

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОПИСТОРХОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

В.В. Цуканов¹, Е.Г. Горчилова², О.А. Коленчукова¹, И.И. Гвоздев¹, А.А. Савченко¹, А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹, О.С. Ржавичева², А.Г. Борисов¹

¹ НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия

² ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск, г. Красноярск, Россия

Резюме. Цель исследования — изучить активность моноцитов у больных описторхозом в зависимости от выраженности фиброза печени. *Материалы и методы.* Всего было обследовано 74 больных хроническим описторхозом (39 мужчин и 35 женщин, средний возраст — 42,3 года) и 32 практически здоровых пациента (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст — 41,5 года) в возрасте от 24 до 60 лет. Основными методами лабораторной диагностики описторхоза являлись паразитологические исследования с определением яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которые применялись для всех 74 пациентов. Фиброз печени определялся методом эластометрии по шкале METAVIR для всех 74 больных описторхозом. Исследование функциональной активности моноцитов в крови было проведено всем 74 больным описторхозом и 32 здоровым лицам из группы контроля методом хемилюминесцентного анализа с измерением интенсивности выработки активных форм кислорода в спонтанной и зимозан-индуцированной реакции в люцигенин- и люминол-зависимых процессах. *Результаты.* Фиброз печени F2 по METAVIR был зарегистрирован у 20,3% обследованных лиц, фиброз печени F3–F4 по METAVIR определялся у 17,6% больных с описторхозом. При определении всего пула активных форм кислорода в люминол-зависимом процессе у больных описторхозом регистрировалось значительное снижение функциональной активности моноцитов в сравнении со здоровыми лицами, о чем свидетельствовало значительное снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода и уменьшение площади под кривой хемилюминесценции как в спонтанной реакции, так и в индуцированной зимозаном реакции. Эти показатели у пациентов с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в зимозан-индуцированной реакции были ниже, чем у лиц с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR. Показатели функциональной активности моноцитов в спонтанной реакции люминол-зависимого процесса не имели достоверных отличий в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с описторхозом. Индекс активации фагоцитоза у больных описторхозом с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR был ниже, чем у лиц с фиброзом печени F0–F1 и F2 по METAVIR. Аналогичные изменения наблюдались

Адрес для переписки:

Цуканов Владислав Владимирович
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-Г,
НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.
Тел.: 8 (391) 256-81-71. Факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: gastro@impn.ru

Contacts:

Vladislav V. Tsukanov
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan
Zheleznyak str., 3-G, Research Institute of Medical Problems
of the North, Federal Research Center KSC SB RAS.
Phone: +7 (391) 256-81-71. Fax: +7 (391) 228-06-83.
E-mail: gastro@impn.ru

Для цитирования:

Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Ржавичева О.С., Борисов А.Г. Функциональная активность моноцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 389–395. doi: 10.15789/2220-7619-FAO-1376

Citation:

Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Rzhavicheva O.S., Borisov A.G. Functional activity of peripheral blood monocytes in patients with opisthorchiasis coupled to liver fibrosis intensity // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 389–395. doi: 10.15789/2220-7619-FAO-1376

Проект «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» осуществлен при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (код заявки: 2019051404996).

при люцигенин-зависимом процессе. *Заключение.* Результаты исследования могут быть использованы для объяснения механизмов развития фиброза печени у больных описторхозом и открывают новые возможности для развития диагностических и лечебно-профилактических технологий.

Ключевые слова: описторхоз, фиброз печени, моноциты, функциональная активность, активные формы кислорода, хемилюминесценция.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH OPISTHORCHIASIS COUPLED TO LIVER FIBROSIS INTENSITY

