

Генетический полиморфизм воспалительных цитокинов в крови пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов¹✉, М.В. Смольникова¹, А.В. Васютин¹, Е.Г. Горчилова^{1, 2}, Э.В. Каспаров¹, М.Ю. Ольховская², Н.О. Прокопьева¹, Ю.Л. Тонких¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов воспалительных цитокинов у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*.

Дизайн: в течение 2022 г. мы провели сравнительное исследование пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу этиотропной терапии инвазии *O. felineus*.

Материалы и методы. Обследовано 139 больных с инвазией *O. felineus*. Всем больным проводились развернутый и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени с оценкой фиброза печени по шкале METAVIR. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов IL28b, IL6, TNFA и IFNG осуществляли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с описторхозом фиброз печени был ассоциирован с наличием минорного аллеля А полиморфизма rs1800630 TNFA и генотипом TC rs2069705 IFNG. Полипы в желчном пузыре были связаны с генотипом CC rs1800630 TNFA, а повышение щелочной фосфатазы и увеличение доли эозинофилов в крови — с генотипом CC rs2069705 IFNG. Нами не обнаружено различий изучаемых показателей в зависимости от генетических полиморфизмов rs12979860 IL28b и rs1800795 IL6 у больных с инвазией *O. felineus*.

Заключение. Полученные закономерности следует использовать для повышения эффективности диспансерного наблюдения с целью профилактики развития осложнений паразитарной инвазии.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, однонуклеотидный полиморфизм, цитокины, фиброз печени.

Для цитирования: Цуканов В.В., Смольникова М.В., Васютин А.В., Горчилова Е.Г., Каспаров Э.В., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О., Тонких Ю.Л. Генетический полиморфизм воспалительных цитокинов в крови пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus*. Доктор.Ру. 2023;22(2):45–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-45-50

Genetic Polymorphism of Inflammatory Cytokines in Patients with *Opisthorchis felineus* Invasion

V.V. Tsukanov¹ ✉, M.V. Smolnikova¹, A.V. Vasyutin¹, E.G. Gorchilova^{1, 2}, E.V. Kasparov¹, M.Yu. Olkhovskaya², N.O. Prokopyeva¹, Yu.L. Tonkikh¹

¹ Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Private healthcare institution "Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Krasnoyarsk"; 47 Lomonosov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660058

ABSTRACT

Aim: To research the relationship between laboratory and instrumental manifestations of pathology and polymorphisms of inflammatory cytokine genes in patients with *Opisthorchis felineus* invasion.

Design. During 2022, we conducted a comparative study of patients who were hospitalized for etiotropic therapy of *O. felineus* invasion.

Materials and methods. 139 patients with *O. felineus* invasion were examined. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal organs and liver elastometry with an assessment of liver fibrosis according to the METAVIR scale. Genotyping of single nucleotide polymorphisms of the IL28b, IL6, TNFA, and IFNG genes was performed using real-time PCR.

Results. In patients with opisthorchiasis, liver fibrosis was associated with the presence of the minor allele A of the rs1800630 TNFA polymorphism and the TC genotype of rs2069705 IFNG. Polyps in the gallbladder were associated with the CC genotype of rs1800630 TNFA, while an increase in alkaline phosphatase and an increase in the proportion of eosinophils in the blood were associated with the CC genotype of rs2069705 IFNG. We did not find differences in the studied parameters depending on the genetic polymorphisms rs12979860 IL28b and rs1800795 IL6 in patients with *O. felineus* invasion.

Conclusion. The obtained regularities should be used to increase the efficiency of dispensary observation in order to prevent the development of complications of parasitic invasion.

Keywords: *Opisthorchis felineus*, single nucleotide polymorphism, cytokines, liver fibrosis.

