

## МЕХАНИЗМЫ САМОРЕГУЛЯЦИИ ПАРАЗИТО-ХОЗЯИННЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

Бычков В.Г.<sup>1</sup>, Беляева М.И.<sup>2</sup>, Степанова Т.Ф.<sup>2</sup>, Мефодьев В.В.<sup>1</sup>, Крылов Г.Г.<sup>1</sup>, Лукманов И.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, e-mail: iscenko1@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, e-mail: info@niikip.rospotrebnadzor.ru

---

С современных позиций рассмотрены паразито-хозяйинные отношения как саморегулирующаяся система. Раскрыты некоторые стороны паразито-хозяйинных отношений при суперинвазионном описторхозе: механизм эксцистирования метацеркарий *Opisthorchis felineus*, ультраструктура паразита методом сканирующей электронной микроскопии; процесс канцерогенеза. Установлено, что эксцистирование метацеркарий описторха является активным процессом, протекающим без ферментативного воздействия на стенку цисты: шипики личинок *O. felineus* являются провизорными образованиями, которые после эксцистирования исчезают. Выявлена высокая метаболическая значимость головной части паразита. Суперинвазионный описторхоз вызывает пролиферацию элементов холангиоцеллюлярного дифферона, снижает уровень антиоксидантной системы и стимулирует рост опухолевых клеток. Следовательно, можно считать суперинвазионный описторхоз онкогенным паразитозом.

---

Ключевые слова: описторхоз, механизм эксцистирования, паразито-хозяйинные отношения.

## THE REGULATION MECHANISMS OF PARASITE-HOST RELATIONS WITH OPISTHORCHIASIS SUPERVISIONCAM

Bychkov V.G.<sup>1</sup>, Belyaeva M.I.<sup>2</sup>, Stepanova T.F.<sup>2</sup>, Mefodev V.V.<sup>1</sup>, Krylov G.G.<sup>1</sup>, Lukmanov I.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State educational institution of higher professional education "Tyumen state medical University», Tyumen, e-mail: iscenko1@yandex.ru;

<sup>2</sup>FBSI TICIP Rospotrebnadzor, Tyumen, e-mail: iscenko1@yandex.ru,

---

From the modern point of view considered in host-hosaini relationship as a self-regulating system. Revealed some parties parasite-host relations in supervisioncam opisthorchiasis: the mechanism of excystation of the metacercariae *Opisthorchis felineus*, ultrastructure of the parasite by scanning electron microscopy; the process of carcinogenesis. It is established that existerande metacercariae of opisthorchosis is an active process occurring without enzymatic effects on the wall of the cysts: the spines of larvae of *O. felineus* are provisional formations, which, after excystation disappear. The high metabolic significance of the head portion of the parasite. Superanuation opisthorchiasis causes the proliferation of elements of cholangiocellular differene, reduces the level of the antioxidant system and stimulates the growth of tumor cells. Therefore, we can assume superanuation opisthorchiasis by oncogenic parasitosis.

---

Keywords: opisthorchiasis, the mechanism of excystation, parasite-hosaini relations

Современный период развития естествознания характеризуется успехами в развитии нового научного направления – медицинской экологии. Ключевыми вопросами экологической медицины являются этиология, пато- и морфогенез заболеваний, вызванных абиотическими и биотическими факторами окружающей среды. Установлено негативное влияние окружающей среды на человека, механизмы адаптации организмов при экологическом прессинге, разработаны меры профилактики и реабилитации последствий экологических воздействия [1,2]. А.П. Авцын с соавт. [1] впервые подробно осветили проблемы экологической патологии, уделив внимание эндемическим инфекциям.

Паразит и хозяин находятся во взаимодействующей организации, которая обозначается как самоорганизующаяся «хозяино-паразитарная» система, реализуемая через адаптивные механизмы [7,13].

