нарушениями, включая хроматидные aberrации, полиплоидию и анеуплоидию. После проведенного курса антибиотикотерапии у большинства больных было отмечено снижение числа цитогенетически измененных клеток с последующей нормализацией в стадии реконвалесценции. Однако, как известно, ИКБ у некоторых больных приводит в дальнейшем к развитию артрита (АИКБ). Изучение HLA-антигенов и гаплотипов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов, прошедших курс антибиотикотерапии, выявило наличие положительной или отрицательной связи между риском артрита и некоторыми аллелями гена *HLA-DRB1* [2, 3]. Установленные факты позволяют использовать эти HLA-антигены в качестве маркеров высокого риска АИКБ. В доступной литературе мы не нашли исследований, посвященных изучению зависимостей между уровнями цитогенетических нарушений и полиморфизмом гена *HLA-DRB1* у больных АИКБ.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить связь между полиморфизмом гена *HLA-DRB1* и цитогенетическими изменениями в Т-лимфоцитах периферической крови у больных АИКБ.

Материал и методы

Проведено обследование 146 больных АИКБ, 100 клинически здоровых реконвалесцентов ИКБ (РИКБ), а также контрольной группы, состоящей из 98 здоровых доноров (ЗД) крови, не подвергавшихся укусам иксодовых клещей и не болевших в прошлом клещевыми инфекциями, с применением цитогенетических (микроядерный анализ в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови) и молекулярно-генетических (ПЦР-анализ полиморфизма гена *HLA-DRB1*) методов.

Взятие образцов венозной крови для ПЦР и цитогенетического анализа частоты микроядер (МЯ) в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови было проведено при поступлении больных АИКБ в стационар. В большинстве случаев это были лица, имеющие подострую стадию болезни через 2–3 мес после начала заболевания. Этот срок начала АИКБ наиболее характерен для Сибирского региона [4]. Группа РИКБ включала лиц, перенесших острый ИКБ, которые получили курс антибиотикотерапии и не имели спустя 3 мес каких-либо клинических проявлений заболевания, включая артрит. До поступления в стационар заболевшие пациенты самостоятельного лечения химиопрепаратами и антибиотиками не проводили. Средний возраст больных АИКБ составлял $46,3 \pm 3,8$ года, в группе РИКБ – $42,8 \pm 2,2$ года, а в группе ЗД – $49,2 \pm 4,2$ года. У всех обследованных групп были определены 13 групп аллелей гена *HLA-DRB1* [DRB1*01, *04, *07, *08, *09, *10, *11(05), *12(05), *13(06), *14(06), *15(02), *16(02), *17(03)]. Определение аллелей гена *HLA-DRB1* осуществляли методом ПЦР с помощью наборов реагентов Biotest (Германия) [5]. Анализ частоты МЯ в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови проводили в соответствии с методикой и рекомендациями М. Fenech [6]. В каждый культуральный флакон, содержащий 2 мл культуральной среды, добавляли 180 мкл

лейкоцитарной взвеси и 25 мкг фитогемагглютинаина-М («Панэко», Россия) с последующим культивированием в течение 44 ч при 37 °С. Затем в каждый флакон вносили 25 мкл цитохалазина В (Sigma, США) и продолжали культивирование еще 24 ч, после чего получали препараты, которые окрашивали по Романовскому–Гимзе. Анализ проводили при увеличении $\times 1000$ с помощью микроскопа Carl Zeiss (Германия) с учетом предложений, изложенных Ф.И. Ингель [7]. У каждого обследованного индивидуума анализировали не менее 1000 цитокинез-блокированных двуядерных лимфоцитов. Анализировали наличие одного или более МЯ, а нуклеоплазменные мосты или протрузии не учитывали. В настоящем исследовании принимали участие лица русской национальности, проживающие на севере Томской и Тюменской областей, которые не подвергались рентгенологическим обследованиям в течение 3 мес до взятия материала, а также работающие и проживающие в условиях, не представляющих существенную опасность в отношении содержания в окружающей среде генотоксикантов. У каждого больного диагноз ИКБ ставился на основе эпидемиологических и клинических данных, сведений в анамнезе о присасывании клеща, наличии кольцевидной мигрирующей эритемы и положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие IgM и IgG к боррелиям ИКБ в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). У некоторых больных АИКБ проведена ПЦР для обнаружения ДНК боррелий в синовиальной жидкости. Для того чтобы исключить микст-инфекцию клещевого энцефалита, был использован ИФА с определением антигена вируса, а также IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке крови с помощью диагностических тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). У каждого обследованного были получены анкетные данные (национальность, возраст, пол, место работы, профессия и др.) и информированное согласие на проведение настоящего исследования, которое соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Частоты наблюдаемых цитогенетических нарушений рассчитывали в программе The EN Software Program (Rockefeller University, Нью-Йорк). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [8].

Результаты

Полученные нами данные свидетельствуют о статистически значимых различиях частоты лимфоцитов с микроядрами в зависимости от наличия в генотипе не-

Частота обнаружения лимфоцитов с МЯ в периферической крови, %, М±m

Аллели гена <i>HLA-DRB1</i>	Группа АИКБ (n=146)		Группа РИКБ (n=100)		Группа ЗД (контроль; n=98)	
	частота	n	частота	n	частота	n
DRB1*01	7,13±1,22**	15	2,43±0,51^^	9	0,41±0,22	11
DRB1*04	10,25±1,81***	8	1,82±0,32^^	8	0,23±0,14	8
DRB1*07	5,64±0,94**	28	0,46±0,23	11	0,13±0,13	9
DRB1*08	2,32±0,85**	5	0,43±0,16	6	0,35±0,26	4
DRB1*09	3,95±0,74**	5	0,57±0,34	7	0,36±0,12	5
DRB1*10	1,22±0,33	4	0,92±0,68	5	0,57±0,27	4
DRB1*11(05)	9,76±1,45***	12	0,11±0,05	12	0,44±0,26	8
DRB1*12(05)	2,31±0,36*	7	0,44±0,23	5	0,27±0,18	6
DRB1*13(06)	6,44±0,87**	10	0,48±0,25	13	0,12±0,14	15
DRB1*14(02)	2,27±0,62*	3	0,13±0,06	4	0,05±0,02	4
DRB1*15(02)	4,23±0,72**	32	0,16±0,10	9	0,33±0,21	11
DRB1*16(02)	3,66±0,61**	8	0,59±0,31	6	0,31±0,18	6
DRB1*17(03)	14,81±2,23***	9	2,61±0,22^^^	5	0,52±0,22	7

Примечание. Статистически значимые различия показателей групп пациентов с АИКБ и РИКБ отмечены знаком (#), а групп РИКБ и ЗД – знаком (^) с использованием одного, двух или трех символов при $p < 0,05$, $p < 0,01$ или $p < 0,001$ соответственно.

которых аллелей гена *HLA-DRB1* (см. таблицу). Частота лимфоцитов с МЯ у больных с АИКБ была статистически значимо выше, по сравнению с аналогичными показателями в группах РИКБ и ЗД ($p < 0,05$). Исключение составили результаты, полученные в подгруппе больных АИКБ, имеющих аллель DRB1*10 ($p > 0,05$). Интересно отметить, что носители аллели DRB1*10 практически резистентны к цитогенетическим изменениям при инфицировании боррелиями. Все же у них имелись признаки развития артрита, хотя и слабо выраженного, по сравнению с течением этого заболевания у других пациентов данной группы, в связи с чем, по-видимому, можно говорить о протективной роли этой аллели в развитии АИКБ. Наиболее высокий уровень лимфоцитов с МЯ был у больных АИКБ с аллелью DRB1*17(03). В группе РИКБ наиболее значимое повышение частоты лимфоцитов с МЯ наблюдалось у лиц, имеющих аллели DRB1*01, DRB1*04 или DRB1*17(03). Вместе с тем нами не было выявлено никаких различий по числу лимфоцитов с МЯ в группе ЗД в зависимости от аллелей гена *HLA-DRB1* ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании на первом месте по частоте находится аллель *HLA-DRB1*15*, являющаяся, по данным ряда исследований, наиболее распространенной в популяциях славянского происхождения [9]. За ней в порядке убывания частот следуют аллели *HLA-DRB1*07* и *HLA-DRB1*01*. Сниженная частота наблюдаемых цитогенетических aberrаций была характерна для носителей аллелей *HLA-DRB1*14*, *DRB1*12* и *DRB1*08*, имеющих высокую встречаемость в популяциях сибирских монголоидов. По-видимому, представители этого этноса имеют повышенную резистентность к ИКБ. В соответствии с мнением многих исследователей, имеется четко выраженный полиморфизм развития симптоматики артрита у больных с Лайм-боррелиозом, при этом показано, что продукты генов *HLA* взаимодействуют с поверхностно-специфичными рецепторами Т-лимфоцитов и это способствует активации ответа иммунной системы

