

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА – ТРЕМАТОДЫ *OPISTHORCHIS FELINEUS* НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА

A.G. Rybka

IMPACT OF THE NATURAL ENVIRONMENTAL FACTOR - TREMATODE *OPISTHORCHIS FELINEUS* ON THE SYSTEM OF REGULATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF SOMATIC CELLS

Аннотация. Одним из ведущих эпигенетических факторов канцерогенеза является высокий уровень пролиферативной активности соматических клеток. Активацию пролиферации холангиоцитов на фоне инвазии организма трематодой *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884) описывают многие исследователи. В настоящем исследовании показана роль метаболитов метацеркариев и описторхов в индукции пролиферативной активности соматических клеток гепатобилиарной системы и других органов. Рассмотрено значение клеточно-тканевых биорегуляторов в возрастании уровня пролиферативной активности различных тканей у инвазированных трематодой организмов. Из полученных на модели гепатоцеллюлярной ткани данных следует, что к кейлон-содержащему фактору из ткани печени здоровых животных, как ингибитору клеточно-тканевой пролиферации, более чувствительными оказались гепатоциты неинвазированных описторхами инбредных мышей по сравнению с животными, инвазированными указанным биотическим патогеном в течение 2-х месяцев. Уровень биологической активности исследуемого тканеспецифического эффектора, выделенного из ткани печени мышей с тем же сроком инвазии описторхами, является более низким, чем в группе неинвазированных животных. Отсюда следует, что активация клеточно-тканевой пролиферации инвазированных описторхами животных, обусловлена нарушением механизмов регуляции клеточно-тканевого гомеостаза. Снижение функции контроля над митотическим циклом соматических клеток при паразитировании в гепатобилиарной системе организма трематоды *Opisthorchis felineus* подтверждается возрастанием скорости роста сингенных злокачественных опухолей, а также модификацией эффекта гомологичного лейкоцитарного интерферона из ингибитора злокачественного процесса – в

Abstract. One of the leading epigenetic factors of canerogenesis is a high level of proliferative activity of somatic cells. Activation of cholangiocyte proliferation against the background of organismal invasion by trematode *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884) is described by many researchers. The present study shows the role of metabolites of metacercariae and opisthorchis in the induction of proliferative activity of somatic cells of the hepatobiliary system and other organs. The significance of cell-tissue bioregulators in increasing the level of proliferative activity of various tissues in trematode-infected organisms has been considered. It follows from the data obtained on the model of hepatocellular tissue that kylon-containing factor from liver tissue of healthy animals, as an inhibitor of cell-tissue proliferation, was more sensitive to hepatocytes of uninvaded inbred mice as compared to the animals invaded with the above biotic pathogen for 2 months. The level of biological activity of the studied tissue-specific effector isolated from the liver tissue of mice with the same period of opistorch invasion is lower than in the group of uninvaded animals. Hence, it follows that activation of cell-tissue proliferation in opistorch-infected animals is caused by disturbed regulation mechanisms of cell-tissue homeostasis. Decrease in the function of control over somatic cell mitotic cycle during parasitization in the hepatobiliary system of *Opisthorchis felineus* trematode is confirmed by increase in growth rate of syngeneic malignant tumors as well as modification of homologous leukocyte interferon effect from inhibitor of malignant process – to activator. Induction of intensive regenerative

активатора. Индукция метаболитами описторхов интенсивной регенераторной пролиферации холангиоцитов в результате дисфункции механизмов их клеточно-тканевой регуляции – является промоторным фактором процесса онкогенеза.

Ключевые слова: пролиферативная активность; холангиоциты; кейлон-содержащий фактор; клеточно-тканевые биорегуляторы; промоторный фактор; холангиоканцерогенез; метаболиты; описторхи; метациркарии; хронический описторхоз.

Сведения об авторе: Рыбка Ангелина Григорьевна, ORCID: 0000-0002-1692-3825, eLibrary SPIN-код 3087-4359, канд. биол. наук, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия, fond.quality.life@rambler.ru

proliferation of cholangiocytes by opisthorchial metabolites as a result of dysfunction of their cell-tissue regulation mechanisms is a promoter factor of oncogenesis process.

Key words: proliferative activity; cholangiocytes; kylon-containing factor; cell-tissue bioregulators; promoter factor; cholangiocarcinogenesis; metabolites; opisthorches; metacercariae; chronic opisthorchiasis.

About the author: Angelina G. Rybka, ORCID: 0000-0002-1692-3825, eLibrary SPIN code: 3087-4359, Candidate of Biological Sciences, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia, fond.quality.life@rambler.ru

Рыбка А.Г. Воздействие природного экологического фактора – трематоды *Opisthorchis felinus* на систему регуляции пролиферативной активности соматических клеток организма // Вестник Нижневартковского государственного университета. 2024. № 2(66). С. 61-75. <https://doi.org/10.36906/2311-4444/24-2/06>

Rybka, A.G. (2024). Impact of Natural Environmental Factor – Trematode *Opisthorchis felinus* on the System of Regulation of Proliferative Activity of Somatic Cells. *Bulletin of Nizhnevartovsk State University*, 2(66), 61-75. (in Russ.). <https://doi.org/10.36906/2311-4444/24-2/06>

Введение. Литературные сведения о роли природного экологического фактора Тюменского региона – описторхозной инвазии в развитии первичного холангиоцеллюлярного рака печени многочисленны и подтверждаются исследованиями [1; 3; 24; 26; 34; 35]. На основании гиперэндемичности указанной территории по паразитированию в гепатобилиарной системе организма человека биотического патогена - гельминта *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884), хронический описторхоз рассматривается как факультативный предрак печени [26]. Однако, механизмы промоторного действия хронической инвазии трематоды *Opisthorchis felinus* на холангиоканцерогенез изучены недостаточно.

В основе возникновения в организме многих патологических процессов, в том числе и злокачественного, лежит нарушение регуляции размножения соматических клеток (СК), т.е. тканевого гомеостаза. В этом случае формируется среда, детерминирующая пролиферативную активность СК, их трансформацию [9; 24]. Установлено, что хроническая описторхозная инвазия организма трематодой *Opisthorchis felinus* сопровождается активной пролиферацией клеток желчных протоков, перихолангиофиброзом, метаплазией и аденоматозом протокового эпителия [1; 3; 8; 9; 24; 26; 34; 35; 37].

Регуляция интенсивности клеточной пролиферации опосредуется медиаторами, которые синтезируются соматическими клетками различных тканей, в т. ч. злокачественными. Одним из таких медиаторов является тканевой фактор (кейлоны, КФ), продуцируемый дифференцированными клетками и ингибирующий пролиферацию клеток на основе биологического принципа обратной связи. Обладает тканеспецифичностью [11; 20].

Тот факт, что описторхозная инвазия индуцирует в тканях организма активацию процессов клеточной пролиферации, даёт основание полагать о нарушении механизмов регуляции тканевого гомеостаза, в том числе рост-ингибирующим тканеспецифичным кейлонным фактором. Однако, указанные механизмы регуляции клеточно-тканевой пролиферации при описторхозной инвазии изучены недостаточно, практически в научной литературе такие данные не встречаются. В связи с этим целью экспериментального исследования явилось изучение процессов пролиферации тканей, ингибирующего их активность экзогенного тканеспецифичного мембранотропного кейлон-содержащего фактора и чувствительности к нему соматических клеток при инвазии организма гельминтом *Opisthorchis felineus*.

Методы и материалы. Научно-исследовательские работы произведены в лаборатории канцерогенеза кафедры онкологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России. В качестве объектов исследования для изучения влияния описторхозной инвазии на системы регуляции гомеостаза организма использовали мышей инбредных линий: F1 [CBA/Lac x C57B1/6], CBA/Lac, DBA/2, Balb/c, A/sn (Y). Объекты исследования, полученные из коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – сингенные перевивные *in vivo* опухолевые штаммы: рак шейки матки -5 (РШМ-5), карцинома толстой кишки (АКАТОЛ).

С целью исключения механического прессинга гельминтов на протоковый эпителий и изучения *in vivo* биологического воздействия собственно метаболитов метацеркариев и описторхов на холангиоциты, гепатоциты и другие СК - была выбрана модель дистанционного тестирования эффекта воздействия метаболитов на ткани организма путём культивирования зрелых личинок и морит в диффузионных камерах в/б с использованием инбредных мышей (Y).

Выделенные из рыбы стандартным методом метацеркарии с помощью глазной пипетки вводили в ротовую полость мышам (25–30 шт. в 0,9% NaCl). Инвазия животных описторхами валидировалась наличием гельминтов (взрослых особей) в гепатобилиарном тракте [21].

Проллиферативная активность (ПА) соматических клеток во всех экспериментах изучалась по включению H^3 -тимидина в ДНК и радиометрии в жидком сцинтилляторе (β -счетчик, имп./сек.), а также с помощью автордиографии (индекс меченных ядер, ИМЯ). В экспериментах за 1 час до эвтаназии мышам *in vivo* вводили H^3 -тимидин. Ткани

выделенных органов животных для автордиографии фиксировали в 10,0% растворе нейтрального формалина.

Клеточно-тканевой биорегулятор (кейлонный фактор, КФ), для изучения его биологического воздействия на соматические клетки, экстрагировали из водного гомогената тканей органов инбредных мышей путём осаждения гликопротеидных фракций 70–81% этанолом. Выделенные фракции лиофилизировали. Лيوфилизированный экстракт использовали для биологического тестирования уровня активности тканевых кейлонов и чувствительности к ним соматических клеток. Исследования производили на инбредных животных с частичной резекцией печени.

Эвтаназия мышей производилась методом цервикальной дислокации. Для статистических расчётов использовали стандартные методы. Оценку достоверности результатов (p) производили согласно t – критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате экспериментальных исследований на инбредных мышах с использованием культуры метацеркарий и описторхов в диффузионных камерах *in vivo* было установлено, что возрастание ПА в соматических клетках гепатобилиарной системы (гепатоциты, холангиоциты) и других органах (почки, поджелудочная железа, селезёнка, лимфоузлы и др.) индуцируется метаболитами метацеркарий и, в последующем, описторхов [21].

Также, полученные данные при 2-х месячной инвазии мышей F1 [СВА/Лас x C57B1/6] экопатогенным паразитом *Opisthorchis felineus* показали значительное возрастание ПА тканей следующих органов: печени – на 36,0%; почек – на 42,3%; желудка – на 88,5%; поджелудочной железы – на 32,9%; селезенки – на 26,3%. Результаты с аналогичной тенденцией были получены и на мышах линии СВА/Лас.