For citation: Tsukanov V.V., Smolnikova M.V., Vasyutin A.V., Gorchilova E.G., Kasparov E.V., Olkhovskaya M.Yu., Prokopyeva N.O., Tonkikh Yu.L. Genetic polymorphism of inflammatory cytokines in patients with *Opisthorchis felineus* invasion. Doctor.Ru. 2023;22(2):45–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-45-50

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru



ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени и желчевыводящих путей относятся к наиболее актуальным проблемам клинической медицины [1, 2]. Европейская ассоциация по изучению печени в 2021 г. опубликовала отчет о влиянии паразитов на печень, в котором отмечена способность *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* и *O. felineus* вызывать цирроз печени и холангиокарциному [3]. В метаанализе установлено, что холангит регистрируется у пациентов с инвазией трематодами в 16 раз чаще, чем у лиц без паразитоза, а холангиокарцинома — в 5 раз чаще [4]. В современных публикациях уделяется огромное внимание катастрофической ситуации с заболеваемостью холангиокарциномой в связи с широкой распространенностью описторхоза в Юго-Восточной Азии [5]. В последнее время в России выполняются исследования иммунологических механизмов развития фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felineus* [6, 7], но генетические аспекты прогрессирования фиброза у больных описторхозом остаются недостаточно изученными. Вместе с тем известно, что полиморфизм генов интерлейкина (ИЛ) 28b (ген IL28b) [8], фактора некроза опухоли- α (ФНО- α ; ген TNFA) [9, 10], интерферона- γ (ИФН- γ ; ген IFNG) [11] и ИЛ-6 (ген IL6) [12] активно влияет на эффективность лечения, развитие воспаления, фиброза печени и холангиокарциномы у пациентов с патологией печени [13, 14].

Цель исследования: изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов воспалительных цитокинов у больных с инвазией *O. felineus*.

Дизайн исследования: в течение 2022 г. мы провели сравнительное исследование пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу этиотропной терапии инвазии *O. felineus*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» были обследованы 139 больных с инвазией *O. felineus* (60 мужчин и 79 женщин, средний возраст $38,5 \pm 1,1$ года). Критерии включения: пациенты европеоидной расы в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в работе, которым была объективно диагностирована инвазия *O. felineus*.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет и старше 60 лет;
- пациенты с ВИЧ-инфекцией;
- пациенты с онкологическими заболеваниями;
- пациенты с другими хроническими заболеваниями печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.);
- пациенты с туберкулезом;
- пациентки с беременностью;
- пациенты с выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем;
- пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании;
- принадлежность к неевропеоидному этносу.

Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копровоскопии. Дуоденальное зондирование выполнялось после пред-

варительной 3-дневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Выполнялось получение классически трех порций желчи — А, В и С (дуоденальная, пузырная и печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря. Проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций, при необходимости углубленного поиска выполнялась микроскопия осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов. Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось по методу Като (метод толстого мазка под целлофаном).

Всем больным проводили УЗИ органов брюшной полости, эластометрию печени, развернутый и биохимический анализы крови. Биохимическое исследование крови включало определение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и общего билирубина.

Для диагностики фиброза печени выполнялась эластометрия печени у всех 139 пациентов с описторхозом на ультразвуковых системах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия).

Выделяли степени фиброза по шкале METAVIR [15] в зависимости от показателей эластичности печени:

- F0 — фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа);
- F1 — портальный и перипортальный фиброз без септ ($5,9–7,2$ кПа);
- F2 — портальный и перипортальный фиброз с единичными септами ($7,3–9,5$ кПа);
- F3 — портальный и перипортальный фиброз с множественными септами (мостовидными), с порто-портальными и портоцентрально-портальными септами ($9,6–12,5$ кПа);
- F4 — цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование генетического полиморфизма медиаторов воспаления цитокинов крови было проведено у всех пациентов. Материалом исследования являлась венозная кровь, которая забиралась в вакутейнерные пробирки с ЭДТА.

Для выделения ДНК из крови был использован набор реагентов D1Atom DNAPrep (Изоген, Россия). Концентрацию полученных в ходе экстракции молекул ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Количественную оценку ДНК проводили с помощью коммерческого набора Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Значения концентраций образцов ДНК детектировали в пределах 8–12 мкг/мл. Данные значения концентраций образцов ДНК, полученных в ходе экстракции, достаточны для дальнейшего генотипирования.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов IL28b (rs12979860), IL6 (rs1800795), TNFA (rs1800630) и IFNG (rs2069705) осуществляли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan) по протоколу производителя (ДНК-синтез, Россия) на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия).

Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 6 от 15.11.2021). Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследовании в соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией о проведении научных исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft).

Для определения достоверности различий показателей применяли вычисление отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарная частота фиброза печени F1, F2 и F3 степени составила 28% у больных с инвазией *O. felineus*. В исследуемой группе не было зафиксировано лиц с циррозом печени. По данным УЗИ желчный пузырь был удален у 4,3% лиц, признаки холецистита регистрировались у 4,3% пациентов, билиарный сладж — у 28,8%, полипы в желчном пузыре — у 13,7%, эхо-признаки кист печени — у 5,8%, эхо-признаки доброкачественных опухолей (преимущественно гемангиомы) печени — у 6,5%.

Нами не было обнаружено различий в частоте изменений клинико-биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, количество лейкоцитов, доля эозинофилов) крови, данных УЗИ органов брюшной и частоты фиброза печени F1-2-3 в зависимости от генетического полиморфизма rs12979860 IL28b у больных с инвазией *O. felineus*. Аналогичная ситуация наблюдалась при исследовании полиморфизма rs1800795 IL6. Нами выявлена тенденция к ассоциации повышенной АЛТ (16,3% против 3,0%; $p = 0,13$) и более частой регистрации эхо-признаков кист

печени (12,2% против 0,0%; $p = 0,1$) у гомозигот GG в сравнении с гомозиготами CC полиморфизма rs1800795 IL6.

При анализе полиморфизма rs1800630 TNFA у больных описторхозом установлено превалирование гомозигот по аллелю C (73,4%) и малое количество гомозигот по аллелю A (4,3%). Изменения лабораторных показателей крови не были ассоциированы с тем или иным генотипом по полиморфизму rs1800630 TNFA. При объединении гетерозигот CA и гомозигот AA rs1800630 TNFA в одну группу обнаружена тенденция к ассоциации повышения билирубина в крови у гомозигот CC в сравнении с группой CA + AA (табл. 1). У гетерозигот CA rs1800630 TNFA частота фиброза печени составила 45,2%, а у гомозигот CC — 21,6% ($p = 0,02$). У гомозигот AA rs1800630 TNFA также определялась более высокая частота фиброза печени в сравнении с гомозиготами CC rs1800630 TNFA, но из-за малого размера группы различия не были достоверными (50,0% против 21,6%; $p = 0,27$). При объединении гетерозигот CA и гомозигот AA rs1800630 TNFA в одну группу различия по частоте фиброза печени с группой гомозигот CC rs1800630 TNFA были более выраженными. В отличие от фиброза печени, наличие полипов в желчном пузыре у больных описторхозом было ассоциировано с генотипом CC в сравнении с объединенной группой генотипов CA и AA rs1800630 TNFA (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови в зависимости от полиморфизма TNFA (rs1800630)

Rate of changes in clinical biochemical blood values as a function of TNFA polymorphism (rs1800630)

Показатель	Генотип				ОШ	95% ДИ	p
	CC (n = 102)		CA + AA (n = 37)				
	абс.	%	абс.	%			
Повышение уровня АЛТ	11	10,8	4	10,8	1,00	0,30–3,35	0,76
Повышение уровня АСТ	6	5,9	4	10,8	0,52	0,14–1,94	0,53
Повышение уровня ЩФ	7	6,9	2	5,4	1,29	0,26–6,51	> 0,9
Повышение уровня ГГТП	10	9,8	4	10,8	0,90	0,26–3,06	0,89
Повышение уровня общего билирубина	24	23,5	4	10,8	2,54	0,82–7,89	0,16
Повышение уровня лейкоцитов	4	3,9	4	10,8	0,34	0,08–1,42	0,26
Повышение уровня эозинофилов	14	13,7	2	5,4	2,78	0,60–12,89	0,29

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.
 Note. Here and in Tables 2–4, statistical significance is calculated using the odd ratio.

Таблица 2 / Table 2

Частота данных УЗИ и эластометрии печени в зависимости от полиморфизма TNFA (rs1800630)

Rate of ultrasound findings and liver elastometry results as a function of TNFA polymorphism (rs1800630)

Показатель	Генотип				ОШ	95% ДИ	p
	CC (n = 102)		CA + AA (n = 37)				
	абс.	%	абс.	%			
Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR	22	21,6	17	45,9	0,32	0,15–0,72	0,009
Холецистэктомия	4	3,9	2	5,4	0,71	0,13–4,07	> 0,9
Признаки холецистита	6	5,9	0	0,0	5,05	0,28–91,91	0,3
Билиарный сладж в желчном пузыре	31	30,4	9	24,3	1,36	0,57–3,21	0,63
Полипы в желчном пузыре	18	17,6	1	2,7	7,71	0,99–59,99	0,047
Эхо-признаки кист печени	5	4,9	3	8,1	0,58	0,13–2,58	0,76
Эхо-признаки доброкачественных опухолей печени	6	5,9	3	8,1	0,71	0,17–2,99	> 0,9

У носителей гомозиготного варианта СС в сравнении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG чаще регистрировались повышение ЩФ и увеличение доли эозинофилов (табл. 3). Фиброз печени был ассоциирован с гетерозиготами ТС в срав-

нении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG. Наблюдалась тенденция к превалированию лиц с билиарным сладжем в группе больных, имеющих гомозиготный генотип СС, в сравнении с гомозиготами ТТ rs2069705 IFNG (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови в зависимости от полиморфизма IFNG (rs2069705)

Rate of changes in clinical biochemical blood values as a function of IFNG polymorphism (rs2069705)

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Повышение уровня АЛТ	6	12,0	6	9,2	3	12,5	1,34; 0,41–4,44; = 0,86	0,95; 0,22–4,19; = 0,75	0,71; 0,16–3,10; > 0,9
Повышение уровня АСТ	3	6,0	5	7,7	2	8,3	0,77; 0,17–3,37; > 0,9	0,70; 0,11–4,51; > 0,9	0,92; 0,17–5,07; = 0,73
Повышение уровня ЩФ	0	0,0	5	7,7	4	16,7	0,11; 0,01–2,02; = 0,12	0,05; 0,00–0,88; = 0,02	0,42; 0,10–1,70; = 0,4
Повышение уровня ГГТП	3	6,0	8	12,3	3	12,5	0,45; 0,11–1,81; = 0,41	0,45; 0,08–2,40; = 0,61	0,98; 0,24–4,06; = 0,74
Повышение уровня общего билирубина	13	26,0	9	13,8	6	25,0	2,19; 0,85–5,63; = 0,16	1,05; 0,34–3,23; = 0,85	0,48; 0,15–1,54; = 0,35
Повышение уровня лейкоцитов	2	4,0	4	6,1	2	8,3	0,64; 0,11–3,62; > 0,9	0,46; 0,06–3,47; = 0,82	0,72; 0,12–4,22; > 0,9
Повышение уровня эозинофилов	2	4,0	8	12,3	6	25,0	0,30; 0,06–1,47; = 0,22	0,13; 0,02–0,68; = 0,02	0,42; 0,13–1,38; = 0,26

Таблица 4 / Table 4

Частота данных УЗИ и эластометрии печени в зависимости от полиморфизма IFNG (rs2069705)

Rate of ultrasound findings and liver elastometry results as a function of IFNG polymorphism (rs2069705)

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR	7	14,0	26	40,0	6	25,0	0,24; 0,10–0,63; = 0,004	0,49; 0,14–1,66; = 0,4	2,00; 0,70–5,71; = 0,29
Холецистэктомия	1	2,0	4	6,2	1	4,2	0,31; 0,03–2,88; = 0,53	0,47; 0,03–7,84; = 0,82	1,51; 0,16–14,21; = 0,87
Признаки холецистита	4	8,0	1	1,5	1	4,2	5,57; 0,60–51,44; = 0,22	2,00; 0,21–18,93; = 0,9	0,36; 0,02–5,98; > 0,9
Билиарный сладж в желчном пузыре	9	18,0	21	32,3	10	41,7	0,46; 0,19–1,12; = 0,13	0,31; 0,10–0,91; = 0,06	0,67; 0,25–1,75; = 0,57
Полипы в желчном пузыре	7	14,0	9	13,8	3	12,5	1,01; 0,35–2,94; = 0,8	1,14; 0,27–4,86; = 0,85	1,13; 0,28–4,56; = 0,85

Показатель	Генотип						ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₂	ОШ; 95% ДИ; P ₁₋₃	ОШ; 95% ДИ; P ₂₋₃
	1 — ТТ (n = 50)		2 — ТС (n = 65)		3 — СС (n = 24)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Эхо-признаки кист печени	1	2,0	4	6,2	3	12,5	0,31; 0,03–2,88; = 0,53	0,14; 0,01–1,45; = 0,19	0,46; 0,09–2,22; = 0,59
Эхо-признаки доброкачественных опухолей печени	5	10,0	3	4,6	1	4,2	2,30; 0,52–10,11; = 0,45	2,56; 0,28–23,18; = 0,69	1,11; 0,11–11,25; = 0,63

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокины секретируются клетками иммунной системы, являясь частью межклеточных взаимодействий и механизма иммунного ответа. Принято считать, что полиморфизм генов цитокинов активно влияет на патогенез заболеваний печени [13]. Полиморфизм IL28b идентифицирован полногеномными исследованиями с ответом на противовирусную терапию HCV [8]. Метаанализ 10 исследований, включавший 4941 пациента, показал, что полиморфизм IL28b ассоциирован с риском гепатоцеллюлярной карциномы у больных гепатитом В [16]. ФНО-α является ключевым звеном, регулирующим в печени апоптоз и некроптоз, воспаление, пролиферацию, регенерацию, аутоиммунные процессы и прогрессирование в гепатоцеллюлярную карциному [9]. ИФН-γ — воспалительный цитокин, обладающий противовирусной и иммуномодулирующей активностью, который секретируется активированными Т- и НК-клетками. Действие ИФН-γ в печени заключается в регулировании апоптоза и цикла развития гепатоцитов. ИФН-γ играет значительную роль в возникновении гепатита и фиброза печени [12]. ИЛ-6 — плейотропный цитокин. Его активность коррелирует со стадией и прогрессированием заболеваний печени (гепатита, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы). ИЛ-6 играет важную роль в соблюдении баланса про- и противовоспалительных механизмов патологии [11].

Имеются всего 3 исследования из Таиланда по изучению полиморфизмов цитокинов при описторхозе и их влияние на развитие холангиокарциномы. P. Prayong и соавт. обследовали 79 больных с холангиокарциномой, ассоциированной с описторхозом, и 80 здоровых пациентов. В итоге была обнаружена ассоциация аллеля А полиморфизма гена рецептора к ИЛ-6 (rs2228145 IL6R) с риском развития холангиокарци-

номы [17]. A. Surapaitoon и соавт. обследовали 510 тайских пациентов с инвазией *O. viverrini*. Авторы определили взаимосвязь полиморфизмов генов IL6, IFNG и TNFA с холангиокарциномой. Полиморфизм IFNG (rs2430561) был ассоциирован с перидуктальным фиброзом [18]. S. Promthet и соавт. выполнили исследование у 219 пациентов в Таиланде с холангиокарциномой, ассоциированной с *O. viverrini*, и не обнаружили связи полиморфизма TNFA (rs1800629) с ее развитием [19]. В доступной литературе мы не нашли исследований генетических аспектов возникновения фиброза печени у больных с инвазией *O. felineus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы впервые обнаружили у больных с инвазией *O. felineus* взаимосвязь полиморфизмов генов воспалительных цитокинов с риском развития фиброза печени и некоторыми другими лабораторно-инструментальными проявлениями патологии. Фиброз печени был ассоциирован с наличием минорного аллеля А полиморфизма rs1800630 TNFA и гетерозиготным генотипом ТС по полиморфизму rs2069705 IFNG. У пациентов с описторхозом полипы в желчном пузыре чаще встречались у лиц с гомозиготным генотипом СС полиморфизма rs1800630 TNFA, а повышение уровня ЩФ и увеличение доли эозинофилов в крови превалировало у пациентов с гомозиготным генотипом СС полиморфизма rs2069705 IFNG. С нашей точки зрения, больные с описторхозом, имеющие полиморфизмы rs1800630 TNFA и rs2069705 IFNG, должны выделяться при диспансерном наблюдении в качестве группы риска для профилактики развития осложнений паразитарной инвазии, к которым относятся цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Смольникова М.В. — проведение генетических исследований, корректировка текста статьи; Васютин А.В. — математическая обработка материала, подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Горчилова Е.Г., Ольховская М.Ю., Прокопьева Н.О. — клиническое обследование пациентов; Каспаров Э.В. — организация и методическое управление генетическими исследованиями; Тонких Ю.Л. — методическое руководство клиническим обследованием пациентов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tsukanov, V.V. — development of research design, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Smolnikova, M.V. — carrying out genetic research, correcting the text of the article; Vasyutin, A.V. — mathematical processing of the material, preparation of a literature review, participation in the writing of the article; Gorchilova, E.G., Olkhovskaya, M.Yu., Prokopyeva, N.O. — clinical examination of patients; Kasparov, E.V. — organization and methodological management of genetic research; Tonkikh, Yu.L. — methodological guidance for clinical examination of patients.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru

Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 6503-5093. <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>. E-mail: smarinov@yandex.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Горчилова Екатерина Германовна / Gorchilova, E.G. — аспирант ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; врач гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 6586-1065. E-mail: yourself.15@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович / Kasparov, E.V. — д. м. н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», заместитель директора ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» по научной работе. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 8848-3659. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: org@imprn.ru

Ольховская Марина Юрьевна / Olkhovskaya, M.Yu. — заведующая гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: olkhovskaia@yandex.ru

Прокопьева Надежда Олеговна / Prokopyeva, N.O. — врач терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: prolove89@gmail.com

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tiulia@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):21–25. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The burden of hepatic cirrhosis in the modern world. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
2. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2005;77(2):15–18. Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2005;77(2):15–18. (in Russian).
3. Peters L., Burkert S., Grüner B. Parasites of the liver — epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J. Hepatol*. 2021;75(1):202–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
4. Xia J., Jiang S.C., Peng H.J. Association between liver fluke infection and hepatobiliary pathological changes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132673. DOI: 10.1371/journal.pone.0132673
5. Wiwanitkit V. Expected rate of liver fluke-related cholangiocarcinoma in endemic area of liver fluke with antiparasitic drug distribution program for disease control in Thailand. *J. Cancer Res. Ther*. 2022;18(4):927–930. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_783_19
6. Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А. и др. Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* с кожным синдромом. Инфекция и иммунитет. 2021;11(3):570–576. Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A. et al. Metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with *Opisthorchis felineus* invasion and skin syndrome. *Infektsiya i immunitet*. 2021;11(3):570–576. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-MAO-1415
7. Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А. и др. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1271–1277. Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A. et al. Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(11):1271–1277. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165
8. Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S. et al. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014;39(10):1059–1070. DOI: 10.1111/apt.12717
9. Tiegs G., Horst A.K. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. *Semin. Immunopathol*. 2022;44(4):445–459. DOI: 10.1007/s00281-022-00910-2
10. He J., Pei X., Xu W. et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail*. 2011;33(9):915–922. DOI: 10.3109/0886022X.2011.605537
11. Horras C.J., Lamb C.L., Mitchell K.A. Regulation of hepatocyte fate by interferon- γ . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(1):35–43. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.01.001
12. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D. et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(16):2449–2455. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2449
13. Fallahi P., Ferri C., Ferrari S.M. et al. Cytokines and HCV-related disorders. *Clin. Dev. Immunol*. 2012;2012:468107. DOI: 10.1155/2012/468107
14. Kalathil S.G., Thanavala Y. Natural killer cells and T cells in hepatocellular carcinoma and viral hepatitis: current status and perspectives for future immunotherapeutic approaches. *Cells*. 2021;10(6):1332. DOI: 10.3390/cells10061332
15. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups*. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8
16. Zhang Y., Zhu S.L., Chen J., Li L.Q. Meta-analysis of associations of interleukin-28B polymorphisms rs8099917 and rs12979860 with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:3249–3257. DOI: 10.2147/OTT.S104904
17. Prayong P., Mairiang E., Pairojkul C. et al. An interleukin-6 receptor polymorphism is associated with opisthorchiasis-linked cholangiocarcinoma risk in Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014;15(13):5443–5447. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.13.5443
18. Surapaitoon A., Suttiprapa S., Mairiang E. et al. Subsets of inflammatory cytokine gene polymorphisms are associated with risk of carcinogenic liver fluke opisthorchis viverrini-associated advanced periductal fibrosis and cholangiocarcinoma. *Korean J. Parasitol*. 2017;55(3):295–304. DOI: 10.3347/kjp.2017.55.3.295
19. Promthet S., Songserm N., Woradet S. et al. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):846. DOI: 10.1186/s12885-018-4751-5 

Поступила / Received: 21.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.01.2023