хозяина [10–12]. В нашем исследовании установлена корреляционная зависимость между частотой Т-лимфоцитов с МЯ у больных АИКБ и наличием у них *HLA-DRB1*17(03)* ($r = 0,86$; $p < 0,001$) или *HLA-DRB1*04* ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Преимущественное поражение болезнью Лайма носителей этих аллелей отмечено также в исследовании L. Kovalchuka и соавт. [3], а наличие ассоциации с *HLA-DRB1*04* было подтверждено, в частности, А.С. Steere и соавт. [2]. В настоящем исследовании самый низкий уровень Т-лимфоцитов с МЯ был у носителей носителей аллели *HLA-DRB1*10*, страдающих АИКБ. В данной подгруппе он не отличался от контроля. Некоторые исследователи находят низкий риск развития хронических форм болезни Лайма именно у носителей этой аллели [3], но в других работах протективную роль отводят аллели *HLA-DRB1*11* [2, 12]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень цитогенетических нарушений у носителей аллели *HLA-DRB1*11* действительно отмечается у РИКБ. Имеется предположение о наличии толерантности Т-лимфоцитов к боррелиям из-за наличия у этой бактерии антигенной мимикрии, обеспечивающей восприимчивость или резистентность организма к инфекции [13–15]. Частоты аллелей *HLA* различаются у разных этнических групп населения [10, 11]. Несопоставимость результатов исследований протективности иммуногенетических маркеров, возможно, также связана с циркуляцией различных видов и генотипов боррелий в различных регионах. Защита организма от цитогенетических последствий инфекции, обеспечиваемая *HLA*-системой, по-видимому, связана с активностью иммунного ответа лимфоцитов [16]. Ранее нами было показано, что стимуляция Т-лимфоцитов ведет к существенному снижению числа цитогенетически дефектных клеток, тем самым обеспечивается восстановление цитогенетического гомеостаза после перенесенного человеком инфекционного заболевания [17]. Было высказано предположение, что, как только боррелии попадают в суставы или другие органы и ткани, развивается перекрестный иммунный ответ, направленный как против микроорганизма, так и против собственной со-