При длительном паразитировании описторхов в гепатобилиарной системе мышей линии ♂ СВА/Лас (4 мес.) установлено, что ПА эпителия холедоха согласно результатам полученного митотического индекса (МИ) увеличивается на 41,2% (МИ $1,2 \pm 0,01$ против $0,85 \pm 0,01$; $p < 0,001$), а эпителия внутрипеченочных протоков – на 45% (МИ $4,0 \pm 0,01$ против $1,8 \pm 0,02$; $p < 0,001$) по сравнению с контролем. Аналогичные данные получены на мышах линии ♂ ДВА/2. ПА холангиоцитов при сроке описторхозной инвазии 4 месяца -превышала контроль на 50,0% (МИ $5,0 \pm 0,01$ против $2,5 \pm 0,01$; $p < 0,001$).

Что касается гепатоцитов, то их ПА в различных частях печеночных долек при указанном выше сроке паразитарной инвазии не одинакова. Исследования, выполненные на ♂ ДВА/2 с 4-х месячной описторхозной инвазией, показали, что в центральной части печеночной дольки ИМЯ (индекс меченных ядер) по сравнению с контролем снижен на 33,8% ($52,6 \pm 0,8$ против $79,4 \pm 1,1$; $p < 0,001$), тогда как в середине печеночной дольки этот показатель превышает контроль на 48,3% ($95,8 \pm 0,7$ против $64,6 \pm 0,7$; $p < 0,001$). На периферии же печеночной дольки уровень ИМЯ также достоверно превалирует по сравнению с группой контроля на 10,7% ($62,3 \pm 0,8$ против $56,6 \pm 0,7$; $p < 0,01$). Вероятно, это различие обусловлено степенью трофического обеспечения в зависимости от локализации клеток в

печеночной дольке. В среднем, ПА гепатоцитов (МИ) у инвазированных описторхами мышей ♂ДВА/2 в течении 4-х месяцев выше контроля на 23,8%.

Кроме того, по сравнению с активацией процессов пролиферации тканей большинства органов инбредных животных на фоне хронической описторхозной инвазии – пролиферативная активность клеток костного мозга постоянно находится в угнетенном состоянии, в среднем, на 15%.

Известно, что возрастание активности пролиферации клеточно-тканевых структур организма создаёт условия для трансформации нормальных клеток в злокачественные. Обязательным условием процесса трансформации клеток и развития карцином/бластом являются мутации генов контроля пролиферации – «генов-супрессоров», обуславливающие неконтролируемое возрастание выработки уровня митогенных факторов [7].

С одной стороны – снижение активности репаративной системы ДНК возможно в случае мутации генов, которые отвечают за функцию указанной системы. С другой стороны – потеря возможности СК восстанавливать собственную структуру ДНК может привести к возникновению мутаций и в онкогенах, и в генах-супрессорах (антионкогенах), функция которых в отношении регуляции клеточной пролиферации (торможения) и дифференцировки утрачивается [7]. Такие СК перестают реагировать на сигналы из окружающей среды, у них возникает ауто- и паракринная стимуляция сигналов пролиферации, происходят торможение процесса апоптоза, в результате – генетическая нестабильность обуславливает их трансформацию [13].

Необходимо отметить, что ускорение процессов пролиферации тканей может быть опосредовано различными факторами. Рядом авторов выявлено множество (в пределах 40) экскреторно-секреторных продуктов гельминта *Opisthorchis felinus* [17], которые обладают свойствами биологического воздействия на ткани организма-хозяина.

Размножение клеток регулируется гомеостатическими механизмами организма на различных уровнях: тканевом (в т. ч. кейлонные эфффекторы), межтканевом (генотропные активаторы) и организменном (нервная, эндокринная и иммунологическая регуляция), которые детерминируют активацию или ингибицию митотического цикла. Получение данных о механизмах действия клеточно-тканевых биорегуляторов является основой для понимания сущности процессов, осуществляющихся в живых системах. Исходя из того, что система регуляция клеточного цикла основана на двух видах сигналов: один из них – о неповреждённости генома, другой – о воздействии внешних стимулирующих или ингибирующих митоз факторов [19], то в тканевой регуляции процесса пролиферации и поддержания структурного гомеостаза на клеточно-тканевом уровне значимую роль играет синтез дифференцированными клетками ткани кейлон-содержащего фактора [12; 18; 19].

Кейлоны угнетают пролиферацию незрелых клеток этой же ткани на основе биологического механизма обратной связи: снижение числа дифференцированных клеток в ткани опосредует снижение уровня выработки кейлонов; вследствие снижения содержания указанного тканеспецифического эфффектора возрастает митотическая

активность тканевых клеток [11; 18; 20; 27]. В результате данного механизма поддерживается необходимое количество клеток в тканях. Отсюда следует, что изучение механизма регуляции тканевого гомеостаза при описторхозной инвазии организма кейлон-содержащим фактором имеет большое значение для определения роли его в промоции холангиоканцеогенеза [22].

В связи с тем, что у инбредных мышей не представляется возможным выделение тканей, выстилающих желчные протоки, и получение из них кейлон-содержащего экстракта, то для изучения и понимания закономерностей гомеостатического механизма тканевой регуляции пролиферации холангиоцитов при инвазии организма описторхами существенными являются данные, полученные на модели гепатоцеллюлярной ткани.

При исследовании кейлонной активности экстракта из ткани печени неинвазированных описторхами инбредных мышей установлено достоверное снижение пролиферации гепатоцитов в опытной группе на 60,1 % ($251,5 \pm 70,3$ имп. /100 сек. против $630,9 \pm 93,3$ имп. /100 сек. в контроле, $p < 0,05$). В качестве тест-объекта на тканеспецифичность кейлонного экстракта из ткани печени были использованы почки. Митотическая активность клеток данного органа в контрольной и опытной группах статистически недостоверна ($p > 0,05$). Таким образом, выделенный экстракт из ткани неинвазированной трематодой *Opisthorchis felineus* печени обладает выраженной тканеспецифической кейлонной активностью и может быть использован для выполнения экспериментальных исследований.

Результаты изучения чувствительности гепатоцитов при описторхозной инвазии длительностью 2 месяца (♂ СВА/Лас) к кейлонному фактору, выделенному из ткани здоровой печени (вводился в/б в дозе 10 мг на мышь), показали разницу с неинвазированными животными. У мышей с описторхозной инвазией синтез ДНК в гепатоцитах ингибируется КФ на 20,0% ($249,8$ имп/мин: -КФ против $200,4$ имп/мин: +КФ), а в контрольной группе (животные не инвазированы) чувствительность гепатоцитов к КФ несколько выше – ингибция пролиферативной активности составила 27,8% ($643,8$ имп/мин: -КФ против $464,6$ имп/мин: +КФ). Полученные данные свидетельствуют о том, что гепатоциты не инвазированных гельминтами животных к действию ингибитора пролиферации, выделенного из ткани здоровой печени, чувствительны в большей степени чем гепатоциты животных, инвазированные трематодами в течение 2-х месяцев (ниже на 7,8%).

Биологическая активность КФ, выделенного из печени мышей при вышеуказанном сроке описторхозной инвазии, имеет аналогичную чувствительности гепатоцитов к КФ тенденцию. При воздействии кейлон-содержащего экстракта, полученного из печени мышей с 2-х месячной описторхозной инвазией, отмечается меньший процент торможения пролиферации ($609,8$ имп/мин) – 66,8%, чем при воздействии КФ, выделенного из печени не инвазированных животных ($387,5$ имп/мин) – 78,9% по отношению к контролю ($1836,2$ имп/мин). На основании полученных данных можно сделать вывод, что 2-х месячная

описторхозная инвазия влияет на активность кейлон-содержащего экстракта печени. У практически здоровых животных КФ более выраженно тормозит пролиферацию клеток ткани, чем у инвазированных (ниже на 12,1%).

Практически, снижение показателя уровня чувствительности гепатоцитов к кейлонному фактору при описторхозной инвазии (7,8%) и биологической активности КФ, выделенного из печени мышей, инвазированных описторхами (на 12,1%) – имеют одну и ту же тенденцию.

Таким образом, результаты исследования показали, что при длительной описторхозной инвазии активация пролиферации тканей организма ассоциируется с нарушением механизмов её регуляции – снижением активности мембранотропного гомеостатического фактора (биорегулятора), ингибирующего пролиферацию (кейлоны, КФ) и чувствительности к нему рецепторов соматических клеток.

Отклонение от нормы механизмов регуляции клеточно-тканевого гомеостаза, индуцированное инвазией биотического патогена *Opisthorchis felineus* – опосредует существенное снижение функций сбалансированного управления митотическим циклом и процессом дифференцировки клеток. Это является фактором, детерминирующим возникновение и развитие процесса онкогенеза [29].

Полученные результаты экспериментальных исследований активности кейлон-содержащего экстракта и чувствительности к нему соматических клеток при описторхозе на модели печени инбредных мышей дают основание полагать об аналогичных нарушениях регуляции пролиферации клеток других тканей, в том числе протокового эпителия. То есть, нарушение механизма биологического действия антипролиферативных сигналов кейлонн-содержащего фактора через трансмембранные рецепторы СК приводит к размножению клеток, нечувствительных к подавляющим рост факторам, что является возможным промотором холангиоканцерогенеза.

Изменение концентрации или активности КФ вслед за канцерогенным воздействием каких-либо веществ выявлено многими авторами, а на стадии формирования опухолевых узелков этот механизм нарушен [20; 28; 29]. Возможно, в снижении чувствительности рецепторов соматических клеток к КФ играет роль активация ПОЛ цитомембран и их дестабилизация [22].

Нарушение регуляции тканевого гомеостаза организма при инвазии гепатобилиарной системы мышей трематодой *Opisthorchis felineus* в сторону активации процессов пролиферации подтверждается и следующими данными. Показано, что скорость роста сингенных злокачественных опухолей (ЗО) при ХО относительно ГС значительно возрастает: инвазия 1 месяц, ♂ F1 [СВА/Лас х С57В1/6], ЗО РШМ-5 – на 33,3% ($p<0,05$); инвазия 4,5 месяца, ♀ СВА/Лас, ЗО РШМ-5 - на 29,7% ($p<0,05$); инвазия 4 месяца, ♀ Balb/c, ЗО АКТОЛ – на 650,0% ($p<0,001$). Полученные результаты исследования являются значимыми для оценки роли нарушения регуляции тканевого гомеостаза организма на фоне описторхозной инвазии в детерминации процесса холангиоканцерогенеза.

Кроме того, необходимо отметить, что при тканевом стрессе в регуляции клеточно-тканевого гомеостаза (процессы пролиферации и дифференцировки клеток) участвует система интерферонов (ИФН), которую образуют гены, рецепторы и эффекторные молекулы [10; 25; 30]. Из всех видов ИФН одним из наиболее значимых для гомеостаза организма и фармакологии является лейкоцитарный интерферон (L-ИФН/ ИФН- α), содержание которого составляет 95,0% от всех молекул интерферона [4; 6]. L-ИФН свободно циркулирует в крови и быстро распространяется по органам и тканям. Взаимодействие L-ИФН с клетками ткани реализуется через специфические мембранные рецепторы, ферментативные системы [37; 38], обеспечивающие передачу сигналов в клеточное ядро для реализации биологических эффектов [32; 33].

Среди 300 эффектов системы интерферонов L-ИФН – кроме антивирусного, антимикробного, иммуномодулирующего и других – обладает антипролиферативным и антитуморогенным действием [6]. В настоящее время при опухолях различной гистологической структуры и локализации с целью профилактики опухолевой прогрессии, рецидивов и метастазов применяют препараты на основе L-ИФН. Систему интерферонов относят к ингибирующему регулятору практически всех звеньев онкогенеза: инициации, пролиферации, прогрессии и метастазирования [2; 5; 14; 31]. Эффект торможения процессов пролиферации данным цитокином охватывает все клетки организма, однако максимальная чувствительность наблюдается у быстроразмножающихся клеток [16]. Также известно, что L-ИФН может ингибировать в опухолевых клетках определённые онкогены (с-мус, с-src, сHa-ras) и индуцировать активацию других участков генома, которые способны обеспечить проапоптотическую активность [15]. Существенным эффектом L-ИФН является способность в недифференцированных опухолевых клетках индуцировать процессы созревания при ингибции процессов их пролиферации [16; 23].

Ранее нами на инбредных мышах-опухоленосителях ♀ СВА/Лас с инокуляцией сингенной опухоли РШМ-5 подкожно ($0.5 \text{ мл/} 1 \times 10^6 \text{ клеток}$), инвазированных биотическим патогеном *Opisthorchis felinus* в течение 4,5 мес. было показано (Рыбка А.Г., Шайн А.А., ж. «Цитокины и воспаление», 2002), что при внутрибрюшинном введении им ростиингибирующего фактора трансформированных клеток (L-ИФН) в дозе 5×10^3 Ед. в течение 20 дней наблюдается возрастание скорости роста указанной опухоли на 104,0 % (2 гр.) по сравнению с инвазированными мышами-опухоленосителями (1 гр.) и на 133,7 % превысила этот показатель в группе (3 гр.) неинвазированных животных-опухоносителей.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что при внутрибрюшинном введении гомологичного лейкоцитарного L-ИФН в указанных дозе и периоде инбредным мышам-неопухоленосителям ♂ ДВА/2 и ♀ СВА/Лас со сроком описторхозной инвазии 4 мес. – МИ эпителия внутрипеченочных протоков достоверно снижался на 20,0% и 55,5% соответственно. Т. е. исследуемый ростиингибирующий цитокин L-ИФН в определённой степени конкурирует с ростовыми факторами описторхов.

Данные литературы показывают, что в неинвазированных описторхами организмах L-ИФН ингибирует процесс ПА во всех тканях, в том числе эффективно в карциномах [16; 23]. Природа механизмов стимулирования роста клеток опухолевой ткани при введении в организм ИФН остается неясной. Однако известно, что в опухолевых клетках имеются дефекты в регуляторной цепи пролиферации. При канцерогенезе происходит гиперэкспрессия клеточных рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью к факторам роста (ФР), т.е. нарушается регуляция поверхностных клеточных рецепторов и значительно возрастает трансдукция митогенных сигналов внутрь клетки. Возможно, значительная самообеспеченность злокачественной опухоли сигналами роста (митогенными сигналами) на фоне высокого уровня циркулирующих в среде организма факторов роста гельминтов с учетом гиперэкспрессии тропных к ним мембранных рецепторов детерминирует определённые особенности биологического действия ингибитора пролиферации соматических и злокачественных клеток L-ИФН. Возможно, ростовые факторы, выделяемые описторхами и опухолевой тканью, синергично конкурируют с L-ИФН, превалируя в биологическом действии на ткани – активируют пролиферативные процессы в карциномах. В отсутствии же у инвазированных описторхами мышей злокачественных опухолей гомологичный L-ИФН оказывает определённый рост-ингибирующий эффект на СК.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при наличии в организме злокачественной опухоли на фоне длительной описторхозной инвазии модифицируется эффект ингибитора злокачественного роста – гомологичного лейкоцитарного интерферона (L-ИФН), в стимулятора [21].

Модификация антитуморогенного эффекта L-ИФН под воздействием выделяемых в среду организма метаболитов описторхов (факторов роста) и факторов роста карцином в сторону активации злокачественного процесса возможна только на уровне регуляции функции клеточного генома.

Выводы. 1. Длительное паразитирование в гепатобилиарной системе организма экзопатогенного гельминта *Opisthorchis felinus* опосредует нарушение механизмов регуляции клеточно-тканевого гомеостаза в сторону снижения биологической функции ростиингибирующего тканеспецифического кейлон-содержащего фактора, т. е. снижения контроля над митотическим циклом СК. Это обуславливает высокую пролиферативную активность холангиоцитов и других СК организма.

2. Нарушение механизмов регуляции клеточно-тканевого гомеостаза организма подтверждается явлением модификации биологического действия гомологичного лейкоцитарного интерферона у инбредных мышей-опухоленосителей с хроническим описторхозом - из ингибитора канцерогенеза в активатора. Установленная закономерность предполагает исключение применения L-ИФН (ИФН-α) у больных ХО со злокачественными процессами.

3. Снижение активности рост-ингибирующего тканеспецифичного кейлон-содержащего фактора и чувствительности к нему соматических клеток на фоне хронической инвазии организма гельминтом *Opisthorchis felineus* при воздействии на ткани протокового эпителия мутагенов/канцерогенов играет роль промотора злокачественных опухолей, в том числе холангиоканцерогенеза.

4. Одной из задач вторичной профилактики холангиоканцерогенеза в постгельминтный период является разработка биотехнологических методов, восстанавливающих системы регуляции клеточно-тканевого гомеостаза организма, т. е. управление митотическим циклом и процессом дифференцировки соматических клеток.

Литература

1. Богданов А.О., Прокудина Д. В., Байков А. Н., Салтыкова И. В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печёночными сосальщиками // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 83-90.
2. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами // Современная онкология. 2014. № 1. С. 2-7.
3. Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Зуевский В.П., Лазарев С.Д., Барышников А.П., Симонов А.В., Лукманов И.Р., Урузбаев Р.М., Золотухина Е.В., Шидин В.А. Закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазионного описторхоза // Тюменский медицинский журнал. 2015. № 17(3). С. 11-13.
4. Волкова, М.А. Интерфероны и их применение в онкогематологии // Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 1. С. 25-33.
5. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е., Безденежных Н.А. Экспериментальное и клиническое обоснование применения препаратов интерферона при онкопатологии // Здоровье женщины. 2009. № 7(43). С. 224-228.
6. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году // Интерферон-2011: Сборник научных статей. М., 2012. С. 14-34.
7. Залетаев Д.В. и др. Функциональный анализ опухолевых геномов и разработка тест-систем для ранней диагностики, прогноза течения и оптимизации терапии злокачественных новообразований // Вестник РАМН. 2013. Т. 68. № 9. С. 7-14.
8. Иванских В.И., Близнюк В.В. Влияние описторхисов на проявление вирусов герпеса второго типа в эксперименте и их возможное участие в механизме возникновения первичного рака печени // Медицинская паразитология. 1996. № 2. С. 23-26.
9. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев: Наукова думка, 1977. Т. 235. С. 2004.
10. Караулов А.В. Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона // Иммунология. 2007. № 4. С. 240-243.

11. Кетлинский С.А. и др. Кейлоны и регуляция деления клеток. М.: Медицина, 1984.
12. Кокорина Н.В., Морозик М.С., Малиновская Ю.В. Механизмы клеточной дифференцировки. Минск: ИВЦ Минфин, 2017. 92 с.
13. Копнин. Б.П. Нестабильность генома и онкогенез // Молекулярная биология. 2007. Т. 41. № 2. С. 369-380
14. Кособокова Е., Косорукова В. Интерфероны в онкологии // Врач. 2010. № 11. С. 18-21.
15. Лисяный Н.И., Семенова В.М., Любич Л.Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии //Ukrainian Neurosurgical Journal. 2004. №. 3. С. 29-36.
16. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 1. С. 59-61.
17. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus* // Паразитология. 2014. Т. 48. № 3. С. 169-184.
18. Мамедов М.К. Роль кейлонной концепции в развитии взглядов на механизмы регуляции клеточного деления // Биомедицина. 2006. № 4, С. 36-39.
19. Мельникова В.М. Влияние белков кейлонов в норме и при злокачественном перерождении // Актуальные проблемы современной медицины и фармации: Мат-лы 72 научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием (18–20 апреля 2018). Минск: БГМУ, 2018. С. 655.
20. Окулов В.Б. Кейлоны и опухолевый рост // Вопросы онкологии. 1981. Т. 27. № 4. С. 101-114.
21. Рыбка А. Г. К вопросу о влиянии биотического фактора – инвазии трематоды *Opisthorchis felinus* на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. № 3. С. 232-236. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-3-232-236>
22. Рыбка А.Г. Дисбаланс иммунобиологической реактивности организма, инфекция и факторы мутагенеза в гепатобилиарной системе при воздействии природно-очагового фактора среды обитания — инвазии трематоды *Opisthorchis felinus* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 1. С. 172-178. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IIR-1737>
23. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. Т. С. 211-218.
24. Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Ковширина А.Е., Федотова М.М. и др. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felinus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации // Бюллетень сибирской медицины. 2016. № 15(5). С. 147-158.
25. Хаитов, Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М: Медицина, 2010. 752 с.
26. Шайн А.А., Шаназаров Н.А., Бабинов Б.Н., Федоров Н.М. и др. Кафедра онкологии Тюменской ГМА. Сорок лет научно-исследовательской и педагогической работы // Тюменский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 8-11.

27. Элкибадзе Г.М., Элкибадзе А.Г. Общие принципы авторегулирования роста ткани во взрослом организме II. Концепция адаптационного механизма контроля массы ткани // Вестник РАЕН. 2006. № 2. С. 32-40.
28. Barbason H., Smoliar V. Activite mitotique lors de la periode preneoplasique precedant la cancerisation du foie par la diethylnitrosamine // Jn. Experiential. 1976. 32(1). Pp. 106-108.
29. Dexter T.M., White H. Growth without inflation. Nature, 1990. Vol. 24. Pp. 380-381.
30. Donnelly R.P. Interferon-lambda: a new addition to an old family J Interferon. Cytokine Res. 2010. Vol. 30(8). Pp. 555-564.
31. Lamm D. Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle-invasive bladder cancer // Urol. Oncol. 2014. Vol. 2(1). Pp. 21-30.
32. Randall R.E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. Vol. 89. Pp. 1-47.
33. Sen G.C. The interferon-stimulated genes: targets of direct signaling by interferons, double-stranded RNA and viruses // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2007. Vol. 3(16). P. 233-250.
34. Smout M.J., Sripa B., Laha T. et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini* // Mol. Biosyst. 2011; 7 (5): 1367-1375. <https://doi.org/10.1039/c0mb00295j>
35. Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J. et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* - multiple pathways to cancer // Trends in Parasitology. 2012. 28(10). Pp. 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.006>
36. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence // Cellular microbiology. 2006. Vol. 8. Pp. 907-922.
37. Thamavit W., Ngamyang M., Boonpucknavig V., Boonpucknavig S., Moore M.A. Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Opisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamsters. // Carcinogenesis. 1987. 8(9). Pp. 1351-1353. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.9.1351>
38. Vila-del Sol V., D'áz-Munoz M., Fresno M. Requirement of tumor necrosis factor α and nuclear factor- κ B in the induction by IFN- γ of inducible nitric oxide synthase in macrophages // J. Leuk. Biol. 2007. Vol. 81. Pp. 272-283.

References

1. Bogdanov, A.O., Prokudina, D.V., Baikov, A.N., & Saltykova, I.V. (2015). Saltykova I. V. Molekulyarnye mexanizmy, oposreduyushhie razvitie xolangiokarcinomy v xode xronicheskoy invazii pechyonochnyimi sosal'shnikami. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 6, 83-9. (in Russ.).
2. Bryuzgin, V.V., & Platinsky, L.V. (2014). Rol' citokinov v ximioterapii zlokachestvennyx opuxoley: praktika primeneniya citokinovyx preparatov Refnot® i Ingaron® pri rasprostranennyx opuxoleyx processax s mnozhestvennyimi metastazami. *Sovremennaya onkologiya*, 1, 2-7. (in Russ.).
3. Bychkov, V.G., Khadieva, E.D., Zuevsky, V.P., Lazarev, S.D., Baryshnikov, A.P., Simonov, A.V., Lukmanov, I.R., Uruzbaev, R.M., Zolotukhina, E.V., & Shidin, V.A. (2011). Zakonomernosti kancerogeneza na fone superinvazionnogo opistorxoza. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*, 7(3), 11-13. (in Russ.).

4. Volkova, M.A. (2002). Interferony` i ix primeneniye v onkogematologii. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 1(1), 25-33. (in Russ.).
5. Vorontsova, A.L., Kudryavets, Y.I., Zhilchuk, V.E., & Bezdenezhnykh, N.A. (2009). E`ksperimental`noe i klinicheskoe obosnovaniye primeneniya preparatov interferona pri onkopatologii. *Zdorov`e zhenshhiny`*, 7(43), 224-228. (in Russ.).
6. Ershov, F.I., & Narovlyansky, A.N. (2012). Osnovny`e itogi izucheniya sistemy` interferona k 2011 godu. In *Interferon-2011: Sbornik nauchny`x statej* (pp. 14-34). Moscow. (in Russ.).
7. Zaletaev, D.V. (2013). Funktsional`ny`j analiz opuxolevy`x genomov i razrabotka test-sistem dlya rannej diagnostiki, prognoza techeniya i optimizatsii terapii zlokachestvenny`x nooobrazovaniy. *Vestnik RAMN*, 9, 7-14. (in Russ.).
8. Ivanskikh, V.I., & Bliznyuk, V.V. (1996). Vliyaniye opistorxisov na proyavleniye virusov gerpesa vtorogo tipa v e`ksperimente i ix vozmozhnoe uchastie v mexanizme vozniknoveniya pervichnogo raka pecheni. *Meditsinskaya parazitologiya*, 2, 23-26. (in Russ.).
9. Kavetsky, R.E. (1977). *Vzaimodejstviye organizma i opuxoli*. Kiev: Naukova Dumka. (in Russ.).
10. Karaulov, A.V. (2007). Rastvorimy`e izoformy` receptora interferona I tipa i antiinterferonovy`e antitela kak regulatory` dejstviya e`kzogenного i e`ndogenного interferona. *Immunologiya*, 4, 240-243. (in Russ.).
11. Ketlinsky, S.A. i dr. (1984). *Kejlony` i regulyatsiya deleniya kletok*. M.: Medicina. (in Russ.).
12. Kokorina, N.V., Morozik, M.S., & Malinovskaya, Y.V. (2017). i dr. *Kejlony` i regulyatsiya deleniya kletok*. M.: Medicina Minsk: IVC Minfin. (in Russ.).
13. Kopnin, P. (2007). Nestabil`nost` genoma i onkogenez. *Molekulyarnaya biologiya*, 41(2), 369-380. (in Russ.).
14. Kosobokova, E., & Kosorukova, V. (2010). Interferony` v onkologii. *Vrach*, 11, 18-21. (in Russ.).
15. Lisyanyi, N.I., Semenova, V.M., & Lubich, C.D. (2004). Dostizheniya i problemy` primeneniya interferonov v nejroonkologii. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 3, 29-36. (in Russ.).
16. Litvitsky, P.F., & Sinelnikova, T.G. (2009). Vrozhdenny`j immunitet: mexanizmy` realizatsii i patologicheskie sindromy`. *Voprosy` sovremennoj pediatrii*, 8(1), 59-61. (in Russ.).
17. Lvova, M.N., Duzhak, T.G., & Tsentalovich, J.P. i dr. Sekretom marity` pechenochnogo sosal`shhika *Opisthorchis felinus*. *Parazitologiya*, 48(3), 169-184. (in Russ.).
18. Mamedov, M.K. (2006). Rol` kejlonoj koncepcii v razvitii vzglyadov na mexanizmy` regulyatsii kletochnoy deleniya. *Biomedicina*, 4, 36-39. (in Russ.).
19. Melnikova, V.M. (2018). Vliyaniye belkov kejlonoj v norme i pri zlokachestvennom pererazhdenii. *Aktual`ny`e problemy` sovremennoj mediciny` i farmatsii: Mat-ly` 72 nauchno-prakticheskaya konferentsiya studentov i molody`x uchyony`x s mezhdunarodny`m uchastiem (18–20 aprelya 2018)*, Minsk: BGMU. (in Russ.).
20. Okulov, V.B. (1981). Kejlony` i opuxolevy`j rost. *Voprosy` onkologii*, 27(4), 101-114. (in Russ.).

21. Ry`bka, A.G. (2016). K voprosu o vliyaniy bioticheskogo faktora – invazii trematody` Opisthorchis felinus na sostoyanie immunnogo statusa organizma i proliferativnyuyu aktivnost` somaticheskikh kletok. *Infekciya i immunitet*, 6(3), 232-236. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-3-232-236> (in Russ.).
22. Ry`bka, A.G. (2022). Disbalans immunobiologicheskoy reaktivnosti organizma, infekciya i faktory` mutageneza v gepatobiliarnoy sisteme pri vozdeystvii prirodno-ochagovogo faktora sredi` obitaniya — invazii trematody` Opisthorchis felinus. *Infekciya i immunitet*, 12 (1), 172-178. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IIR-1737>. (in Russ.).
23. Teletaeva, G.M. (2007). Citokiny` i protivopuxolevy`j immunitet. *Prakticheskaya onkologiya*, 8(4), 211-218. (in Russ.).
24. Fedorova, O.S., Kovshirina Yu.V., Kovshirina, A.E., & Fedotova, M.M. i dr. (2016). Analiz zabolevaemosti invaziej Opisthorchis felinus i zlokachestvenny`mi novoobrazovaniyami gepatobiliarnoy sistemy` v Rossijskoj Federacii. *Byulleten` sibirskoj mediciny`*, 15(5), 147-158. (in Russ.).
25. Khaitov, R.M., Ignatieva, G.A., & Sidorovich, I.G. (2010). *Immunologiya. Norma i patologiya*. M: Medicina. (in Russ.).
26. Shajn, A.A., Shanazarov, N.A., Babinov, B.N., & Fedorov, N.M. i dr. (2010). Sorok let nauchno-issledovatel`skoj i pedagogicheskoy raboty`. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*, 2, 8-11. (in Russ.).
27. Elkibadze, G.M., & Elkibadze, A.G. (2006). Obshhie principy` avtoregulirovaniya rosta tkani vo vzrosлом organizme II. Koncepciya adaptacionnogo mexanizma kontrolya massy` tkani. *Vestnik RAEN*, 2, 32-40. (in Russ.).
28. Barbason, H., & Smoliar, V. (1976). Activite mitotique lors de la periode preneoplasique precedent la cancerisation du foie par la diethylnitrosamine. *Jn. Experientia*, 32(1), 106-108.
29. Dexter, T.M., & White, H. (1990). Growth without inflation. *Nature*, Vol. 24, 380-381
30. Donnelly, R.P. (2010). Interferon-lambda: a new addition to an old family J Interferon. *Cytokine*, Vol. 30(8), 555-564.
31. Lamm, D. (2014). Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol. Oncol*, 2(1), 21-30.
32. Randall, R.E. (2008). Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol*, 89, 1-47.
33. Sen, G.C. (2007). The interferon-stimulated genes: targets of direct signaling by interferons, double-stranded RNA and viruses. *Curr. Top.Microbiol. Immunol*, 3(16), 233-250.
34. Smout, M.J., Sripa, B., & Laha, T. et al. (2011). Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrine. *Mol. Biosyst*, 7 (5), 1367-1375. <https://doi.org/10.1039/c0mb00295j>
35. Sripa, B., Brindley, P. J., & Mulvenna, J. et al. (2012). The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini – multiple pathways to cancer. *Trends in Parasitology*, 28(10), 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.006>.
36. Takaoka, A., & Yanai, H. (2006). Interferon signalling network in innate defence. *Cellular microbiology*, 8, 907-922.

37. Thamavit, W., Ngamyang, M., Boonpucknavig, V., Boonpucknavig, S., & Moore, M.A. (1987). Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Opisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis*, 8(9), 1351-1353. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.9.1351>

38. Vila-del Sol, V., Díaz-Munoz, M., & Fresno, M. (2007). Requirement of tumor necrosis factor α and nuclear factor-kB in the induction by IFN- γ of inducible nitric oxide synthase in macrophages. *J. Leuk. Biol*, 8, 272-283.

дата поступления: 31.05.2023

дата принятия: 30.11.2023

   Рыбка А.Г., 2024