Tsukanov V.V.^a, Gorchilova E.G.^b, Kolenchukova O.A.^a, Gvozdev I.I.^a, Savchenko A.A.^a, Vasyutin A.V.^a, Tonkikh J.L.^a, Rzhavicheva O.S.^b, Borisov A.G.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Private Healthcare Institution Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk city, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The aim is to examine activity of peripheral blood monocytes from patients with opisthorchiasis coupled to intensity of liver fibrosis. *Materials and Methods.* A total of 74 patients with chronic opisthorchiasis (39 males and 35 females, average age 42.3 years) and 32 apparently healthy subjects (17 males and 15 females, average age 41.5 years) aged 24 to 60 years were enrolled. Opisthorchiasis was mainly diagnosed by parasitological assays to detect adult parasite eggs or bodies in duodenal contents and/or feces in all 74 patients. Liver fibrosis was assessed by elastometry according to the METAVIR scale. Functional activity of peripheral blood monocytes was performed in all patients with opisthorchiasis and healthy individuals from the control group by chemiluminescent analysis to measure intensity of reactive oxygen species production in lucigenin- and luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced reactions. *Results.* Liver fibrosis F2 and F3–F4 stage according to METAVIR scale was found in 20.3% and 17.6% of patients with opisthorchiasis, respectively. While analyzing total pool of reactive oxygen species in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis, a significantly decreased monocyte functional activity was observed as compared to healthy subjects that was evidenced by significantly decreased maximum intensity of produced reactive oxygen species as well as area under the chemiluminescence curve both in spontaneous and zymosan-induced reaction. Such parameters in liver fibrosis F3–F4 compared to F0–F1 in zymosan-induced response were lowered. Monocyte functional activity in spontaneous luminol-dependent reaction did not differ significantly depending on liver fibrosis intensity in patients with opisthorchiasis. The phagocytosis activation index in patients with opisthorchiasis with liver fibrosis F3–F4 compared to F0–F1 and F2 stage was lower. Similar changes were observed in the lucigenin-dependent reaction. *Conclusion.* The data obtained undoubtedly provide promising evidence to interpret the mechanisms behind liver fibrosis in patients with opisthorchiasis and create new opportunities for development of diagnostic and therapeutic technologies.

Key words: opisthorchiasis, liver fibrosis, monocytes, functional activity, reactive oxygen species, chemiluminescence.

Введение

Макрофаги играют ведущую роль в патогенезе хронических заболеваний печени и возможного развития фиброза [12]. Их функции достаточно разнообразны, начиная от клиренса патогенов, инициации воспаления в печени, промотирования фиброза через активацию звездчатых клеток и заканчивая резолуцией воспаления и фиброза посредством деградации экстрацеллюлярного матрикса и реализацией действия противовоспалительных цитокинов [15]. В этой связи исследование вероятной дисфункции моноцитов является одним из наиболее значимых этапов в изучении развития повреждения и фиброза печени [16].

Материалы и методы

Настоящее исследование было выполнено 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 74 больных хроническим описторхозом (39 мужчин и 35 женщин, средний возраст — 42,3 года) и 32 практически здоровых пациента (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст — 41,5 года) в возрасте от 24 до 60 лет.

Для диагностики описторхоза использовались эпидемиологические, паразитологические, иммунологические и клинико-инструментальные методы. Клиническая симптоматика и анамнестические сведения изучались с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций.

Основными методами лабораторной диагностики являлись паразитологические исследования с определением яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которые применялись для всех 74 пациентов. Также у всех 74 больных с описторхозом

и 32 лиц из контрольной группы в крови определялись антитела к описторхисам методом иммуноферментного анализа.

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли УЗИ печени и поджелудочной железы и фиброгастроскопию.

Фиброз печени изучался у всех 74 пациентов с описторхозом методом эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) или Siemens Acuson S2000 (Siemens Healthcare, Германия). Были получены графические изображения движения сдвиговой волны и измерена эластичность обследуемого участка ткани в килопаскалях (кПа).

Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [9]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 — фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 (5,9–7,2 кПа) — портальный и перипортальный фиброз без септ; F2 (7,3–9,5 кПа) — портальный и перипортальный фиброз с единичными септами; F3 (9,6–12,5 кПа) — портальный и перипортальный фиброз со множественными септами (мостовидными, портопортальными и портоцентральными); F4 — цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Группу контроля составили здоровые лица, не предъявлявшие гастроэнтерологических жалоб во время профилактического осмотра и отрицавшие употребление алкоголя в анамнезе, с нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови, у которых отсутствовали маркеры вирусных гепатитов и антитела к описторхисам.

Исследование функциональной активности моноцитов в крови было проведено всем 74 больным описторхозом и 32 здоровым лицам из группы контроля. Хемилюминесцентный анализ применялся для изучения интенсивности выработки активных форм кислорода (АФК) в культуре моноцитов крови, в том числе в ответ на внешний стимул (зимозан). Определялась активность люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Первичные АФК (супероксидный анион) исследовались с помощью активатора люцигенина, а вторичные АФК (H_2O_2 , OH, HClO) — с помощью люминола. По спонтанной хемилюминесцентной реакции изучали базовый уровень функциональной активности моноцитов, при стимуляции зимозаном определяли резервные возможности клеток. Хемилюминесцентная активность оценивалась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе CL3606 (Россия). Определяли следующие характеристики функциональной активности клеток: время выхода

на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax) и площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Вычисляли индекс активации (ИА) фагоцитоза путем отношения S в зимозан-индуцированной реакции к S в спонтанной реакции.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7.0) и SPSS (v.12.0). Для количественных показателей описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков используется критерий χ^2 . Для оценки факторов риска применяется вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считается уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты

Фиброз печени F2 по METAVIR был зарегистрирован у 20,3% обследованных лиц, фиброз печени F3–F4 по METAVIR определялся у 17,6% больных с описторхозом. Полученные данные указывают на то, что описторхоз является предиктором выраженного фиброза печени и его следует относить к факторам риска канцерогенеза.

Следует отметить, что проблема описторхоза приобретает в настоящее время глобальные черты. В странах Центральной и Юго-Восточной Азии сейчас насчитывается около 45 млн больных этим гельминтозом [11, 13]. В Российской Федерации к эндемичным регионам относят 23 административные территории [2]. Необходимо также указать на то, что международное агентство по исследованию рака (IARC) в 1994 г. отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к первой группе канцерогенов [4]. В этой связи демонстрация высокой частоты выраженного фиброза печени в нашей работе имеет большое значение для возможного определения инвазии *Opisthorchis felinus* как предракового заболевания [1].

Таблица 1. Характеристики функциональной активности моноцитов в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом и у здоровых лиц

Table 1. Characteristics of the functional activity of monocytes in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis and healthy individuals

Показатель Indicator		Пациенты с описторхозом Patients with opisthorchiasis (n = 74) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Здоровые лица Healthy persons (n = 32) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	p
Спонтанная реакция Spontaneous reaction	Tmax, c Tmax, s	866 (225-1916)	753 (181-1 903)	= 0,8
	Imax, o.e. Imax, r.u.	139 (63-403)	5 697 (1 463-14 860)	< 0,001
	S, x 10 ³ o.e. S, x 10 ³ r.u.	403,2 (219,7-1067,0)	21 194 (5 589-47 568)	< 0,001
Зимозан-индуцированная реакция Zymosan-induced reaction	Tmax, c Tmax, s	1264 (814-1783)	1121 (849-1 835)	= 0,7
	Imax, o.e. Imax, r.u.	595 (74-2625)	11 092 (4 573-45 199)	< 0,001
	S, x 10 ³ o.e. S, x 10 ³ r.u.	2 077 (244,7-8292)	39 076 (14 770-137 382)	< 0,001
Индекс активации фагоцитоза Phagocytosis activation index		2,92 (1,31-4,94)	2,89 (1,61-3,31)	= 0,8

Примечания. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна-Уитни. Tmax — время выхода на максимум хемилюминесценции, секунды. Imax — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции. S — площадь под кривой хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции.

Notes. The significance of differences in the indicators is determined using the Mann-Whitney test. Tmax — time to reach maximum chemiluminescence, seconds. Imax — maximum value of chemiluminescence intensity, relative fluorescent unit. S — area under the chemiluminescence curve, relative fluorescent unit.

Таблица 2. Характеристики функциональной активности моноцитов в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени

Table 2. Characteristics of the functional activity of monocytes in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis depending on the degree of liver fibrosis

Показатель Indicator		Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F0-F1 fibrosis by METAVIR (n = 46) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F2 fibrosis by METAVIR (n = 15) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F3-F4 fibrosis by METAVIR (n = 13) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Спонтанная реакция Spontaneous reaction	Tmax, c Tmax, s	752 (184-914)	990 (369-1923)	1179 (225-1769)	= 0,6	= 0,6	= 0,09
	Imax, o.e. Imax, r.u.	172 (61-565)	175 (85-281)	139 (70-789)	= 0,8	= 0,6	= 0,7
	S, x 10 ³ o.e. S, x 10 ³ r.u.	468 (189-1308)	451 (283-576)	299 (224-3049)	= 0,8	= 0,6	= 0,6
Зимозан-индуцированная реакция Zymosan-induced reaction	Tmax, c Tmax, s	1 016 (687-1669)	1 251 (758-1783)	1380 (1079-1887)	= 0,7	= 0,8	= 0,5
	Imax, o.e. Imax, r.u.	660 (217-2348)	450 (126-1967)	164 (68-732)	= 0,4	= 0,2	= 0,03
	S, x 10 ³ o.e. S, x 10 ³ r.u.	2304 (956-6596)	1518 (468-6732)	1086 (327-4561)	= 0,6	= 0,7	= 0,02
Индекс активации фагоцитоза Phagocytosis activation index		4,86 (2,56-12,27)	4,17 (1,62-10,4)	2,63 (0,81-3,96)	= 0,7	= 0,04	= 0,02

Примечания. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна-Уитни. Tmax — время выхода на максимум хемилюминесценции, секунды. Imax — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции. S — площадь под кривой хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции.

Notes. The significance of differences in the indicators is determined using the Mann-Whitney test. Tmax — time to reach maximum chemiluminescence, seconds. Imax — maximum value of chemiluminescence intensity, relative fluorescent unit. S — area under the chemiluminescence curve, relative fluorescent unit.

Мы исследовали выработку АФК методом хемилюминесцентного анализа, характеризующего функциональную активность моноцитов: определяли спонтанную выработку АФК фагоцитами, а также применяли стимулирование зимозаном для оценки их способности отвечать на дополнительную антигенную нагрузку. С помощью люминол-зависимой реакции определяется продукция всего пула АФК. Люцигенин-зависимый процесс позволяет изучить продукцию только супероксид-анион-радикала ферментом НАДФН-оксидазой на внешней мембране клеток.

При определении всего пула АФК в люминол-зависимом процессе у больных описторхозом, в сравнении со здоровыми лицами, регистрировалось значительное снижение функциональной активности моноцитов, о чем свидетельствовало значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК (I_{max}) и уменьшение площади под кривой (S) хемилюминесценции как в спонтанной реакции, так и в индуцированной зимозаном реакции (табл. 1). У пациентов с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR I_{max} и S в зимозан-индуцированной реакции были ниже, чем у лиц с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR. Показатели функциональной активности моноцитов в спонтанной реакции люминол-зависимого процесса не имели достоверных различий в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с описторхозом. В итоге ИА

фагоцитоза у больных описторхозом с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR был ниже, чем у лиц с фиброзом печени F0–F1 и F2 по METAVIR (табл. 2).

В люцигенин-зависимом процессе у пациентов с описторхозом, по сравнению со здоровыми лицами, было выявлено значительное снижение функциональной активности моноцитов с уменьшением I_{max} и S как в спонтанной реакции, так и в индуцированной зимозаном реакции. При этом снижение функциональной активности моноцитов в индуцированной зимозаном реакции было более выраженным, о чем свидетельствует снижение ИА фагоцитоза (табл. 3). У пациентов с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR площадь под кривой хемилюминесценции была меньше, чем у лиц с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR как в спонтанной, так и в зимозан-индуцированной реакции (табл. 4).

Обсуждение

Гомеостаз врожденной иммунной системы при заболеваниях печени в последние годы активно исследуется [6, 7]. Врожденный иммунитет защищает организм от циркулирующих антигенов, патогенов, патоген-ассоциированных токсинов [14]. Врожденная иммунная система включает, помимо макрофагов, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-лимфоциты и НК-клетки (натуральные киллеры) [5]. Макрофаги

Таблица 3. Характеристики функциональной активности моноцитов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с описторхозом и у здоровых лиц

Table 3. Characteristics of the functional activity of monocytes in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis and healthy individuals

Показатель Indicator		Пациенты с описторхозом Patients with opisthorchiasis (n = 74) Me (C ₂₅ –C ₇₅)	Здоровые лица Healthy persons (n = 32) Me (C ₂₅ –C ₇₅)	p
Спонтанная реакция Spontaneous reaction	T _{max} , с T _{max} , s	849 (357–2015)	798 (452–1546)	= 0,8
	I _{max} , о.е. I _{max} , r.u.	105 (56–272)	596 (404–1247)	< 0,001
	S, × 10 ³ о.е. S, × 10 ³ r.u.	272 (190–1001)	2707 (1766–4622)	< 0,001
Зимозан-индуцированная реакция Zymosan-induced reaction	T _{max} , с T _{max} , s	1481 (1008–1884)	1408 (1176–1763)	= 0,9
	I _{max} , о.е. I _{max} , r.u.	246 (60–1027)	3604 (1120–9419)	< 0,001
	S, × 10 ³ о.е. S, × 10 ³ r.u.	692 (202–2583)	14 385 (4114–38 866)	< 0,001
Индекс активации фагоцитоза Phagocytosis activation index		1,80 (1,06–3,60)	3,48 (1,65–5,31)	= 0,05

Примечания. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна–Уитни. T_{max} — время выхода на максимум хемилюминесценции, секунды. I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции. S — площадь под кривой хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции.

Notes. The significance of differences in the indicators is determined using the Mann–Whitney test. T_{max} — time to reach maximum chemiluminescence, seconds. I_{max} — maximum value of chemiluminescence intensity, relative fluorescent unit. S — area under the chemiluminescence curve, relative fluorescent unit.

Таблица 4. Характеристики функциональной активности моноцитов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени

Table 4. Characteristics of the functional activity of monocytes in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis depending on the degree of liver fibrosis

Показатель Indicator		Пациенты с описторхозом и фиброзом F0–F1 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F0–F1 fibrosis by METAVIR (n = 46) Me (C ₂₅ –C ₇₅)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F2 fibrosis by METAVIR (n = 15) Me (C ₂₅ –C ₇₅)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F3–F4 по METAVIR Patients with opisthorchiasis and F3–F4 fibrosis by METAVIR (n = 13) Me (C ₂₅ –C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Спонтанная реакция Spontaneous reaction	Tmax, с Tmax, s	717 (279–1545)	776 (268–1789)	924 (421–2123)	= 0,8	= 0,6	= 0,5
	Imax, о.е. Imax, r.u.	122 (56–369)	105 (77–128)	91 (44–278)	= 0,7	= 0,6	= 0,5
	S, x 10 ³ о.е. S, x 10 ³ r.u.	453 (227–1235)	242 (142–918)	181 (79–768)	= 0,3	= 0,6	= 0,04
Зимозан- индуцированная реакция Zymosan-induced reaction	Tmax, с Tmax, s	1306 (674–1657)	1 421 (1085–2100)	1869 (1384–2446)	= 0,7	= 0,6	= 0,2
	Imax, о.е. Imax, r.u.	347 (91–1032)	234 (62–879)	188 (59–768)	= 0,4	= 0,6	= 0,2
	S, x 10 ³ о.е. S, x 10 ³ r.u.	1131 (361–2386)	594 (222–1727)	345 (168–1129)	= 0,05	= 0,3	= 0,01
Индекс активации фагоцитоза Phagocytosis activation index		2,88 (1,23–6,06)	2,12 (1,07–5,97)	1,91 (0,76–4,13)	= 0,7	= 0,8	= 0,5

Примечания. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна–Уитни. Tmax — время выхода на максимум хемилюминесценции, секунды. Imax — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции. S — площадь под кривой хемилюминесценции, относительные единицы флуоресценции.

Notes. The significance of differences in the indicators is determined using the Mann–Whitney test. Tmax — time to reach maximum chemiluminescence, seconds. Imax — maximum value of chemiluminescence intensity, relative fluorescent unit. S — area under the chemiluminescence curve, relative fluorescent unit.

активно участвуют как в развитии, так и в завершении воспаления в печени [3]. На различных стадиях заболевания макрофаги могут как способствовать развитию фиброза при помощи стимуляции звездчатых клеток через активацию выделения профибротических и митогенных цитокинов [10], так и вызывать резолуцию фиброза посредством экспрессии некоторых матриксных металлопротеиназ, которые приводят к деградации внутриклеточного матрикса [8]. Следует подчеркнуть, что определение функциональной активности моноцитов крови является новым методическим приемом, которому не уделяется достаточного внимания в современных международных разработках [16].

Заключение

У больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, а также у больных описторхозом с выраженным фиброзом печени в сравнении с пациентами с описторхозом с минимальным фиброзом печени мы обнаружили значительное снижение функциональной активности моноцитов в крови. Результаты проведенных исследований могут быть использованы для объяснения механизмов развития фиброза печени у больных описторхозом и открывают новые возможности для развития диагностических и лечебно-профилактических технологий.

Список литературы/References

1. Цуканов В., Горчилова Е., Васютин А., Тонких Ю., Ржавичева О. Современные принципы ведения больных с описторхозом // Врач. 2019. Т. 30, № 12. С. 25–28. [Tsukanov V., Gorchilova E., Vasyutin A., Tonkikh Yu., Rzhavicheva O. Current principles of management in patients with opisthorchiasis. *Vrach = The Doctor*, vol. 30, no. 12, pp. 25–28. (In Russ.)] doi: 10.29296/25877305-2019-12-07
2. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С., Борисов А.Г., Савченко А.А., Масленникова Н.А. Диагностика, клиника и лечение описторхоза // Доктор.Ру. 2019. № 8 (163). С. 49–53. [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Gilyuk A.V., Vasyutin A.V., Kolenchukova O.A., Rzhavicheva O.S., Borisov A.G., Savchenko A.A., Maslennikova N.A. Opisthorchiasis: diagnostics, clinical manifestations, and management. *Doctor.Ru*, 2019, no. 8 (163), pp. 49–53. (In Russ.)] doi: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53
3. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 26, pp. 2525–2534. doi: 10.1056/NEJMra1208937

4. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. A review of human carcinogens — Part B: biological agents. *The Lancet. Oncology*, 2009, vol. 10, no. 4, pp. 321–322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8
5. Brempelis K.J., Crispe I.N. Infiltrating monocytes in liver injury and repair. *Clin. Transl. Immunology*, 2016, vol. 5, no. 11: e113. doi: 10.1038/cti.2016.62
6. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver — from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 88–110. doi: 10.1038/nrgastro.2015.200
7. Krenkel O., Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 5, pp. 306–321. doi: 10.1038/nri.2017.11
8. Pellicoro A., Aucott R.L., Ramachandran P., Robson A.J., Fallowfield J.A., Snowdon V.K., Hartland S.N., Vernon M., Duffield J.S., Benyon R.C., Forbes S.J., Iredale J.P. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 6, pp. 1965–1975. doi: 10.1002/hep.25567
9. 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, vol. 349, no. 9055, pp. 825–832. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8
10. Pradere J.P., Kluwe J., De Minicis S., Jiao J.J., Gwak G.Y., Dapito D.H., Jang M.K., Guenther N.D., Mederacke I., Friedman R., Dragomir A.C., Aloman C., Schwabe R.F. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology*, 2013, vol. 58, no. 4, pp. 1461–1473. doi: 10.1002/hep.26429
11. Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridditid W., Chaiteerakij R., Rerknimitr R. Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*, 2018, vol. 12, no. 3, pp. 236–245. doi: 10.5009/gnl17102
12. Schuppan D., Kim Y.O. Evolving therapies for liver fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, no. 5, pp. 1887–1901. doi: 10.1172/JCI66028
13. Sripa B., Kaewkes S., Intapan P.M., Maleewong W., Brindley P.J. Food-borne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. *Adv. Parasitol.*, 2010, vol. 72, pp. 305–350. doi: 10.1016/S0065-308X(10)72011-X
14. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 55–66. doi: 10.1038/nrgastro.2016.168
15. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 60, no. 5, pp. 1090–1096. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.025
16. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W., Antoniadis C.G., Possamai L.A. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2948. doi: 10.3389/fimmu.2018.02948

Авторы:

Цуканов В.В., д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Горчилова Е.Г., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск, г. Красноярск, Россия;

Коленчукова О.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Гвоздев И.И., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Савченко А.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Васютин А.В., к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Тонких Ю.Л., к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Ржавичева О.С., к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск, г. Красноярск, Россия;

Борисов А.Г., к.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Tsukanov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Gorchilova E.G., Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Private Healthcare Institution Clinical hospital “RZD-Medicine” of Krasnoyarsk city, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kolenchukova O.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Gvozdev I.I., Junior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Vasyutin A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Tonkikh J.L., PhD (Medicine), Leading Researcher, Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Rzhavicheva O.S., PhD (Medicine), Head of the Gastroenterological Department, Private Healthcare Institution Clinical hospital “RZD-Medicine” of Krasnoyarsk city, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 07.02.2020
Отправлена на доработку 21.05.2020
Принята к печати 22.05.2020

Received 07.02.2020
Revision received 21.05.2020
Accepted 22.05.2020