единительной ткани человека у лиц с *HLA-DRB1*, что приводит к аутоиммунным нарушениям [18]. Известно, что повышение уровня антинуклеарных антител – одна из причин возникновения цитогенетически aberrантных соматических клеток в организме человека [19, 20]. Не исключено, что развитие аутоиммунного процесса происходит интенсивнее у лиц с определенными вариантами аллелей гена *HLA-DRB1* и это определяет существенные различия в цитогенетических последствиях ИКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Il'inskikh EN, Il'inskikh IN, Semenov AG. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis patients. *Cytol Genet.* 2013;47(1):44-52. doi: 10.3103/S0095452713010027
2. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med.* 2006;203(4):961-71. doi: 10.1084/jem.20052471
3. Kovalchuka L, Eglite J, Zalite M, et al. The frequency of HLA-DR alleles in patients with tick-borne disease from Latvia. *Res J Infect Dis.* 2014;2(4):216-22. doi: 10.7243/2052-5958-2-4
4. Усольцева ОН, Горяев ЮА, Малов ИВ. Роль Лайм-боррелиоза в структуре ревматических заболеваний в Иркутской области. Научно-практическая ревматология. 2002;40(4):130-6 [Usol'tseva ON, Goryaev YuA, Malov IV. The role of Lyme borreliosis in the structure of rheumatic diseases in the Irkutsk region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(4):130-6 (In Russ.)].
5. Klitz W, Maiers M, Spellman S, et al. New HLA haplotype frequency reference standards: high-resolution and large sample typing of HLA DR-DQ haplotypes in a sample of European Americans. *Tissue Antigens.* 2003;62(4):296-307. doi: 10.1034/j.1399-0039.2003.00103.x
6. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research.* 2000;455(1-2):81-95. doi: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8
7. Ингель ФИ. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть I. Пролиферация клеток. Экологическая генетика. 2006;3(3):7-19 [Ingel' F I. Prospects for using a micronucleus test on human lymphocytes cultured under the cytokinetic block conditions. Part I. Cell proliferation. *Ekologicheskaya Genetika.* 2006;3(3):7-19 (In Russ.)].
8. Боровиков ВП, Боровиков ИП. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. Москва: Филинь; 1997. 608 с. [Borovikov VP, Borovikov IP. *Staticheskii analiz i obrabotka dannykh v srede Windows* [Statistical analysis and data processing in the Windows environment]. Moscow: Filin; 1997. 608 p.].
9. Хромова НА, Болдырева МН, Гуськова ИА и др. Изучение особенностей распределения аллелей *DRB1* локуса и трехлокусных гаплотипов среди представителей восточнославянских популяций. Медицинская генетика. 2006;5(6):21-5 [Khromova NA, Boldyreva MN, Gus'kova IA, et al. A study of the distribution of the locus *DRB1* alleles and tri-allelic haplotypes among representatives of East Slavic populations. *Meditsinskaya Genetika.* 2006;5(6):21-5 (In Russ.)].
10. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci.* 2001;6:10-6. doi: 10.2741/A586
11. Crandall H, Dunn DM, Ma Y, Wooten RM. Gene expression profiling reveals unique pathways associated with differential severity of Lyme arthritis. *J Immunol.* 2006;177(11):7930-42. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7930
12. Ананьева ЛП, Барскова ВГ, Конева ЛА и др. Поражение суставов при иксодовых клещевых боррелиозах (Лаймской болезни). Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;(7):42-7 [Anan'eva LP, Barskova VG, Koneva LA et al. The defeat of the joints with ixodid tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2003;(7):42-7 (In Russ.)].
13. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):598-614. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00895.x
14. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(11):782-6. doi: 10.1056/NEJM200009143431106
15. Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1325-35. doi: 10.1002/art.22441
16. Drouin EE, Glickstein L, Kwok WW, Nepom GT. Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Mol Immunol.* 2008;45(1):180-9. doi: 10.1016/j.molimm.2007.04.017
17. Ильинских НН, Ильинских ИН, Бочаров ЕФ. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука; 1986. С. 324 [Il'inskikh NN, Il'inskikh IN, Bocharov EF. *Tsitogeneticheskii gomeostaz i immunitet* [Cytogenetic homeostasis and immunity]. Novosibirsk: Nauka; 1986. P. 324].
18. Ананьева ЛП, Насонова ВА. Клиническая характеристика суставного синдрома при иксодовых клещевых боррелиозах. В кн.: Клещевые боррелиозы: Материалы научно-практической конференции. Ижевск; 2002. С. 49-52 [Anan'eva LP, Nasonova VA. Clinical characteristics of articular syndrome with ixodid tick-borne borreliosis. In: *Kleshchevye borreliozy* (Tick-borne borreliosis): Proceedings of scientific conference. Izhevsk; 2002. P. 49-52].
19. Ильинских НН. Уровень хромосомных нарушений при некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием аутоиммунных процессов. Клиническая медицина. 1980;(5):44-7 [Il'inskikh NN. The frequency of chromosomal abnormalities in certain diseases, accompanied by the development of autoimmune processes. *Klinicheskaya Meditsina.* 1980;(5):44-7 (In Russ.)].
20. 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: LAP LAMBERT Academic Publishen; 2012. P. 216.