

# Частота полиморфных вариантов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) в зависимости от выраженности клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus*

Н.Е. Веселова, В.В. Цуканов<sup>✉</sup>, gastro@imprn.ru, М.В. Смольникова, А.В. Васютин, А.Г. Милейко, Ю.Л. Тонких

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

## Резюме

**Введение.** Изучению роли цитокинов в клеточном взаимодействии при заболеваниях печени в настоящее время придается большое значение, но работы в этой области у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) до сих пор являются единичными.

**Цель.** Изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) у пациентов с инвазией *O. felineus*.

**Материалы и методы.** Всего было обследовано 362 пациента с инвазией *O. felineus* (170 мужчин и 192 женщины, средний возраст  $42,1 \pm 0,7$  года) и 124 лица контрольной группы (65 мужчин и 59 женщин, средний возраст  $48,3 \pm 1,1$  года). Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копроовоскопии. Всем пациентам проводился развернутый и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени с оценкой фиброза печени по шкале METAVIR. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) осуществляли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** У пациентов с инвазией *O. felineus* фиброз печени был ассоциирован с гетерозиготным генотипом TC по полиморфизму rs2069705 *IFNG*. Повышение уровня щелочной фосфатазы и увеличение доли эозинофилов в крови превалировало у пациентов с гомозиготным генотипом CC полиморфизма rs2069705 *IFNG*. Мы не обнаружили связи полиморфизма rs12979860 гена *IL28b* с клинико-лабораторными проявлениями инвазии *O. felineus*.

**Выводы.** С нашей точки зрения, пациенты с описторхозом, имеющие полиморфизм rs2069705 гена *IFNG*, должны выделяться при диспансерном наблюдении в качестве группы риска для профилактики развития осложнений паразитарной инвазии, к которым относятся фиброз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

**Ключевые слова:** описторхоз, однонуклеотидный полиморфизм, цитокины, интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-28 $\beta$ , фиброз печени

**Для цитирования:** Веселова НЕ, Цуканов ВВ, Смольникова МВ, Васютин АВ, Милейко АГ, Тонких ЮЛ. Частота полиморфных вариантов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) в зависимости от выраженности клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus*. *Медицинский совет*. 2026;20(8):217–223. <https://doi.org/10.21518/ms2026-174>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Frequency of polymorphic variants of the *IFNG* (rs2069705) and *IL28b* (rs12979860) genes depending on the severity of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion

Natalia E. Veselova, Vladislav V. Tsukanov<sup>✉</sup>, gastro@imprn.ru, Marina V. Smolnikova, Alexander V. Vasyutin, Alexandra G. Mileyko, Julia L. Tonkikh

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

**Introduction.** The study of the role of cytokines in cellular interactions in liver diseases is currently given great importance. However, studies in this area in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion are still limited.

**Aim.** To study the relationship between laboratory and instrumental manifestations of pathology with polymorphisms of the genes *IFNG* (rs2069705) and *IL28b* (rs12979860) in patients with *O. felineus* invasion.

**Materials and methods.** A total of 360 patients with *O. felineus* invasion (170 men and 192 women, mean age  $42.1 \pm 0.7$  years) and 124 control group individuals (65 men and 59 women, mean age  $48.3 \pm 1.1$  years) were examined. *O. felineus* invasion was diagnosed using duodenal bile microscopy and coproovoscopy. All patients underwent complete blood count, biochemical blood test, abdominal ultrasound, and liver elastometry with liver fibrosis assessment using the METAVIR scale. Genotyping of single

nucleotide polymorphisms of the genes *IFNG* (rs2069705) and *IL28b* (rs12979860) was performed using real-time PCR.

**Results.** In patients with *O. felineus* invasion, liver fibrosis was associated with the heterozygous TC genotype for the rs2069705 *IFNG* polymorphism. Elevated alkaline phosphatase levels and an increased proportion of blood eosinophils were more prevalent in patients with the homozygous CC genotype of the rs2069705 *IFNG* polymorphism. We found no association between the rs12979860 *IL28b* polymorphism and manifestations of *O. felineus* invasion.

**Conclusion.** From our point of view, patients with opisthorchiasis who have the rs2069705 *IFNG* polymorphism should be identified during dispensary observation as a risk group to prevent the development of complications of parasitic invasion, which include liver fibrosis and hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** opisthorchiasis, single nucleotide polymorphism, cytokines, interferon- $\gamma$ , interleukin-28 $\beta$ , liver fibrosis

**For citation:** Veselova NE, Tsukanov VV, Smolnikova MV, Vasyutin AV, Mileyko AG, Tonkikh JuL. Frequency of polymorphic variants of the *IFNG* (rs2069705) and *IL28b* (rs12979860) genes depending on the severity of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(8):217–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-174>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Паразиты печени являются глобальной проблемой здравоохранения [1]. Этот подход поддерживается Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в фундаментальном обзоре, посвященном паразитам печени и опубликованном в *Journal of Hepatology* в 2021 г. [2]. Инфицирование различными видами трематод оказывает значительное влияние на состояние здоровья населения Юго-Восточной Азии [3] и Сибири [4].

Вопросам изучения иммунного реагирования при описторхозе уделяется определенное внимание. В наших предыдущих работах мы обнаружили снижение функциональной активности нейтрофилов крови у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) [5, 6]. Вместе с тем мы показали, что повышение функциональной активности эозинофилов крови было ассоциировано с тяжестью клинических проявлений паразитоза [7]. Эти данные позволили предположить, что выраженный клинический полиморфизм описторхоза [8, 9] является сложным процессом, и следует обратить внимание на вероятную роль генетических детерминант патологии. С нашей точки зрения, ключевым аспектом изучения клинического полиморфизма описторхоза является исследование фиброза печени [10].

Известно, что цитокины могут играть критическую роль в прогрессировании фиброза печени за счет активации звездчатых клеток и регулирования механизмов иммунного реагирования, которые имеют важное значение в инициации воспаления [11]. Определению роли цитокинов в клеточном взаимодействии при заболеваниях печени в настоящее время придается большое значение [12]. Активно изучается действие различных типов интерферонов в модулировании биологических эффектов при заболеваниях печени [13, 14]. Несомненно, весьма перспективно исследование генетических аспектов прогрессирования фиброза печени, но работы в этой области у пациентов с инвазией *O. felineus* до сих пор являются единичными [15, 16].

**Цель** исследования – изучить взаимосвязь лабораторно-инструментальных проявлений патологии с полиморфизмами генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) у больных с инвазией *O. felineus*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели одномоментное поперечное исследование на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Определение частоты полиморфных вариантов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) молекулярно-генетическим методом в зависимости от выраженности клинических проявлений описторхоза было выполнено у 362 европеоидов с описторхозом (170 мужчин и 192 женщины, средний возраст  $42,1 \pm 0,7$  года) и у 124 лиц контрольной группы (65 мужчин и 59 женщин, средний возраст  $48,3 \pm 1,1$  года) в возрасте от 18 до 60 лет.

В контрольную группу включали практически здоровых лиц с исключенными во время профилактического осмотра выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем, отсутствием жалоб на состояние здоровья, имевших нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, с отсутствием в крови маркеров вирусного гепатита В и С, отрицательными результатами на исследование паразитарных инвазий (анализ кала на яйца гельминтов, ИФА на антитела к паразитам) и отрицавшими в анамнезе злоупотребление алкоголем.

**Критериями исключения** из исследования были: 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет; 2) пациенты с ВИЧ-инфекцией; 3) пациенты с онкологическими заболеваниями; 4) пациенты с другими хроническими заболеваниями печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); 5) пациенты с туберкулезом; 6) пациентки с беременностью; 7) пациенты с выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем; 8) принадлежащие к неевропеоидному этносу; 9) пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копро-скопии. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной 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 (ЖП). Для стимулирования двигательной активности ЖП применяли 30 мл 30%-ного раствора сернистой магнезии. Исследование продолжалось в течение всего времени истечения пузырной порции и еще 15–20 мин после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся объем, цвет, выполнялось ее макроскопическое описание, в последующем проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций. Наиболее информативными считались порции «В» и «С». Также при углубленном поиске 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. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эластометрия печени, развернутый и биохимический анализ крови. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и общего билирубина стандартными биохимическими методиками.

Степень фиброза печени у пациентов оценивали методом эластометрии с применением ультразвуковой системы Aixplorer (Франция), которая использует для получения изображения сдвиговые волны (Shear Wave Imaging). Расчет модуля эластичности (жесткости печени) осуществлялся по формуле:

$$E = 3\rho Vs^2,$$

где  $E$  – модуль эластичности в кПа,  $\rho$  – плотность в кг/м<sup>3</sup> и  $Vs$  – скорость распространения сдвиговой волны в м/с.

Жесткость печени или значения  $Vs$  постепенно увеличивается с прогрессированием фиброза печени и считается эффективным показателем для постановки диагноза фиброза печени, и цирроза печени в частности. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [17]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени:  $\leq 5,8$  кПа – F0 (фиброз отсутствует); 5,9–7,2 кПа – F1 (соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ); 7,3–9,5 кПа – F2 (соответствует портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами); 9,6–12,5 кПа – F3 (соответствует портальному и перипортальному фиброзу с множественными септами);  $\geq 12,6$  кПа – F4 цирроз печени).

Исследование полиморфизмов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) было проведено у всех 362 больных описторхозом и 124 лиц контрольной группы. Материалом исследования являлась венозная кровь, которая забиралась после 12-часового голодания в вакутейнерные

пробирки с двукалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты. ДНК выделялась сорбентным методом из крови при помощи коммерческого набора D1Atom DNAprep (Изоген, Россия). Для определения концентрации полученных образцов ДНК использовался спектрофотометр NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Замеры осуществлялись с микрообъемами в капле (1 мкл). Средняя концентрация ДНК в полученных образцах составила 109,71 мкг/мл, что было достаточно для дальнейшего генотипирования. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов TaqMan (ДНК-синтез, Россия).

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской декларацией о проведении научных исследований, все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel, 2007 (Microsoft) и программы Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc.). Определение достоверности различий показателей проводилось с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для ОШ. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости был установлен на уровне 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы исследовали частоту однонуклеотидных полиморфизмов генов *IFNG* (rs2069705) и *IL28b* (rs12979860) у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. У пациентов с инвазией *O. felinus* доля гомозигот ТТ и частота аллеля Т полиморфизма rs2069705 гена *IFNG* была выше, чем у здоровых лиц (табл. 1). Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs12979860 гена *IL28b* не имела отличий у больных описторхозом и здоровых пациентов (табл. 2).

Мы проанализировали частоту изучаемых полиморфизмов генов у больных описторхозом в зависимости от выраженности клинико-лабораторных проявлений описторхоза, изменений на УЗИ и фиброза печени.

Суммарная частота фиброза печени F1, F2 и F3 по METAVIR составила 28,5% у больных описторхозом. В исследуемой группе не было зафиксировано лиц с циррозом печени (фиброз F4 по METAVIR). Среди пациентов с описторхозом частота повышенной АЛТ составила 10,5%, повышенной АСТ – 7,2%, повышенной ЩФ – 11,9%, повышенной ГГТП – 9,9%, повышенного общего билирубина – 10,2%, повышенных эозинофилов – 14,1%. По данным УЗИ билиарный сладж визуализировался у 28,7% пациентов, полипы в ЖП наблюдались у 13,5% человек.

У гомозигот СС, а также у гетерозигот СТ в сравнении с гомозиготами ТТ по полиморфизму rs2069705 гена

● **Таблица 1.** Частота полиморфизма rs2069705 гена *IFNG* у пациентов с описторхозом и лиц контрольной группы  
 ● **Table 1.** Frequency of *IFNG* gene rs2069705 polymorphism in patients with opisthorchiasis and control group persons

| Генотип/<br>Аллель | Группа                       |      |                                   |      | ОШ (ДИ);<br>р               |
|--------------------|------------------------------|------|-----------------------------------|------|-----------------------------|
|                    | Контрольная группа (n = 124) |      | Пациенты с описторхозом (n = 362) |      |                             |
|                    | Абс.                         | %    | Абс.                              | %    |                             |
| ТТ                 | 28                           | 22,6 | 125                               | 34,5 | 0,55 (0,34–0,89);<br>= 0,02 |
| ТС                 | 66                           | 53,2 | 170                               | 47,0 | 1,29 (0,85–1,93);<br>= 0,27 |
| СС                 | 30                           | 24,2 | 67                                | 18,5 | 1,41 (0,86–2,29);<br>= 0,22 |
| Аллель Т           | 122                          | 49,2 | 419                               | 57,9 | 0,70 (0,53–0,94);<br>= 0,02 |
| Аллель С           | 126                          | 50,8 | 305                               | 42,1 | 1,42 (1,06–1,89);<br>= 0,02 |

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

*IFNG* чаще регистрировались повышение ЩФ и увеличение доли эозинофилов. При этом эозинофилия достоверно чаще встречалась у гомозигот СС в сравнении с гетерозиготами СТ. Фиброз печени был ассоциирован с гетерозиготами СТ в сравнении с гомозиготами ТТ. В целом фиброз печени встречался чаще у носителей аллеля С (СС + СТ) в сравнении с гомозиготами ТТ (34,6% против 16,8%; ОШ = 2,62, ДИ: 1,53–4,50,  $p < 0,001$ ). Доля лиц с билиарным сладжем и повышенной ГГТП была, соответственно, в 1,6 и 2,1 раза больше в группе гомозигот СС в сравнении с гомозиготами ТТ по полиморфизму rs2069705 гена *IFNG*, но различия не были достоверными (табл. 3).

Нами не было обнаружено достоверных различий в частоте изменений клинико-биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ ЩФ, ГГТП, доля эозинофилов) и инструментальных методов исследования (наличие билиарного сладжа и полипов в ЖП по УЗИ, степень фиброза печени по METAVIR) в зависимости от полиморфизма rs12979860 гена *IL28b* у больных описторхозом (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокины – это молекулы, которые расположены на клеточных мембранах и являются медиаторами воспаления, иммунных процессов, регулируют клеточные функции, такие как клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз. Баланс между про- и противовоспалительными эффектами цитокинов является ведущим регуляторным механизмом организма. Нарушение баланса может приводить к развитию системного повреждения, возникновению опухолей, полиорганной недостаточности и смерти [18].

Полиморфизм *IL28b* (гена интерлейкина-28β) влияет на клиренс вируса гепатита С, ответ на лечение [19, 20]

● **Таблица 2.** Частота полиморфизма rs12979860 гена *IL28b* у пациентов с описторхозом и лиц контрольной группы  
 ● **Table 2.** Frequency of *IL28b* gene rs12979860 polymorphism in patients with opisthorchiasis and control group persons

| Генотип/<br>Аллель | Группа                       |      |                                |      | ОШ (ДИ);<br>р               |
|--------------------|------------------------------|------|--------------------------------|------|-----------------------------|
|                    | Контрольная группа (n = 124) |      | Больные описторхозом (n = 362) |      |                             |
|                    | Абс.                         | %    | Абс.                           | %    |                             |
| СС                 | 57                           | 46,0 | 171                            | 47,2 | 0,95 (0,63–1,43);<br>= 0,89 |
| СТ                 | 53                           | 42,7 | 147                            | 40,6 | 1,09 (0,72–1,65);<br>= 0,76 |
| ТТ                 | 14                           | 11,3 | 44                             | 12,2 | 0,92 (0,49–1,74);<br>> 0,9  |
| Аллель С           | 167                          | 67,3 | 489                            | 67,5 | 0,99 (0,73–1,35);<br>> 0,9  |
| Аллель Т           | 81                           | 32,7 | 235                            | 32,5 | 1,01 (0,74–1,37);<br>> 0,9  |

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

и вероятность выраженного фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [21, 22].

В последние годы отмечается большой интерес к изучению роли интерферона-γ (IFNγ) для регулирования иммунных процессов и возникновения заболеваний. Отмечается, что IFNγ является иммунорегуляторным цитокином, обладающим способностью как увеличивать, так и снижать иммунный ответ [23, 24]. IFNγ играет ключевую роль в регулировании клеточных защитных механизмов в противоопухолевом иммунитете за счет активации макрофагов и натуральных киллеров. Вместе с тем активация IFNγ может детерминировать альтернативный сплайсинг, который играет решающую роль в иммунологии рака, генерируя опухолевые неоэпитопы за счет создания неконтролируемых изоформ белков [25]. В современной работе был изучен полиморфизм гена *IFNG* у 160 больных хроническим вирусным гепатитом С и 160 здоровых пациентов. Авторы обнаружили, что генотип ТС полиморфизма гена рецептора IFNγ ассоциирован с наличием патологии, а генотип ТТ чаще встречался у здоровых лиц [26]. Только в одном исследовании из Таиланда A. Surapaitoon et al. обследовали 510 тайских пациентов с инвазией *O. viverrini* и определили, что полиморфизм гена *IFNG* (rs2430561) ассоциирован с перидуктальным фиброзом и холангиокарциномой [15]. В доступной литературе мы не обнаружили исследований полиморфизмов генов цитокинов с клиническими проявлениями инвазии *O. felinus*.

## ВЫВОДЫ

У пациентов с инвазией *O. felinus* фиброз печени был ассоциирован с гетерозиготным генотипом ТС по полиморфизму rs2069705 *IFNG*. Повышение уровня ЩФ и увеличение доли эозинофилов в крови превалировало

● **Таблица 3.** Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови и данных инструментальных исследований у пациентов с описторхозом в зависимости от полиморфизма rs2069705 гена *IFNG*

● **Table 3.** Frequency of changes in clinical and biochemical parameters in the blood and instrumental research data in patients with opisthorchiasis depending on the *IFNG* gene rs2069705 polymorphism

| Показатели                      | Генотипы        |      |                 |      |                |      | ОШ (ДИ);<br>P <sub>1-2</sub> | ОШ (ДИ);<br>P <sub>1-3</sub> | ОШ (ДИ);<br>P <sub>2-3</sub> |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|----------------|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                 | 1. ТТ (n = 125) |      | 2. СТ (n = 170) |      | 3. СС (n = 67) |      |                              |                              |                              |
|                                 | Абс.            | %    | Абс.            | %    | Абс.           | %    |                              |                              |                              |
| Повышение АЛТ                   | 14              | 11,2 | 16              | 9,4  | 8              | 11,9 | 1,21 (0,57–2,59);<br>= 0,76  | 0,93 (0,37–2,34);<br>> 0,9   | 0,77 (0,31–1,88);<br>= 0,73  |
| Повышение АСТ                   | 8               | 6,4  | 13              | 7,6  | 5              | 7,5  | 0,83 (0,33–2,06);<br>= 0,86  | 0,85 (0,27–2,70);<br>> 0,9   | 1,03 (0,35–3,00);<br>= 0,82  |
| Повышение ЩФ                    | 6               | 4,8  | 22              | 12,9 | 15             | 22,4 | 0,34 (0,13–0,86);<br>= 0,03  | 0,17 (0,06–0,48);<br>< 0,001 | 0,52 (0,25–1,07);<br>= 0,11  |
| Повышение ГГТП                  | 8               | 6,4  | 19              | 11,2 | 9              | 13,4 | 0,54 (0,23–1,28);<br>= 0,23  | 0,44 (0,16–1,20);<br>= 0,17  | 0,81 (0,35–1,90);<br>= 0,79  |
| Повышение общего билирубина     | 14              | 11,2 | 15              | 8,8  | 8              | 11,9 | 1,30 (0,60–2,81);<br>= 0,63  | 0,93 (0,37–2,34);<br>> 0,9   | 0,71 (0,29–1,77);<br>= 0,63  |
| Повышение эозинофилов           | 8               | 6,4  | 25              | 14,7 | 18             | 26,9 | 0,40 (0,17–0,91);<br>= 0,04  | 0,19 (0,08–0,46);<br>< 0,001 | 0,47 (0,24–0,93);<br>= 0,046 |
| Билиарный сладж в ЖП            | 28              | 22,4 | 52              | 30,6 | 24             | 35,8 | 0,66 (0,38–1,12);<br>= 0,15  | 0,52 (0,27–0,99);<br>= 0,07  | 0,79 (0,43–1,43);<br>= 0,53  |
| Полипы в ЖП                     | 18              | 14,4 | 23              | 13,5 | 8              | 11,9 | 1,08 (0,55–2,09);<br>> 0,9   | 1,24 (0,51–3,03);<br>= 0,8   | 1,15 (0,49–2,73);<br>> 0,9   |
| Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR | 21              | 16,8 | 65              | 38,2 | 17             | 25,4 | 0,33 (0,19–0,57);<br>< 0,001 | 0,59 (0,29–1,22);<br>= 0,22  | 1,82 (0,97–3,42);<br>= 0,08  |

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

● **Таблица 4.** Частота изменений клинико-биохимических показателей в крови и данных инструментальных исследований у пациентов с описторхозом в зависимости от полиморфизма rs12979860 гена *IL28b*

● **Table 4.** Frequency of changes in clinical and biochemical parameters in the blood and instrumental research data in patients with opisthorchiasis depending on the *IL28b* gene rs12979860 polymorphism

| Показатели                      | Генотипы        |      |                 |      |                |      | ОШ (ДИ);<br>P <sub>1-2</sub> | ОШ (ДИ);<br>P <sub>1-3</sub> | ОШ (ДИ);<br>P <sub>2-3</sub> |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|----------------|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                 | 1. СС (n = 171) |      | 2. СТ (n = 147) |      | 3. ТТ (n = 44) |      |                              |                              |                              |
|                                 | Абс.            | %    | Абс.            | %    | Абс.           | %    |                              |                              |                              |
| Повышение АЛТ                   | 19              | 11,1 | 15              | 10,2 | 4              | 9,1  | 1,10 (0,54–2,25);<br>> 0,9   | 1,25 (0,40–3,88);<br>> 0,9   | 1,14 (0,36–3,62);<br>> 0,9   |
| Повышение АСТ                   | 12              | 7,0  | 11              | 7,5  | 3              | 6,8  | 0,93 (0,40–2,18);<br>> 0,9   | 1,03 (0,28–3,83);<br>= 0,78  | 1,11 (0,29–4,15);<br>= 0,86  |
| Повышение ЩФ                    | 24              | 14,0 | 17              | 11,6 | 2              | 4,5  | 1,25 (0,64–2,43);<br>= 0,63  | 3,43 (0,78–15,10);<br>= 0,14 | 2,75 (0,61–12,38);<br>= 0,28 |
| Повышение ГГТП                  | 18              | 10,5 | 14              | 9,5  | 4              | 9,1  | 1,12 (0,54–2,33);<br>> 0,9   | 1,18 (0,38–3,67);<br>> 0,9   | 1,05 (0,33–3,38);<br>= 0,84  |
| Повышение общего билирубина     | 18              | 10,5 | 15              | 10,2 | 4              | 9,1  | 1,04 (0,50–2,13);<br>> 0,9   | 1,18 (0,38–3,67);<br>> 0,9   | 1,14 (0,36–3,62);<br>> 0,9   |
| Повышение эозинофилов           | 22              | 12,9 | 21              | 14,3 | 8              | 18,2 | 0,89 (0,47–1,69);<br>= 0,84  | 0,66 (0,27–1,61);<br>= 0,51  | 0,75 (0,31–1,83);<br>= 0,69  |
| Билиарный сладж в ЖП            | 42              | 24,6 | 46              | 31,3 | 16             | 36,4 | 0,71 (0,44–1,17);<br>= 0,23  | 0,57 (0,28–1,15);<br>= 0,17  | 0,80 (0,39–1,62);<br>= 0,66  |
| Полипы в ЖП                     | 29              | 17,0 | 17              | 11,6 | 3              | 6,8  | 1,56 (0,82–2,97);<br>= 0,23  | 2,79 (0,81–9,63);<br>= 0,15  | 1,79 (0,50–6,41);<br>= 0,53  |
| Фиброз печени F1-2-3 по METAVIR | 46              | 26,9 | 42              | 28,6 | 15             | 34,1 | 0,92 (0,56–1,51);<br>= 0,84  | 0,71 (0,35–1,45);<br>= 0,45  | 0,77 (0,38–1,59);<br>= 0,61  |

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

у пациентов с гомозиготным генотипом СС полиморфизма rs2069705 *IFNG*. С нашей точки зрения, больные с описторхозом, имеющие полиморфизм rs2069705 гена *IFNG*, должны выделяться при диспансерном наблюдении в качестве группы риска для профилактики развития осложненной паразитарной инвазии, к которым относятся фиброз печени

и гепатоцеллюлярная карцинома. Мы не обнаружили связи полиморфизма rs12979860 гена *IL28b* с клинико-лабораторными проявлениями инвазии *O. felineus*.

Поступила / Received 30.03.2026  
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2026  
Принята в печать / Accepted 20.04.2026

## Список литературы / References

1. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Parasites of the liver: A global problem? *World J Gastroenterol*. 2024;30(30):3554–3559. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i30.3554>.
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.015>.
3. Busabong W, Woradet S, Songserm N. Impact of self-efficacy-based health education programs on behavior modification for *Opisthorchis viverrini* and cholangiocarcinoma prevention in Thailand: A systematic review and meta-analysis. *Parasites Hosts Dis*. 2025;63(1):1–11. <https://doi.org/10.3347/PHD.24074>.
4. Fedorova OS, Fedotova MM, Sokolova TS, Golovach EA, Kovshirina YV, Ageeva TS et al. *Opisthorchis felineus* infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature. *Acta Trop*. 2018;178:196–204. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.11.018>.
5. Цуканов ВВ, Горчилова ЕГ, Коленчукова ОА, Гвоздев ИИ, Савченко АА, Каспаров ЭВ и др. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1271–1277. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201165>.  
Tsukanov VV, Gorchilova EG, Kolenchukova OA, Gvozdev II, Savchenko AA, Kasparov EV 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 Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201165>.
6. Васютин АВ, Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Горчилова ЕГ, Тонких ЮЛ, Савченко АА, Борисов АГ. Ассоциация нейтропении и сниженной функции нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. *Медицинский совет*. 2024;18(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.  
Vasyutin AV, Tsukanov VV, Veselova NE, Gorchilova EG, Tonkikh JuL, Savchenko AA, Borisov AG. Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.
7. Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Савченко АА, Коленчукова ОА, Гвоздев ИИ, Васютин АВ и др. Функциональная активность эозинофилов крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35>.  
Tsukanov VV, Veselova NE, Savchenko AA, Kolenchukova OA, Gvozdev II, Vasyutin AV et al. Functional activity of blood eosinophils in patients with *Opisthorchis felineus* invasion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-26-35>.
8. Karbysheva N, Nikonorova M, Matros O, Kiushkina I, Nemilostiva E, Choroshilova I et al. Clinical polymorphism in patients with *Opisthorchis felineus* infection in the Western Siberia. *IDCases*. 2021;24:e01064. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01064>.
9. Huang YL, Zhang KY, Sun YL, Qian MB, Wang Z. The risk of hepatobiliary complications in Clonorchis and Opisthorchis infection: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2024;260:107457. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107457>.
10. Веселова НЕ, Цуканов ВВ, Савченко АА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Фурсова ЯЕ. Ассоциация клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus* с повышенным уровнем индекса FIB-4. *Медицинский совет*. 2025;19(8):120–125. <https://doi.org/10.21518/ms2025-216>.  
Veselova NE, Tsukanov VV, Savchenko AA, Vasyutin AV, Tonkikh JuL, Fursova YE. Association of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion with elevated FIB-4 index levels. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-216>.
11. Zhang Z, Wang J, Li H, Niu Q, Tao Y, Zhao X et al. The role of the interleukin family in liver fibrosis. *Front Immunol*. 2025;16:1497095. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1497095>.
12. Bozward AG, Davies SP, Morris SM, Kayani K, Oo YH. Cellular interactions in self-directed immune-mediated liver diseases. *J Hepatol*. 2025;82(6):1110–1124. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.01.002>.
13. Gao Y, Yin Y, Xie P, Zhang D, Li H, Qi X. Interferon in Liver Diseases: Recent Advances. *Adv Ther*. 2025;42(9):4210–4223. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03291-8>.
14. Boehmer D, Ghosh S, Jena KK, Akusjärvi SS, Zanoni I. Molecular, Cellular, Tissue, and Organismal Functions of Type III Interferons. *Annu Rev Immunol*. 2026;44(1):121–147. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-083024-032807>.
15. Surapaitoon A, Suttiprapa S, Mairiang E, Khuntikeo N, Pairojikul C, Bethony J 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. <https://doi.org/10.3347/kjp.2017.55.3.295>.
16. Sitthirak S, Wangwivatsin A, Jusakul A, Namwat N, Klanrit P, Dokduang H et al. Whole exome sequencing of multi-regions reveals tumor heterogeneity in *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma. *Sci Rep*. 2025;15(1):10886. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95142-3>.
17. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8).
18. Li L, Li X, Zhang F. The pivotal role of cytokines in liver disease pathogenesis and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2025;16:1694582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1694582>.
19. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1865–1876. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.004>.
20. Miri HH, Fazeli P, Ali-Hassanzadeh M, Bemani P, Kabelitz D, Kalantar K. Correlation between IL-28 polymorphism and spontaneous clearance in HCV patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. 2021;166(9):2469–2478. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05141-8>.
21. Bognione L, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Role of IL28B genotype in the liver stiffness increase in untreated patients with chronic hepatitis C. *Infect Genet Evol*. 2017;53:195–198. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.05.026>.
22. Khalil FO, Alsebaey A, Kasemy ZA, Abdelmageed SM, Bedair HM, Abdelsattar S. IL28B, TLR7 SNPs, and cytomegalovirus infection are risk factors for advanced liver disease in chronic hepatitis C patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(1):121–129. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1935239>.
23. Ataherian MR, Hafezi N, Ferdosi-Shahandashti E, Abdinia FS. IFN-γ Approaches in Tumor Suppression, Its Challenges, and Future Directions: A Review of Recent Advances. *J Interferon Cytokine Res*. 2025;45(5):164–173. <https://doi.org/10.1089/jir.2024.0259>.
24. Cui J, Zhang Y, Yang L. IFN-gamma in the tumor microenvironment: dual roles in cancer progression and therapy. *EXCLI J*. 2025;24:1352–1371. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8617>.
25. Suri P, Badalov A, Ruggiu M. Alternative Splicing as a Modulator of the Interferon-Gamma Pathway. *Cancers*. 2025;17(4):594. <https://doi.org/10.3390/cancers17040594>.
26. Rafiq K, Khan S, Khan MB, Yaqoob M, Adnan M. Genetic Influence of IFN-γ gene Polymorphisms on Hepatitis C Progression and Recovery. *J Viral Methods*. 2026;342:115337. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2026.115337>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов, М.В. Смольникова

Концепция и дизайн исследования – Н.Е. Веселова, В.В. Цуканов

Написание текста – Н.Е. Веселова, В.В. Цуканов, А.В. Васютин

Сбор и обработка материала – Н.Е. Веселова, А.Г. Милейко, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – Н.Е. Веселова, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Анализ материала – Н.Е. Веселова, В.В. Цуканов, М.В. Смольникова  
Статистическая обработка – Н.Е. Веселова, А.В. Васютин, А.Г. Милейко  
Редактирование – В.В. Цуканов, М.В. Смольникова  
Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov, Marina V. Smolnikova  
Study concept and design – Natalia E. Veselova, Vladislav V. Tsukanov  
Text development – Natalia E. Veselova, Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin  
Collection and processing of material – Natalia E. Veselova, Alexandra G. Mileyko, Julia L. Tonkikh  
Literature review – Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh  
Material analysis – Natalia E. Veselova, Vladislav V. Tsukanov, Marina V. Smolnikova  
Statistical processing – Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin, Alexandra G. Mileyko  
Editing – Vladislav V. Tsukanov, Marina V. Smolnikova  
Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

### Информация об авторах:

**Веселова Наталья Евгеньевна**, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; nataliaveselova4621@gmail.com

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

**Смольникова Марина Викторовна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinv@yandex.ru

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander\_vasyutin@mail.ru

**Милейко Александра Геннадьевна**, лаборант-исследователь лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0009-0003-2623-0074>; sashamileiko@mail.ru

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

### Information about the authors:

**Natalia E. Veselova**, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; nataliaveselova4621@gmail.com

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

**Marina V. Smolnikova**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinv@yandex.ru

**Alexander V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander\_vasyutin@mail.ru

**Alexandra G. Mileyko**, Laboratory Research Assistant of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2623-0074>; sashamileiko@mail.ru

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru