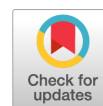


# РАЗЛИЧИЯ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ



С.А. Григорьева, К.Б. Степанова, Т.Ф. Степанова, Г.А. Кальгина, Л.В. Курлаева

ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень, Россия

**Резюме.** Целью исследования было выявление различий в иммунном реагировании при хроническом описторхозе в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболеваний гепатобилиарной системы. Проведено сопоставление лабораторных показателей функционирования иммунной системы организма (выявленные методом проточной цитометрии фенотипы лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов и цитокинов, показатели неспецифической резистентности) у больных хроническим описторхозом (вызванным *Opisthorchis felineus*) без клинических проявлений и с проявлениями холецистита, холангита, панкреатита, гастрита, гастродуоденита, подтвержденных по результатам УЗИ и ФГДС. Обнаружено, что иммунологические показатели врожденного иммунного ответа повышены у всех пациентов с хроническим описторхозом по сравнению с контрольной группой условно здоровых людей, что свидетельствует об активации макрофагально-фагоцитарного звена у пациентов с описторхозной инвазией. Показатель стимулированного варианта НСТ-теста максимален при хроническом описторхозе без заболеваний гепатобилиарной системы; при наличии таких заболеваний он снижается, но остается достоверно выше значений контрольной группы. Это может быть связано с истощением резервных возможностей бактерицидных систем нейтрофилов у пациентов с симптомами поражения гепатобилиарной системы из-за длительно протекающего воспаления. Показатели клеточного звена у пациентов с хронической описторхозной инвазией без клинических проявлений заболеваний гепатобилиарной системы демонстрируют снижение абсолютного и относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В группе с клиникой поражения гепатобилиарной системы выявляется еще более глубокий дисбаланс показателей: снижено относительное и абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное количество Т-лимфоцитов, что может указывать на вовлечение клеточного иммунитета в патогенез осложнений хронического описторхоза. У всех обследованных пациентов с хроническим описторхозом также активирован гуморальный иммунный ответ — значительно повышено содержание общего IgE; при этом у пациентов с клиникой поражения гепатобилиарной системы этот показатель еще более возрастает, и выявляется снижение В-лимфоцитов. У всех пациентов с хронической описторхозной ин-

## Адрес для переписки:

Григорьева Светлана Андреевна  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Республики, 147,  
ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии  
Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (3452) 28-99-93.  
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

## Contacts:

Svetlana A. Grigorieva  
625026, Russian Federation, Tyumen, Respubliki str., 147,  
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.  
Phone: +7 (3452) 28-99-93.  
E-mail: info@Tniikip.rosпотребнадzor.ru

## Для цитирования:

Григорьева С.А., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф., Кальгина Г.А., Курлаева Л.В. Различия иммунного реагирования у пациентов с хронической описторхозной инвазией в зависимости от наличия клинических проявлений заболеваний органов гепатобилиарной системы // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 363–368. doi: 10.15789/2220-7619-DII-2099

## Citation:

Grigorieva S.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V. Differences in immune response in patients with chronic opisthorchiasis invasion related to clinical manifestations of hepatobiliary system diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 363–368. doi: 10.15789/2220-7619-DII-2099

вазией отмечается также повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-8, который еще более возрастает в группе с заболеваниями гепатобилиарной системы. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении всех звеньев иммунного ответа в выраженный воспалительный процесс при осложнении хронического описторхоза клинически выраженными заболеваниями гепатобилиарной системы: степень отклонения показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа от нормы и от показателей неосложненного описторхоза увеличивается.

**Ключевые слова:** хроническая описторхозная инвазия, популяции лимфоцитов, врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ, заболевания гепатобилиарной системы, DNT-лимфоциты, цитокины.

## DIFFERENCES IN IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC OPISTHORCHIASIS INVASION RELATED TO CLINICAL MANIFESTATIONS OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES

Grigorieva S.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Kalgina G.A., Kurlaeva L.V.

*Tyumen Research Institute of Regional Infectious Pathology, Tyumen, Russian Federation*

**Abstract.** The aim of the study was to identify differences in the immune response in chronic opisthorchiasis with or without clinical manifestations of hepatobiliary system diseases. A comparison of laboratory parameters of immune system functioning (lymphocyte phenotypes detected by flow cytometry, concentrations of immunoglobulins and cytokines, indicators of nonspecific resistance) in patients with chronic opisthorchiasis (caused by *Opisthorchis felineus*) lacking clinical manifestations and with manifestations of cholecystitis, cholangitis, pancreatitis, gastritis, gastroduodenitis, confirmed by ultrasound and FGDS. It was found that the immunological parameters of the innate immune response were increased in all patients with chronic opisthorchiasis compared with the control group of apparently healthy subjects, which indicates activated macrophage-phagocytic arm in patients with opisthorchiasis invasion. The indicator of the stimulated NBT test is maximal in chronic opisthorchiasis without hepatobiliary system diseases, in case of comorbidity with such diseases it declines, but remains significantly higher than the values of the control group. This may be due to the exhaustion in the reserve capabilities of bactericidal neutrophil systems in patients with symptoms of damage to the hepatobiliary system due to prolonged inflammation. Indicators of the cellular arm in patients with chronic opisthorchiasis without clinical manifestations of hepatobiliary system diseases demonstrate a decrease in the absolute and relative level of cytotoxic T-lymphocytes. In the group with picture of hepatobiliary system disorders, an even deeper imbalance of indicators is revealed: the relative and absolute level of lymphocytes, the absolute count of T-lymphocytes are reduced, which may indicate about involvement of cellular immunity in the pathogenesis of complications of chronic opisthorchiasis. In all examined patients with chronic opisthorchiasis, the humoral immune response was also activated — the total immunoglobulin E was significantly increased; at the same time, in patients with hepatobiliary system lesions, this parameter increases even more and a decrease in B-lymphocytes is detected. In all patients with chronic opisthorchiasis, there is also an increased level of proinflammatory cytokine IL-8, which rises even more in the group with hepatobiliary system diseases. The data obtained indicate the involvement of all arms of the immune response in a prominent inflammatory process when chronic opisthorchiasis is complicated by clinically overt hepatobiliary system diseases: the degree of deviation in the indicators of the innate and adaptive immune response from the norm and from those in uncomplicated opisthorchiasis increases.

**Key words:** chronic opisthorchiasis, lymphocyte populations, innate immune response, adaptive immune response, diseases of the hepatobiliary system, DNT-lymphocytes, cytokines

## Введение

Описторхоз — широко распространенная гельминтозная инвазия в России. Крупнейшим эндемическим очагом описторхоза в мире является бассейн реки Обь в Западной Сибири. Пищевые трематоды *Opisthorchis felineus* колонизируют желчные протоки печени рыбоядных млекопитающих, включая человека. У хронически инвазированных людей это повреждает гепатобилиарную систему (ГБС), вызывая хроническое воспаление, перидуктальный фиброз, билиарную интраэпителиальную неоплазию и даже холангиокарциному [13, 14]. Несмотря на многочисленные патоморфологические исследования, системный иммунный ответ и клеточный патогенез этих нарушений изучены не-

достаточно. При гельминтозах реакция иммунной системы, направленная на защиту от инвазии, является одновременно одним из главных механизмов патогенеза: иммунологические реакции, переходя границы адекватного физиологического ответа, становятся иммунопатологическими, являясь причиной тяжелых органных поражений [10]. Выраженность иммунологического ответа обычно соответствует интенсивности инвазии и иммуногенности паразита. Степень изменений показателей иммунного ответа при описторхозе, как правило, коррелирует с тяжестью течения заболевания [9]. При переходе заболевания в хроническую стадию аллергическое влияние паразитов уменьшается и в клинике преобладают симптомы поражения внутренних органов [10].

Клиническая картина заболеваний развивается в результате воспалительного процесса в желчных протоках и желчном пузыре. Хроническое воспаление слизистой оболочки желчевыводящих путей, способствует застою желчи, повышению давления в желчных протоках с развитием внутривнутрипеченочного холестаза, о чем свидетельствуют нарушения в биохимических показателях крови [1]. Наряду с дистрофическими изменениями поверхностного эпителия слизистой желудка наблюдается отек, массивная инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами, плазматическими клетками, большим количеством эозинофилов, что свидетельствует об иммунологической природе воспаления и важной роли иммунологических реакций в организме при хроническом описторхозе [2].

В настоящей работе исследовали показатели иммунного реагирования при хроническом описторхозе в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболеваний ГБС (холецистит, холангит, панкреатит, гастрит, гастродуоденит).

## Материалы и методы

Обследовано 78 человек с диагнозом «Хронический описторхоз» (ХО) и 50 условно здоровых лиц. Обследуемые были разделены на три группы (в каждой примерно равное соотношение мужчин и женщин). Первая группа — контрольная (50 условно здоровых лиц, КГ), медиана возраста 40 (33–50) лет. Вторая группа — 21 пациент с хроническим описторхозом (ХО) без клинических проявлений заболеваний ГБС, медиана возраста 44 (35–59) года. Третья группа — 57 пациентов с хроническим описторхозом и клиническими проявлениями заболеваний ГБС (холецистит, холангит, панкреатит, гастрит, гастродуоденит), медиана возраста 56 (37–61) лет. Для подтверждения диагноза описторхоза использовались копроовоскопия и дуоденальное зондирование. Для подтверждения диагнозов заболеваний ГБС пациентам проводили ультразвуковую диагностику органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопию.

У всех трех групп пациентов определяли следующий спектр иммунологических показателей.

Исследование фенотипа лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phyco-erythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5). Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора OptiLys C Lysis Solution. Окраску антителами и лизирование проводили в соот-

ветствии с рекомендациями производителя. Анализировали окрашенные клетки на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Использовалось трехцветное иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD45, CD3/CD8/CD45, CD3/CD16<sup>+</sup>56/CD45 и CD3/CD19/CD45. Основные фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD16/56<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), Т-цитотоксические (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), NK-клетки (CD3<sup>-</sup>CD16/56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и Е в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Multiskan FC, Thermo Scientific) с помощью коммерческих наборов «Иммуноскрин-G, М, А-ИФА-БЕСТ» и «IgE-общий-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-4, IL-8, IL-10) определяли иммуноферментным методом (Multiskan FC, Thermo Scientific) с помощью коммерческих наборов «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Неспецифическая резистентность определялась по поглотительной способности нейтрофилов в тесте с частицами латекса (d 1 мкм) (ООО «ДИАЭМ», Москва). Анализу подвергались 200 нейтрофилов, после чего вычисляли процент нейтрофилов, имеющих поглощенные частицы [7]. Метаболическую активность нейтрофилов определяли цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия (ООО «ДИАЭМ», Москва) до диформаза. О степени активности нейтрофилов судили по количеству захваченного формаза. Спонтанный НСТ-тест отражал степень функционального раздражения нейтрофилов *in vitro*, стимулированный вариант (10% раствор пирогенала) характеризовал функциональный резерв [7]. Определение активности фермента миелопероксидазы нейтрофилов проводили спектрофотометрическим методом [11].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ Statistics Kingdom (<https://www.statskingdom.com>). Оценка значимости различий между группами проводилась с помощью теста Краскела–Уоллиса, при выявлении значимых различий проводили попарные сравнения с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>). Критический уровень значимости принимался равным 5%.

## Результаты

Исследование иммунного реагирования пациентов с хронической описторхозной инвазией в сравнении с группой здоровых лиц выявило различия в показателях макрофагально-фагоцитарного звена. У пациентов с ХО (2 и 3 группы) обнаружено повышение активности фермента нейтрофилов миелопероксидазы, повышение поглотительной активности нейтрофилов и показателей спонтанного и стимулированного вариантов НСТ-теста (табл.).

В обеих группах пациентов с хронической описторхозной инвазией по сравнению с контрольной группой снижается относительное и абсолютное количество CD8-лимфоцитов, повышается концентрация общего IgE.

При осложнении течения хронического описторхоза заболеваниями ГБС степень отклонения показателей адаптивного иммунного ответа от нормы увеличивается, только в этой группе выявляются достоверные отличия от контрольной: снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, абсолютного количества CD3, абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19).

Выявлены различия иммунологических показателей между группами пациентов с хронической описторхозной инвазией:

- показатели фагоцитарного звена иммунитета: у пациентов с клиникой поражения ГБС ниже показатель стимулированного варианта НСТ-теста чем в группе без клиники поражения ГБС;
- показатели гуморального звена: в группе с клиникой поражения ГБС выше концентрация общего IgE;

– показатели цитокинового звена: у пациентов с клиникой поражения ГБС концентрация провоспалительного цитокина IL-8 значительно выше (рис.).

Достоверных различий в показателях клеточного звена иммунного ответа между группами не обнаружено.

## Обсуждение

Показатели врожденного иммунного ответа у инвазированных *Opisthorchis felineus* в исследованиях Кальгиной Г.А. демонстрировали активацию фагоцитарного звена иммунитета [5]. Исследование влияния антигенов *O. viverrini* на фенотип нейтрофилов у инвазированных пациентов [12] также выявило активацию нейтрофилов, усиливающуюся у лиц с заболеваниями печени. Активация проявляется в способности вызывать повреждение тканей и генерировать провоспалительные молекулы. В нашем исследовании иммунологические показатели врожденного иммунного ответа у пациентов с хроническим описторхозом повышены в группах и с клиникой заболеваний ГБС, и без проявлений нарушения функционирования органов ГБС, что подтверждает активацию макрофагально-фагоцитарного звена у пациентов с описторхозной инвазией. При этом между группами с ХО наблюдаются достоверные различия: показатель стимулированного варианта НСТ-теста максимален при ХО без заболеваний ГБС, при наличии заболеваний ГБС он снижается, но остается достоверно выше значений контрольной группы. Это может быть связано с истощением резервных возможностей бактерицидных систем нейтрофилов у паци-

**Таблица. Иммунологические показатели пациентов с ХО и контрольной группы [Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)]**

Table. Immunological parameters of patients with CS and control subjects [Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)]

Показатели Indicators	КГ   KG n = 50	ХО без ЗГБС   CO without DHS n = 21	ХО с ЗГБС   CO with DHS n = 57
МП нейтрофилов, у.е.   Neutrophil MP, c.u.	261 (139–456)	782* (421–965)	749* (509–1184)
ФАН, %   PAN, %	76 (65–80)	84* (77–89)	82* (74–86)
НСТ спонтанный, %   NBT spontaneous, %	7,5 (2–11)	20* (15–25)	17* (14–24)
НСТ стимулированный, %   NBT stimulated, %	23 (15–29)	42* (34–50)	37* ** (31–45)
Лимфоциты, %   Lymphocytes, %	34 (31–37)	32 (26–38)	30* (26–36)
Лимфоциты, кл/мкл   Lymphocytes, cell/ml	2046 (1666–2212)	1800 (1558–2032)	1716* (1376–2053)
CD3, кл/мкл   CD3, cell/ml	1411 (1297–1727)	1310 (1194–1510)	1292* (1060–1558)
CD8, %	28 (23–33)	22* (17–29)	25* (21–31)
CD8, кл/мкл   CD8, cell/ml	570 (416–727)	383* (298–527)	437* (313–573)
CD19, кл/мкл   CD19, cell/ml	216 (167–284)	179 (130–266)	153* (116–240)
IgE, МЕ/мл   IgE, IU/ml	8 (4–19)	12 (2–21)*	20* ** (9–90)
IL-8, пг/мл   IL-8, pg/ml	6,5 (5–15)	1* (0,2–3)	13* ** (3–204)

**Примечание.** Приведены значения только тех показателей, по которым тест Краскела–Уоллиса выявил статистически значимые различия между группами. \* — отличие от КГ, \*\* — различия между группами ХО, статистически значимые по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Note. Showing only those with significant inter-group differences according to Kruskal–Wallis test. \* — difference from KG, \*\* — differences between the groups of CO, significant according to the U Mann–Whitney criterion with Bonferroni correction.

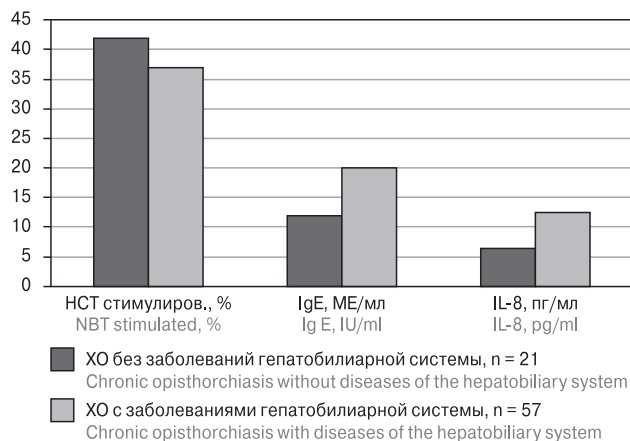


ентов с симптомами поражения гепатобилиарной системы из-за длительно протекающего воспаления.

Клеточное звено адаптивного иммунного ответа инвазированных *Opisthorhis felinus* характеризуется дисбалансом популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов [4, 6, 8]. В нашем исследовании показатели клеточного звена у пациентов с хронической описторхозной инвазией без клинических проявлений заболеваний гепатобилиарной системы демонстрируют снижение абсолютного и относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В группе с клиникой поражения гепатобилиарной системы выявляется еще более глубокий дисбаланс показателей: снижено относительное и абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное количество Т-лимфоцитов, относительное и абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, что может указывать на вовлечение клеточного иммунитета в патогенез осложнений ХО.

В исследованиях гуморального звена иммунного ответа обнаружена его активация при ХО [8]. У всех обследованных нами пациентов с ХО также активирован гуморальный иммунный ответ — значительно повышен уровень IgE, при этом у пациентов с клиникой поражения ГБС этот показатель еще более возрастает и выявляется снижение В-лимфоцитов.

Таким образом, у пациентов с хронической описторхозной инвазией при клинически выраженных поражениях органов гепатобилиарной системы существенно изменяются иммунологические показатели врожденного и гуморального звена иммунитета. В частности отмечается повышенный уровень IgE, который имеет очень важное значение в процессе формирования противопаразитарного иммунитета, запуская цепь процессов взаимодействия эозинофилов с гельминтами [1] и коррелирует с тяжестью патологического процесса. У этих пациентов отмечается также повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-8, важнейшей биологической функцией которого является высочайшая ак-



**Рисунок. Статистически значимые различия иммунологических показателей между группами пациентов с описторхозом (Me)**

Figure. Significant differences in immunological parameters between groups of patients with opisthorchiasis (Me)

**Примечание.** Оценка значимости различий между группами проводилась с помощью теста Краскела–Уоллиса, при выявлении значимых различий проводили попарные сравнения с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Note. The significance of the differences between the groups was assessed using the Kruskal–Wallis test, and when significant differences were identified, pairwise comparisons were performed using the nonparametric U Mann–Whitney criterion with Bonferroni correction.

тивность хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. IL-8 вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии, тем самым усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам (с последующей их экстравазацией), что обуславливает его основную роль в опосредовании воспалительного ответа [3]. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении всех звеньев иммунного ответа в выраженный воспалительный процесс при осложнении ХО клинически выраженными заболеваниями ГБС, а также об истощении резервных возможностей бактерицидных систем нейтрофилов у пациентов с симптомами поражения ГБС.

## Список литературы/References

1. Бакштановская И.В., Степанова К.Б., Кальгина Г.А., Степанова Т.Ф. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2018. № 1. С. 13–19. [Bakshatanovskaya I.V., Stepanova K.B., Kalgina G.A., Stepanova T.F. Relationships between biochemical parameters in patients chronic opisthorchiasis. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 2018, no. 1, pp. 13–19. (In Russ.)]
2. Белозеров Е.С., Шувалова Е.П. Описторхоз. М.: Медицина, 1981. 128 с. [Belozеров E.S., Shuvalova E.P. Opisthorchiasis. *Moscow: Medicine*, 1981, 128 p. (In Russ.)]
3. Ешмоллов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции. 2018. Т. 17, № 1. С. 17–22. [Eshmollov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. The role of cytokines TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 17–22. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22

4. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Лепехин А.В., Юркин А.Ю., Бужак Н.С. Характеристика клеточного иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных хроническим описторхозом // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т. 9, № 1. С. 40–44. [Ilyinskikh Y.N., Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N., Lepyokhin A.V., Yurkin A.Yu., Buzhak N.S. Characterization of cellular immune response associated with infection intensity in chronic opisthorchiasis patients. *Byulleten' sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2010, vol. 9, no. 1, pp. 40–44. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2010-1-40-44
5. Кальгина Г.А., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф., Григорьева С.А., Курлаева Л.В., Фадеева Н.В. Неспецифическая резистентность у пациентов с хронической описторхозной инвазией в Тюменской области // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: пятый сб. науч. работ. Тюмень, 2017. С. 53–55. [Kalgina G.A., Stepanova K.B., Stepanova T.F., Grigorieva S.A., Kurlaeva L.V., Fadeeva N.V. Nonspecific resistance in patients with chronic opisthorchiasis invasion in the Tyumen region. The most important issues of infectious and parasitic diseases: Fifth collection of scientific papers. *Tyumen*, 2017, pp. 53–55. (In Russ.)]
6. Курлаева Л.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Кальгина Г.А., Григорьева С.А. Основные показатели клеточного иммунитета при хроническом описторхозе у лиц, проживающих на территории Тюменской области // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: шестой сб. науч. работ. Ижевск: ООО «Принт», 2018. С. 67–69. [Kurlaeva L.V., Stepanova T.F., Stepanova K.B., Kalgina G.A., Grigorieva S.A. The main indicators of cellular immunity in chronic opisthorchiasis in people living in the Tyumen region. The most important issues of infectious and parasitic diseases: Sixth collection of scientific papers. *Izhevsk: Print LLC*, 2018, pp. 67–69. (In Russ.)]
7. Меньшиков И.В., Бедулева Л.В. Основы иммунологии: лабораторный практикум. Ижевск: Удмуртский университет, 2001. 133 с. [Menshikov I.V., Beduleva L.V. Foundations of Immunology. Laboratory Workshop. *Izhevsk: Udmurt University*, 2001. 133 p. (In Russ.)]
8. Москаленко О.Л., Филимонова Л.А., Яскевич Р.А. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с клиникой поражения гепатобилиарной системы // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2019, Т. 11, № 5-2. С. 90–94. [Moskalenko O.L., Filimonova L.A., Yaskevich R.A. Changes of immunological indices in patients with chronic opisthorchiasis with the clinic of lesions of the hepatobiliary system. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019, vol. 11, no. 5-2, pp. 90–94. (In Russ.)] doi: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-90-94
9. Степанова Т.Ф. Описторхоз: новый взгляд на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ. Тюмень: Изд-во ТГУ, 2002. 196 с. [Stepanova T.F. Opisthorchiasis: new views on invasive disease, the basics of clinical rehabilitation, the methodology of large-scale recreational work. *Tyumen: Tyumen State University*, 2002. 196 p. (In Russ.)]
10. Филимонова Л.А., Борисенко Т.А. Описторхоз, клинические проявления // Сибирское медицинское обозрение. 2006. Т. 39, № 2. [Filimonova L.A., Borisenko T.A. Opisthorchiasis, clinical. *Siberian Medical Review*, 2006, vol. 39, no. 2. (In Russ.)]
11. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса человека. В кн.: Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. С. 126–127. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. Methodical recommendations for evaluation of human immune status. In: *Ecological Immunology*. Moscow: Publishing house VNIRO, 1995, pp. 126–127. (In Russ.)]
12. 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, vol. 14, no. 5: e0216757. doi: 10.1016/j.ijpara.2019.11.007
13. Salao K., Spofford E.M., Price C., Mairiang E., Suttiprap S., Wright H.L., Sriya B., Enhanced E. Neutrophil functions during Opisthorchis viverrini infections and correlation with advanced periductal fibrosis. *Int. J. Parasitol.*, 2020, vol. 50, no. 2, pp. 145–152. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.11.017
14. Yurlova N.I., Yadrenkina E.N., Rastyazhenko N.M., Serbina E.A., Glupov V.V. Opisthorchiasis in Western Siberia: epidemiology and distribution in human, fish, snail, and animal populations. *Parasitol. Int.*, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 355–364. doi: 10.1371/journal.pone.0216757

**Авторы:**

**Григорьева С.А.**, научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

**Степанова К.Б.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клиники и иммунологии биогельминтозов ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

**Степанова Т.Ф.**, д.м.н., профессор, директор ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

**Кальгина Г.А.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

**Курлаева Л.В.**, младший научный сотрудник группы клинической и экспериментальной иммунологии ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия.

**Authors:**

**Grigorieva S.A.**, Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

**Stepanova K.B.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Clinics and Immunology of Biohelminthiasis, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

**Stepanova T.F.**, DSc (Medicine), Professor, Director, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

**Kalgina G.A.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

**Kurlaeva L.V.**, Junior Researcher, Clinical and Experimental Immunology Group, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation.