

## Клинико-биохимическая характеристика больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов<sup>1✉</sup>, gastro@impn.ru, Е.Г. Горчилова<sup>2</sup>, Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>, А.В. Васютин<sup>1</sup>, О.С. Ржавичева<sup>2</sup>, О.А. Коленчукова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

<sup>2</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

### Резюме

**Введение.** Течение описторхоза сопровождается клинически разнообразными симптомами и тяжелыми осложнениями вплоть до развития холангиокарциномы. Роль оксидативного стресса в развитии фиброза печени изучена недостаточно.

**Цель.** Определить ассоциацию клинических проявлений и показателей оксидативного стресса в крови с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*.

**Материалы и методы.** Обследовано 103 больных хроническим описторхозом и 51 практически здоровый пациент. Всем пациентам проводились общеклинические исследования, эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрия для оценки фиброза печени по системе METAVIR и определялось содержание малонового диальдегида, каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* и фиброзом печени F3-F4 по METAVIR чаще определялись астеновегетативный синдром, боли в правом подреберье, суставной синдром, цитолитический и холестатический синдромы, гепатомегалия по данным УЗИ и признаки хронического холецистита. Содержание малонового диальдегида в крови было равно 296,5 нг/мл у пациентов с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR и 69,5 нг/мл у больных с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR ( $p < 0,001$ ). Содержание супероксиддисмутазы и каталазы не имело существенных отличий в группах пациентов с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR и F3-F4 по METAVIR, что свидетельствовало о недостаточной эффективности антиоксидантной защиты.

**Заключение.** Выявленные изменения указывают на наличие у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* ассоциации между тяжестью клинического течения, развитием биохимического синдрома цитолиза, наличием оксидативного стресса с выраженной фиброзом печени. Оксидативный стресс может являться промуоером воспаления, повреждения ДНК клеток и канцерогенеза.

**Ключевые слова:** описторхоз, клинические проявления, фиброз печени, оксидативный стресс, малоновый диальдегид

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Ржавичева О.С., Коленчукова О.А. Клинико-биохимическая характеристика больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. *Медицинский совет*. 2021;(5):62–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.

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

## Indicators of antioxidant status and oxidative stress in opisthorchiasis

Vladislav V. Tsukanov<sup>1✉</sup>, gastro@impn.ru, Ekaterina G. Gorchilova<sup>2</sup>, Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>, Alexander V. Vasyutin<sup>1</sup>, Olga S. Rzhavicheva<sup>2</sup>, Oksana A. Kolenchukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia

### Abstract

**Introduction.** The course of opisthorchiasis is accompanied by clinically diverse symptoms and severe complications up to the development of cholangiocarcinoma. The role of oxidative stress in the development of liver fibrosis is not well understood.

**Aim.** To determine the association of clinical manifestations and indicators of oxidative stress in the blood with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion.

**Materials and methods.** We examined 103 patients with chronic opisthorchiasis and 51 practically healthy patients. All patients underwent general clinical examinations, esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs, elastometry to assess liver fibrosis using the METAVIR system, and the content of malondialdehyde, catalase and superoxide dismutase in blood serum was determined by the immunoassay method.

**Results and discussion.** Asthenic-vegetative syndrome, pain in the right hypochondrium, articular syndrome, cytolytic and cholestatic syndromes, hepatomegaly and signs of chronic cholecystitis were more often detected in patients with invasion of *Opisthorchis felineus* and liver fibrosis F3-F4 according to METAVIR. The content of malondialdehyde in the blood was 296.5 ng/ml in patients with liver fibrosis F3-F4 according to METAVIR and 69.5 ng/ml in patients with liver fibrosis F0-F1 according to METAVIR ( $p < 0.001$ ). The content of superoxide dismutase and catalase did not differ significantly in the groups of patients

with liver fibrosis F0-F1 according to METAVIR and F3-F4 according to METAVIR, which indicated insufficient effectiveness of antioxidant protection.

**Conclusion.** The revealed changes indicate the presence in patients with opisthorchiasis of a pronounced association between the severity of the clinical course, the development of biochemical cytolysis syndromes and the severity of liver fibrosis and oxidative stress, which may be a promoter of inflammation, cell DNA damage and carcinogenesis.

**Keywords:** opisthorchiasis, clinical manifestations, liver fibrosis, oxidative stress, malondialdehyde

**For citation:** Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V., Rzhavicheva O.S., Kolenchukova O.A. Indicators of antioxidant status and oxidative stress in opisthorchiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):62–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз является значимой проблемой для здравоохранения всего мира. Около 17 млн человек инфицированы трематодами Opisthorchiidae, из них 1,6 млн имеют описторхоз, вызванный инфекцией *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*) [1]. Наибольшая распространенность этой патологии выявляется в Азии. По глобальным оценкам, число людей, инфицированных двумя видами трематод, в этом регионе достигает 45 млн: порядка 35 млн человек заражены *Clonorchis sinensis* (15 млн из них в Китае) и около 10 млн – *Opisthorchis viverrini* (8 млн из них в Таиланде) [2, 3]. В современном российско-швейцарском исследовании распространенность инвазии *O. felinus* в сельской местности Томской области составила 60,2% [4].

Актуальность изучения описторхоза связана с тем, что с 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к первой группе самых мощных канцерогенов [5]. Только в Таиланде от холангиокарциномы (ХК) ежегодно погибает около 20 000 человек. В различных районах бассейна Меконга заболеваемость ХК колеблется от 93 до 317 случаев на 100 000 населения [6]. В гиперэндемических очагах России заболеваемость раком печени колеблется от 10 до 15 случаев на 100 000 населения, тогда как в среднем по стране этот показатель не достигает 5 на 100 000 населения [7].

Канцерогенная активность описторхоза обуславливает повышение интенсивности изучения патогенеза этого паразитоза [8]. Место оксидативного стресса в развитии рака пищеварительной системы не вызывает сомнений [9]. Показана возможная роль бактерий в инициации этого процесса [10]. В этой связи изучение ассоциации *O. felinus* с фиброзом печени и показателями оксидативного стресса представляет несомненный интерес.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск». Всего было обследовано 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин, средний возраст 41,9 года) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщины, средний возраст 41,1 года)

в возрасте от 24 до 60 лет. К критериям включения были отнесены больные с хроническим описторхозом и практически здоровые лица, подписавшие форму информированного согласия на обследование, подтверждающего его добровольное участие в исследовании. 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 хроническими заболеваниями печени различной этиологии (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) пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

Группа контроля набиралась из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхисам и отрицавших в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Клиническая симптоматика инвазии *O. felinus* исследовалась при помощи стандартной анкеты. У всех пациентов проводились клинические анализы крови и биохимические анализы крови с определением содержания билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, амилазы, глюкозы.

Инвазия *O. felinus* диагностировалась при обнаружении яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале. 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. Для стимулирования двигательной активности желчного пузыря 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 и осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхосов. Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось 5 дней подряд 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.

Эластометрия печени и УЗИ печени и поджелудочной железы осуществлены у 103 пациентов с описторхозом. Фиброз печени изучался методом сдвиговолновой транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [11]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ( $\leq 5,8$  кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 – (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с порто-портальными и порто-центрными септами; F4 – цирроз ( $\geq 12,6$  кПа).

У всех 103 больных описторхозом и 51 здоровых лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «СтатФакс-3000» в сыворотке крови было выполнено определение раково-эмбрионального антигена (РЭА) и альфа-фетопротеина (АФП) (наборы производства «Алькор Био», Россия); определение концентрации продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (наборы производства Cloud-Clone Corp., США) и ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы (наборы производства Cloud-Clone Corp., США). Забор крови для биохимических и ИФА-методов исследований проводили утром натощак в пробирку с активатором свертывания (кремнезем).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции

РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми клиническими проявлениями инвазии *O. felineus* были астеновегетативный синдром (61,2%), боли в правом подреберье (34,0%), диспепсия (25,2%) и синдром раздраженного кишечника (18,5%). При инструментальном обследовании у пациентов с описторхозом чаще, чем у здоровых лиц, определялись гепатомегалия и признаки хронического холецистита. Желчнокаменная болезнь и язвенная болезнь были зафиксированы только в группе лиц с описторхозом (табл. 1).

При эластометрии у больных с описторхозом мы обнаружили высокую частоту выраженного фиброза печени: стадия F2 по METAVIR была зарегистрирована у 20,4% обследованных лиц, а фиброз печени стадий F3-F4 по METAVIR определялся у 17,5% пациентов. Эти результаты указывают на ассоциацию описторхоза с выраженным фиброзом печени, что подчеркивает вероятную канцерогенную роль инвазии *O. felineus*.

Достоверные отличия по превалированию симптомов у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR получены для астеновегетативного синдрома, еженедельных болей в правом подреберье и суставного синдрома, которые встречались при выраженном фиброзе F3-F4-стадии, соответственно, в 2,0; 5,5 и 3,0 раза чаще, чем при фиброзе печени F0-F1 по METAVIR (табл. 2).

● **Таблица 1.** Данные инструментальных методов обследования у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами  
● **Table 1.** Results of instrumental examination in patients with opisthorchiasis vs. healthy subjects

Данные УЗИ и ФГС	Пациенты с описторхозом (n = 103)		Здоровые лица (n = 51)		ОШ (ДИ); p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалия	30	29,1	0	0,0	42,74 (2,56–714,95); <0,001
Признаки хронического холецистита	19	18,4	0	0,0	23,77 (1,40–402,15); =0,003
Камни в желчном пузыре	5	4,9	0	0,0	5,75 (0,31–106,06); =0,26
Язвенная болезнь	4	3,9	0	0,0	4,66 (0,25–88,21); =0,37

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

У пациентов со степенью фиброза печени по METAVIR F3-F4 цитолитический синдром регистрировался в 10 раз чаще, а холестатический синдром – в 6–10 раз чаще, чем у лиц с фиброзом F0-F1 по METAVIR (табл. 3). Гепатомегалия, по данным УЗИ, регистрировалась у 55,6% больных с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR и у 18,8% лиц с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR ( $p = 0,005$ ). Частота признаков хронического холецистита составила, соответственно, 50 и 7,8% ( $p < 0,001$ ). Это подчеркивает агрессивный характер течения описторхоза с высокой вероятностью развития фиброза печени.

Медиана содержания ведущего показателя, характеризующего наличие оксидативного стресса, малонового диальдегида (МДА) в крови, была значительно повышена у больных описторхозом в сравнении со здоровыми

лицами (табл. 4). При этом у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR медиана содержания МДА превышала аналогичный показатель у лиц с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR в 4,3 раза, что свидетельствовало о резко выраженном оксидативном стрессе (табл. 5).

Медиана содержания в крови основных антиоксидантов была повышена у больных описторхозом с фиброзом печени F2 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. Но у больных с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR медиана содержания супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы снижалась, что было ассоциировано со значительным ростом концентрации МДА (табл. 4, 5). Содержание АФП и РЭА не имело значительных отличий при сравнении данных больных опи-

- **Таблица 2.** Основные клинические симптомы у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени
- **Table 2.** Main clinical symptoms in patients with opisthorchiasis depending on the stage of liver fibrosis

Симптомы	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)		2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)		3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); p1-2	ОШ (ДИ); p2-3	ОШ (ДИ); p1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Астеновегетативный синдром	31	48,4	15	71,4	17	94,4	0,39 (0,14–1,11); =0,11	0,20 (0,03–1,37); =0,15	0,08 (0,01–0,46); =0,001
Еженедельные боли в правом подреберье	9	14,1	12	57,1	14	77,8	0,13 (0,04–0,39); <0,001	0,41 (0,11–1,58); =0,3	0,05 (0,02–0,19); <0,001
Диспепсия	12	18,8	7	33,3	7	38,9	0,46 (0,16–1,35); =0,28	0,79 (0,22–2,84); =0,98	0,37 (0,12–1,11); =0,14
СРК	9	14,1	4	19,1	6	33,3	0,67 (0,19–2,31); =0,84	0,49 (0,12–2,01); =0,52	0,33 (0,10–1,06); =0,13
Боли в суставах, костях, мышцах	5	9,4	3	14,3	5	27,8	0,49 (0,12–2,068); =0,65	0,46 (0,10–2,11); =0,52	0,23 (0,06–0,85); =0,05

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

- **Таблица 3.** Показатели биохимического анализа крови в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с описторхозом
- **Table 3.** Results of biochemical blood tests depending on the stage of liver fibrosis in patients with opisthorchiasis

Показатель	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)		2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)		3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); p1-2	ОШ (ДИ); p2-3	ОШ (ДИ); p1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Повышение АСТ (выше 40 Ед/л)	2	3,1	1	4,8	5	27,8	0,55 (0,07–4,40); =0,74	0,18 (0,03–1,24); =0,12	0,10 (0,02–0,49); =0,005
Повышение АЛТ (выше 45 Ед/л)	2	3,1	2	9,5	6	33,3	0,31 (0,05–1,94); =0,54	0,25 (0,05–1,25); =0,15	0,08 (0,02–0,37); <0,001
Повышение ЩФ (выше 130 Ед/л)	4	6,3	4	19,0	7	38,9	0,29 (0,07–1,91); =0,19	0,39 (0,10–1,58); =0,3	0,11 (0,03–0,43); =0,001
Повышение общего билирубина (выше 21 мкмоль/л)	1	1,6	2	9,5	3	16,7	0,18 (0,02–1,49); =0,3	0,57 (0,10–3,28); =0,85	0,10 (0,01–0,77); =0,045

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

сторхозом со здоровыми лицами (табл. 4). Но у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR регистрировалось резкое повышение медианы содержания АФП в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR (табл. 5).

Вопрос о конкретных механизмах влияния оксидативного стресса на канцерогенез продолжает изучаться [12]. МДА обладает выраженными цитотоксическими свойствами и связан с хроническим воспалением и значительными изменениями клеточного матрикса. В экспериментальной модели изучения уровня окислительного стресса как механизма, с помощью которого инфекция *O. felinus* вызывает предраковые поражения печени, были исследованы продукты перекисного окисления липидов, а также временные профили хронического воспаления и маркеры фиброгенеза в динамике описторхоза от 1 мес. до 1,5 года после заражения золотистых хомячков. Было показано, что инфицирование *O. felinus* вызывает зависящее от времени накопление окислительных гепатобилиарных повреждений в печени. В ходе инфекции повышалась выработка побочных продуктов перекисного окисления липидов, в частности МДА. Эти изменения в целом коррелировали с динамикой гистопатологических изменений печени. Кроме того, наблюдалось прямое и зависящее от времени инвазии повы-

шение уровней TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), маркера эпителиальной гиперплазии CK7 и маркера активации миофибробластов. Эти данные имеют важное значение для понимания механизма повреждения печени, вызываемого *O. felinus* [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы обнаружили, что у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами наблюдается ассоциация между тяжестью клинического течения, цитолитического синдрома и степенью выраженности фиброза печени и оксидативного стресса, проявляющегося прежде всего повышением содержания МДА в крови. Выявлено увеличение содержания ведущих антиоксидантов – СОД и каталазы у пациентов с фиброзом печени F2 по METAVIR в сравнении с лицами F0-F1 по METAVIR, но отсутствие дальнейшего нарастания этих показателей антиоксидантной защиты при стадии фиброза печени F3-F4 по METAVIR. Вероятно, усугубление интенсивности оксидативного стресса, инициируемого воспалением, ведет к срыву защитных механизмов, что в конечном итоге обуславливает развитие выраженного фиброза печени. Это дает основание полагать, что содержание МДА в крови является биомаркером активного воспаления и повышенной веро-

● **Таблица 4.** Показатели онкомаркеров, МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами

● **Table 4.** Levels of tumour markers, MDA and antioxidant enzymes in patients with opisthorchiasis vs. healthy individuals

Показатель	Пациенты с описторхозом (n = 103)	Здоровые лица (n = 51)	p
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Концентрация АФП, МЕ/мл	1,3 (0,3–3,4)	0,7 (0,0–2,1)	=0,06
Концентрация РЭА, нг/мл	0,8 (0,0–2,6)	0,3 (0,0–2,4)	=0,1
Концентрация МДА, нг/мл	81 (53–173)	67 (51–84)	=0,006
Концентрация СОД, нг/мл	1,3 (0,8–2,3)	0,9 (0,7–1,0)	<0,001
Концентрация каталазы, нг/мл	1,2 (0,7–1,5)	1,1 (0,9–1,3)	=0,8

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

АФП – альфа-фетопроtein; РЭА – раково-эмбриональный антиген; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

● **Таблица 5.** Показатели онкомаркеров, МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 5.** Levels of tumour markers, MDA and antioxidant enzymes in patients with opisthorchiasis depending on the stage of liver fibrosis

Показатель	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)	2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)	3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)	p1-2	p2-3	p1-3
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)			
АФП, МЕ/мл	0,95 (0,1–2,0)	0,7 (0,0–3,0)	5,6 (3,2–8,3)	>0,9	<0,001	<0,001
РЭА, нг/мл	0,8 (0,05–2,15)	0,9 (0,0–3,6)	1,2 (0,0–7,8)	=0,87	=0,77	=0,67
МДА, нг/мл	69,5 (48–86,5)	99 (68–284)	296,5 (203–455)	=0,004	=0,003	<0,001
СОД, нг/мл	1,2 (0,7–2,0)	1,7 (1,3–3,9)	1,3 (0,7–2,1)	=0,009	=0,07	=0,87
Каталаза, нг/мл	1,1 (0,65–1,4)	1,3 (1,1–1,9)	1,15 (0,6–1,4)	=0,03	=0,16	=0,78

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

АФП – альфа-фетопроtein; РЭА – раково-эмбриональный антиген; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

ятности прогрессирования фиброза печени. Полученные данные по увеличению частоты встречаемости АФП и РЭА у пациентов с описторхозом при нарастании стадии фиброза позволяют считать, что определение содержания этих онкомаркеров может использоваться при ведении

больных описторхозом с целью определения риска развития фиброза и рака печени.



Поступила / Received 19.02.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2021  
Принята в печать / Accepted 02.04.2021

## Список литературы / References

1. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(1):28–36. doi: 10.1093/trstmh/trv085.
2. Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridditid W., Chaiteerakij R., Rerknimitr R. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer. *Gut Liver.* 2018;12(3):236–245. doi: 10.5009/gnl17102.
3. Pengput A., Schwartz D.G. Risk Factors for *Opisthorchis Viverrini* Infection: A Systematic Review. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1265–1273. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.028.
4. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S. et al. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421.
5. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
6. Steele J.A., Richter C.H., Echaubard P., Saenna P., Stout V., Sithithaworn P., Wilcox B.A. Thinking beyond *Opisthorchis viverrini* for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2018;7(1):44. doi: 10.1186/s40249-018-0434-3.
7. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I. et al. *Opisthorchis felinus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int.* 2017;66(4):365–371. doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
8. Crellen T., Sithithaworn P., Pitaksakulrat O., Khuntikeo N., Medley G.F., Hollingsworth T.D. Towards Evidence-based Control of *Opisthorchis viverrini*. *Trends Parasitol.* 2021;S1471–4922(20)30362-7. doi: 10.1016/j.pt.2020.12.007.
9. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;38(2):167–197. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
10. Posselt G., Backert S., Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal.* 2013;11:77. doi: 10.1186/1478-811X-11-77.
11. 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.
12. Benhar M. Oxidants, Antioxidants and Thiol Redox Switches in the Control of Regulated Cell Death Pathways. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(4):309. doi: 10.3390/antiox9040309.
13. Pakharukova M.Y., Zaparina O.G., Kapushchak Y.K., Baginskaya N.V., Mordvinov V.A. *Opisthorchis felinus* infection provokes time-dependent accumulation of oxidative hepatobiliary lesions in the injured hamster liver. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216757. doi: 10.1371/journal.pone.0216757.

## Информация об авторах:

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

**Горчилова Екатерина Германовна**, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; yourself.15@mail.ru

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

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; alexander@kraslan.ru

**Ржавичева Ольга Сергеевна**, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; ros315@yandex.ru

**Коленчукова Оксана Александровна**, д.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ORCID: 0000-0001-9552-447X; kalina-chyikova@mail.ru

## Information about the authors:

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

**Ekaterina G. Gorchilova**, Gastroenterologist of the Gastroenterological Department of Clinical hospital “RZD-Medicine” of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; yourself.15@mail.ru

**Jliya L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0001-7518-1895; tjulia@bk.ru

**Alexandr V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; alexander@kraslan.ru

**Olga S. Rzhavicheva**, Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterological Department of Clinical hospital “RZD-Medicine” of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; ros315@yandex.ru

**Oksana A. Kolenchukova**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0001-9552-447X; kalina-chyikova@mail.ru