Многофакторный анализ причин снижения качества и потенциала жизни населения Западной Сибири показал роль *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884) как биотического агента окружающей среды в развитии инвазионной патологии. Описторхоз (*Opisthorchiosis*) экзальтирует течение других нозологических форм и возникающих при них осложнений [11]. В связи с тем, что население гиперэндемичного очага описторхоза (преимущественно на территории Среднего Приобья Западной Сибири) инвазируются многократно, например, ханты – более 300 раз в год [3,4,8]. Поэтому описторхоз приобретает качественно новую клинико-морфологическую форму – суперинвазионный описторхоз (СО), характеризующуюся своеобразной клиникой, патоморфологией и осложнениями. Суперинвазионный описторхоз с наиболее выраженными клиническими проявлениями и возможными летальными исходами (желчный перитонит, холангит, холецистит, сепсис, эозинофильноклеточный миокардит и холангиоцеллюлярная карцинома, гастроинтестинальная стромальная опухоль – GISTs) чаще встречается в гиперэндемичных очагах Западной Сибири [4,15,8,9,6,14]. От интенсивности инвазии зависят параметры размеров паразита. Однако в случаях поликистозного варианта и массивных холангиоэктазах, т.е. при отсутствии выраженной внутрипеченочной желчной гипертензии это положение не подтверждается [8].

*Целью исследования* является раскрытие некоторых механизмов паразито-хозяинных отношений при суперинвазионном описторхозе.

*Материал и методы исследования.* Для решения поставленных задач были проведены исследования по эксцистированию метацеркарий *Opisthorchis felinus*; изучение *ультраструктуры паразита* и наиболее значимых образований для реализации механизма его жизнедеятельности в условиях взаимодействия с хозяином; раскрытие механизмов канцерогенеза при суперинвазионном описторхозе.

Проведено 2 серии опытов в двух вариантах эксперимента по эксцистированию. В первом варианте в чашку Петри с фосфатным буферным раствором (РН 8-8,0) помещали 50 жизнеспособных метацеркарий описторха. Во втором варианте в чашки Петри при температуре 37°C с изотоническим раствором хлорида натрия (0,9%) или глюкозы (10,0%) помещали 50 жизнеспособных личинок паразита, затем чашки Петри ставили в термостат при температуре 39°C.

Методом сканирующей электронной микроскопии изучали следующие структуры описторха: строение головной части паразита, краевой ротового отверстия, покрова тела, кутикулярных шипиков и пучков мышечного аппарата.

В экспериментах на сирийских хомяках с суперинвазионным описторхозом создана модель холангиоканцерогенеза при затравке животных N – диметилнитрозамин (N – ДМНА) и N – диэтилнитрозамин (N – ДЭНА). Моделирование гастроинтестинальных стромальных опухолей, исходящих из клеток Кахала [15], проводилось аналогичным образом, как и холангиоцеллюлярного рака с применением канцерогена метилнитрозогуанидин (МНГ).

*Результаты исследования и их обсуждение.* В ходе экспериментов по эксцистированию метацеркарий описторха через 30-45 мин наблюдали подъем всех типов шипиков на 75°-85° с последующими круговыми движениями личинок и соскабливанием шипиками внутренней поверхности оболочки цисты. В результате циркулярных движений стенка цисты существенно истончалась. В дальнейшем у метацеркария вытягивался головной конец в виде стилета, которым перфорировалась истонченная стенка, и, вследствие сокращения мышц, постепенно осуществлялось эксцистирование. После которого неполовозрелый описторх, находясь в вытянутом состоянии, неподвижно располагался в жидкости несколько минут. Во втором эксперименте наблюдали одинаковый с предыдущим механизм эксцистирования в течение 40 мин. Учитывая тот факт, что к периоду половозрелости (30-35 сут.) паразит теряет надтегументальную часть шипиков, можно с уверенностью констатировать, что шипики личинок *O. felineus* являются провизорными образованиями паразита как структура, выполнившая свою функцию эксцистирования и исчезнувшая вследствие ненужности – а функциональная структура бессмысленна.



*Рис.1. Эксцистирование метацеркария O.felineus, сканирующая электронная микроскопия*

В многочисленных публикациях эксцистирование личинок в двенадцатиперстной кишке объясняется ферментативным воздействием на стенку цисты. Электронное микроскопическое исследование показало отсутствие влияние поджелудочных соков и содержимого кишки на поверхность цисты.

Ультраструктура строения головной части паразита заключалась в небольшом представительстве ядродержащих сечений клеточных тел в срезах. Так, в мускулатуре

глотки, достигающей толщины 20 мкм, отмечено менее десятка изображений ядер на полусегменте поперечного среза. В узком слое паренхимы этой области тела ядродержащие участки клеток единичные. Основной массив мускулатуры глотки представлен мышечными пучками, проходящими в различных направлениях.

Ядра мышечных клеток глотки полигональной формы, что особенно заметно на продольных сечениях области ротовой присоски, околядерные участки цитоплазмы мышечных клеток характеризуются наиболее высокой электронной плотностью и сложной конфигурацией отхождения многочисленных клеточных отростков с образованием разветвленной анастомозирующей сети. При этом в ячейках электронноплотной мышечной сети располагаются один или несколько пучков средней электронной плотности и с более рыхлой компоновкой миофибрилл. В центральных частях таких мышечных пучков обнаруживаются немногочисленные митохондрии.

Мышечные структуры наиболее светлой по электронной плотности популяции выявляются в виде сечений округло-овальной конфигурации. В саркоплазме последних обнаруживается рыхлое гранулярное содержимое, немногочисленные митохондрии и небольшое количество отдельных пучков миофибрилл. Периферическая часть мышечной глотки представлена отдельным слоем мышечных пучков почти одинакового диаметра толщиной около 1,6 мкм. Края ротового отверстия покрыты эпителиальной пластинкой, лишенной кутикулярных шипиков, при этом толщина пластинки переднего края ротового отверстия больше, чем на дорзальном, примерно в 3-4 раза. Вступая в полость глотки, эпителиальная пластинка истончается и отличается наличием пологих складок на апикальной поверхности.

Покров тела трематоды сформирован эпителиальной пластинкой, снабжен кутикулярными складками разной глубины, складки более выражены на продольных относительно оси тела срезах. Кроме складок эпителиальная пластинка содержит многочисленные кутикулярные шипики, пронизывающие всю толщу пластинки. Структура шипиков при электронной микроскопии представлена 3 отделами: базальной пластинкой, сходной по структуре с полудесмосомой и располагающейся на базальной цитолемме эпителиальной пластинки; телом шипика, представленным плотным сужающимся пучком фибриллярных структур; и, наконец, заостренным наконечником с электронноплотной гомогенной организацией.

Наконечники и частично тела шипиков в ряде случаев расположены, тесно примыкая к кутикулярным складкам, и частично открываются в них. В других случаях структуры шипиков и складок не совмещены обобщенной локализацией. Наконечники шипиков, выступающие над апикальной поверхностью эпителиальной пластинки, при

просвечивающей электронной микроскопии могут изредка представляться расщепленными. Сопоставляя эти наблюдения с данными сканирующей электронной микроскопии, демонстрирующими, что форма наконечников гребневидно уплощена и снабжена 2-5 зубцами, можно утверждать, что это обусловлено определенной ориентацией шипиков, попавших в ультратонкий срез.

Трансцитозные везикулы визуализируются на многочисленных электрограммах, имеют размеры 120 – 150 нанометров, округло-овальную форму и повышенную электронную плотность. Кроме того, вблизи кутикулярной поверхности и цитоплазмы эпителиального симпласта (тегумента) заметна концентрация удлинённых палочковидных или булавовидных телец длиной 150-230 Nm и шириной 25-65 Nm. Удлиненные тельца располагаются почти перпендикулярно кутикуле и часто контактируют с ней одним из концов.

Под пучками косо-исчерченной мускулатуры отделяющими тегумент от подлежащих участков тела, видны крупные скопления, заключенные в отграниченные цитолеммальной мембраной вместилища разной формы с формированием выростов, имеющих тенденцию направляться в сторону тегумента, что может свидетельствовать о возможном сообщении их содержимого с цитоплазмой эпителиально-кутикулярной пластинки. По периферии цитолеммы вышеописанных мешотчатых депозитов трансцитозных везикул структуры базальной мембраны более выражены в местах их прилегания к пучкам мускулатуры и слабо контурируются в других участках.

Плотность расположения как округлых, так и булавовидных удлинённых везикул в эпителиально-кутикулярной пластинке и в мешотчатых депозитах заметно различается, в последних концентрация везикул более плотная.

Учитывая высокую электронную плотность, мелкогранулярный характер их содержимого и вариабельность формы трансцитозных везикул, резко отличающихся от пиноцитозных везикул в клетках млекопитающих, можно предположить их высокую метаболическую значимость, предполагаемая нагруженность везикул металлосодержащим пигментом может служить указанием и на их участие в процессах дыхания. По данным И.Г. Рычаговой [12] в микроэлементном составе *O.felineus* преобладает медь и чрезвычайно малая доля железа, поэтому «дыхательным металлом» у паразита является медь. Такова общая ультраструктура головной части *O.felineus*.

Первичный холангиоцеллюлярный рак печени у населения гиперэндемичного очага описторхоза (Среднее Приобье) встречается в 6-9 раз чаще по сравнению с территориями без инвазии. Установлено, что в эксперименте на сирийских хомяках суперинвазионный описторхоз вызывает постоянную пролиферацию элементов холангиоцеллюлярного дифферона, способствует повышению перекисидации липидов мембран клеток, снижает

уровень антиоксидантной системы (СОД и др.), вызывает депрессию иммунитета, стимулирует рост опухолевых клеток *in vitro*, нарушает экспрессию цитохрома P – 450 и т.д. Перечисленные последствия глистной инвазии позволяют суперинвазионный описторхоз отнести к онкогенным паразитозам, роль которого заключается в промоторном эффекте. При сочетании инициаторов (нитрозосоединения) и промотора (суперинвазии *O.felineus*) возникали раковые опухоли (холангиоцеллюлярные карциномы различного строения). Напротив, в группах животных только с инвазией или с одним канцерогеном опухоли не развивались. Данные опухоли возникают при мутации генов *c-Kit*. Важно отметить, что данный ген также мутируется при суперинвазионном описторхозе у животных и человека [5]. При холангиоканцерогенезе и развитии ГИСО суперинвазионный описторхоз выступает сильного промотора онкогенеза, причем, чем сильнее суперинвазия, тем выше частота развития экспериментальных опухолей [10]. Суперинвазионный описторхоз у человека и животных обеспечивает перманентную пролиферацию стволовых клеток, их дифференцировку, а также размножение опухолевых клеток, т.е. является сильным промотором, соучаствует в онкогенезе.

*Заключение.* *O.felineus* (Rivolta, 1884) имеет уникальную организацию, адаптированную к хозяину и направленную на оптимальное жизнеобеспечение паразита (цитопатический эффект) и защиту от хозяина, в неравновесной хозяино-паразитарной системе. Эксцистирование метацеркарий паразита является активным процессом, протекающим в щелочной среде при оптимальной температуре, без ферментативного воздействия на стенку цисты.

При изучении общей ультраструктуры головной части *O.felineus*. выявили ее высокую метаболическую значимость. С учетом предполагаемой нагруженности металлосодержащим пигментом (медь) пиноцитозных везикул в клетках покрова тела трематоды может служить показателем их участия в процессах дыхания.

В эксперименте на сирийских хомяках суперинвазионный описторхоз вызывает постоянную пролиферацию элементов холангиоцеллюлярного дифферона, способствует повышению пероксидации липидов мембран клеток, снижает уровень антиоксидантной системы, вызывая депрессию иммунитета и стимулируя рост опухолевых клеток *in vitro*.

Таким образом, суперинвазионный описторхоз является онкогенным паразитозом, выступая в процессе холангиоканцерогенеза как промотор. Выявленные механизмы «рождения» *O.felineus*, отражающие роль провизорных образований в онтогенезе, и ультраструктура головной части гельминта показали некоторые аспекты в стратегии паразита: сохранить и продолжить вид, что требует дальнейшего изучения, в т.ч. на молекулярно-генетическом уровне.

## Список литературы

1. Авцын А.П. Патология человека на Севере / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, А.Г. Марачев и др. - М.: Медицина, 1985. – 416 с.
2. Агаджанян Н.А. Человек в условиях Севера / Н. А. Агаджанян, П. Г. Петрова. - М.: Крук, 1996. – 208 с.
3. Бычков В. Г. Описторхоз в гиперэндемичном очаге и проблема канцерогенеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В. Г. Бычков. - М., 1988. – 51 с.
4. Бычков, В. Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемичного очага / В. Г. Бычков. – Новосибирск, 1992. – 176 с.
5. Бычков В.Г. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза) / В. Г. Бычков, В. П. Сергиев, А. Х. Сабиров и др. // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2007. - № 2.- С. 3-6.
6. Бычков В.Г. Морфогенез преобразований внутренних органов при суперинвазионном описторхозе / В. Г. Бычков, О. Г. Соловьева, Е. Д. Хадиева и др. // Морфология. – 2011. - Т. 140, № 5. – С. 22-27.
7. Кеннеди К. Экологическая паразитология / К. Кеннеди. – М.: Мир, 1978. – 230 с.
8. Крылов Г.Г. Суперинвазионный описторхоз: пато- и морфогенез осложненных форм и микст-патологии: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Г. Г. Крылов. - М., 2005. – 46 с.
9. Куликова С.В. Структурно-функциональные изменения сердца и антропометрических показателей у больных суперинвазионным описторхозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Куликова. - Тюмень, 2011. – 19 с.
10. Лукманов И.Р. Промоторный эффект суперинвазий *Opisthorchis felinus* при моделировании гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка / И. Р. Лукманов, Е. Д. Хадиева, В. Г. Бычков и др. // Морфология. - 2014. – Т. 145, № 3. - С. 119.
11. Мефодьев, В. В. Проблемы смешанных инфекций и инвазий в Западной Сибири / В. В. Мефодьев, В. Г. Бычков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 5 (72). - С. 18–24.
12. Рычагова И.Г. Морфогенез противопаразитарной защиты печени при описторхозе / И. Г. Рычагова, Ж. Симон, В. Г. Бычков и др. // I съезд Международного союза ассоциаций патологоанатомов: сб. тезисов. – М., 1995. - С. 105.
13. Сергиев В.П. Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие / В. П. Сергиев, Н. Н. Филатов. – М.: Наука, 2010. – 398 с.
14. Хадиева Е.Д. Цито- и морфогенез первичного рака печени на фоне описторхоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Д. Хадиева. - Тюмень, 2010. - 19 с.

15. Хадиева Е.Д. Моделирование гастроинтестинальных стромальных опухолей ЖКТ у сирийских хомяков на фоне суперинвазионного описторхоза / Е. Д. Хадиева, И. Р. Лукманов, А. Х. Сабиров и др. // Рос. биотерапевт. журн. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 87-89.

**Рецензенты:**

Пустовалова В.Я., д.м.н., профессор, Главный научный сотрудник ФБУН «Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, г. Тюмень;

Фаттахов Р.Г., д.б.н., Главный научный сотрудник ФБУН «Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, г. Тюмень.