



# ДИСБАЛАНС ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА, ИНФЕКЦИЯ И ФАКТОРЫ МУТАГЕНЕЗА В ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВОГО ФАКТОРА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ — ИНВАЗИИ ТРЕМАТОДЫ *OPISTHORCHIS FELINEUS*

А.Г. Рыбка

ФГАОУ ВО Тюменский государственный университет, г. Тюмень, Россия

**Резюме.** В статье рассмотрена взаимосвязь снижения противoinфекционной защиты организма на фоне длительной инвазии *Opisthorchis felineus* в гепатобилиарной системе, обсеменения протоковой желчи микрофлорой и выявления в желчи эндогенного фактора мутагенеза (канцерогенеза) — вторичных желчных кислот. Показана роль генотипа организма в иммунном ответе на патоген — трематоду *Opisthorchis felineus* — и в развитии гельминта в гепатобилиарной системе. Рассмотрено значение нарушения механизмов регуляции тканевого гомеостаза в индукции компенсаторной хронической гомеостатической пролиферации и онкогенезе соматических клеток. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в обусловленном хронической описторхозной инвазией дисбалансе иммунобиологической реактивности организма особое значение имеет нарушение функционирования регуляторных Т-клеток, угнетение эффекторной функции НК и весьма высокая функциональная активность В-клеток памяти. Снижение противoinфекционной защиты организма обуславливает обсемененность внутрипеченочных желчных протоков различными видами бактерий. Наличие вторичных желчных кислот в гепатобилиарной системе ассоциировалось с билиарными штаммами бактерий, населяющих кишечный тракт: *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* — представители кишечной микрофлоры и др. Участие микробиоты в биотрансформации желчных кислот непосредственно в протоковой желчи подтверждено в экспериментах *in vitro*. Экспресс-методами на *Drosophila melanogaster* и штаммах *Salmonella typhimurium* TA100, TA98 установлено, что желчь у больных хроническим описторхозом обладает более высокой мутагенной активностью, чем в группах контроля. Мутационные события в соматических и бактериальных клетках зависят от присутствия в протоковой желчи вторичных желчных кислот (дезоксихолевой, литохолевой), а также уровня общей концентрации желчных кислот. Результаты исследования подтверждают концепцию профессора А.А. Шайна о наличии в желчи больных хроническим описторхозом эндогенного фактора риска первичного холангиоцеллюлярного рака печени — вторичных желчных кислот. Концепция холангиоканцерогенеза,

## Адрес для переписки:

Рыбка Ангелина Григорьевна  
625003, Россия, г. Тюмень, ул. Володарского, 6,  
ФГАОУ ВО Тюменский государственный университет.  
Тел.: 8 (345) 259-74-91 (раб.), 8 912 382-32-59 (моб.).  
E-mail: a.g.rybka@utmn.ru

## Contacts:

Angelina G. Rybka  
625003, Russian Federation, Tyumen, Volodarskogo str., 6,  
Tyumen State University.  
Phone: +7 (345) 259-74-91 (office), +7 912 382-32-59 (mobile).  
E-mail: a.g.rybka@utmn.ru

## Для цитирования:

Рыбка А.Г. Дисбаланс иммунобиологической реактивности организма, инфекция и факторы мутагенеза в гепатобилиарной системе при воздействии природно-очагового фактора среды обитания — инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 172–178. doi: 10.15789/2220-7619-IIR-1737

## Citation:

Rybka A.G. Imbalanced immunobiological reactivity, infection and mutagenesis factors in the hepatobiliary system affected by a natural focal habitat factor — a trematode invasion by *Opisthorchis felineus* // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 172–178. doi: 10.15789/2220-7619-IIR-1737

основанная на мутационных событиях, дополняется нарушением генеративного цикла клеток тканей и их дифференцировки в результате снижения активности кейлонного фактора, а также порога чувствительности к нему. Уровень изученности и понимание механизмов холангиокарциногенеза на фоне хронической описторхозной инвазии позволят разработать патогенетические подходы к коррекции систем регуляции гомеостаза организма и профилактики холангиокарцином.

**Ключевые слова:** *Opisthorchis felineus*, описторхи, инвазия, хронический описторхоз, иммунобиологическая реактивность, иммунологическая память, клетки памяти, антигены, антитела, иммунные комплексы, генотип, генотипические свойства, холангиоциты, пролиферация, микрофлора/микробиота, первичные/вторичные желчные кислоты, эндогенные мутагены (канцерогены), соматические мутации, канцерогенез, холангиокарцинома, холангиокарциногенез.

## IMBALANCED IMMUNOBIOLOGICAL REACTIVITY, INFECTION AND MUTAGENESIS FACTORS IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM AFFECTED BY A NATURAL FOCAL HABITAT FACTOR — A TREMATODE INVASION BY *OPISTHORCHIS FELINEUS*

Rybka A.G.

Tyumen State University, Tyumen, Russian Federation

**Abstract.** An interaction between decreasing host anti-infective defense due to long-term invasion with *Opisthorchis felineus* in the hepatobiliary system, duct bile colonization by microflora and revealing the endogenous mutagenesis (carcinogenesis) factor in bile — secondary bile acids — is considered in the article. The role of organism genotype in pathogen-related immune response to *Opisthorchis felineus* trematode and helminth development in the hepatobiliary system has been shown. The role of dysregulated mechanisms of tissue homeostasis in induction of compensatory chronic homeostatic proliferation and somatic cell oncogenesis is discussed. The study results evidence that disturbed functioning of regulatory T cells, inhibition of the NK cell effector function and very high functional activity of memory B cells are of great importance in imbalanced host immunobiological reactivity, caused by chronic opisthorchis invasion. Decreased host anti-infective protection causes intrahepatic bile duct infection with different bacterial species. Presence of secondary bile acids in hepatobiliary system was associated with biliary bacterial strains inhabiting intestinal tract: *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* — gut microflora agents. Participation of microbiota in bile acid biotransformation immediately in the duct bile has been confirmed in experiments *in vitro*. Experimental methods on *Drosophila melanogaster* and *Salmonella typhimurium* strains: TA100, TA98 allowed to find out that bile from chronic opisthorchiasis patients exerts higher mutagenic activity compared to control groups. Mutational events in somatic and bacterial cells depend on the presence of secondary bile acids (deoxycholic, lithocholic) in duct bile, as well as the level of total bile acid concentration. The study data confirm the concept by Professor A.A. Shain about the presence of endogenous risk factor for developing primary cholangiocellular liver cancer such as secondary bile acids in the bile of chronic opisthorchiasis patients. A concept of cholangiocarcinogenesis, based on mutational events, is added up with disturbance of generative cycle in tissue cells and their differentiation due to decreased chalone factor activity, as well as sensitivity threshold to it. Level of investigation and understanding of mechanisms underlying cholangiocarcinogenesis during chronic opisthorchis invasion will allow to develop pathogenetic approaches to correct homeostasis regulation and prevention of cholangiocarcinomas.

**Key words:** *Opisthorchis felineus*, opisthorchis, invasion, chronic opisthorchiasis, immunobiological reactivity, immunological memory, memory cells, antigens, antibodies, immune complexes, genotype, genotypic properties, cholangiocytes, proliferation, microflora/microbiota, primary/secondary bile acids, endogenous mutagens (carcinogens), somatic mutations, carcinogenesis, cholangiocarcinoma, cholangiocarcinogenesis.

## Введение

Интенсивное освоение энергетических ресурсов Тюменского региона обусловило ряд экологических проблем, затронувших, прежде всего, человека, его здоровье, работоспособность, качество жизни.

Одним из значимых природных экологических факторов данного региона, оказывающим неблагоприятное воздействие на гепатобилиарную и другие системы организма человека, является паразитирование трематоды *Opisthorchis felineus* в желчных протоках. В связи с тем, что в Обь-Иртышском бассейне, гиперэндемичном

по распространению гельминта, частота возникновения холангиокарцином (ХК) выше в 10–13 раз по сравнению с другими регионами, где население не инвазировано, описторхоз рассматривают как факультативный предрак печени [9, 10].

В 1983 г. член-корреспондент РАЕН, профессор А.А. Шайн предложил концепцию, согласно которой при хронической паразитарной нагрузке природного биотического фактора *Opisthorchis felineus* на организм в желчи внутрипеченочных протоков под влиянием ферментов сопутствующей кишечной микрофлоры образуются эндогенные мутагены (канцерогены) — вторичные желчные кислоты (ВЖК). Другие эпигенетичес-

кие факторы: холестаза, повреждение тканей внутрипеченочных желчных протоков присосками паразитов, активация пролиферации протокового эпителия, вторичные иммунодефицитные состояния и т. д. — способствуют развитию неоплазмы, то есть являются промоторами [10]. Значимая роль в регуляции гомеостаза организма в концепции А.А. Шайна отводится иммунной системе, эволюционное предназначение которой — обеспечивать противoinфекционную и антитуморогенную защиту.

Отсутствие в литературе данных по исследованию у больных хроническим описторхозом (ХО) роли сопутствующей паразитированию гельминта кишечной микрофлоры внутрипеченочных протоков в образовании эндогенных факторов в желчи, способных инициировать мутагенный (канцерогенный) процесс в холангиоцитах, обусловило проведение настоящей работы. Исследовалось влияние хронической инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* на состояние иммунобиологической реактивности организма и на инфицирование внутрипеченочных желчных протоков кишечной микрофлорой, изучалась возможность участия микробиоты в метаболизме желчных кислот непосредственно в протоковой желчи и биологическое действие эндогенных факторов желчи — ВЖК — на соматическую клетку.

## Материалы и методы

Часть исследований проводилась на инбредных мышах линий СВА/Лас, А/sn, С57Bl/6, F<sub>1</sub> [СВА/Лас × С 57 Bl/6] (Y).

Метацеркарии из рыбы выделяли стандартным методом. Мышей инвазировали с помощью глазной пипетки: вводили в ротовую полость по 40 шт. метацеркариев в 0,9% NaCl. Инвазия животных описторхами подтверждалась следующими признаками: увеличение холедоха в размерах, изменение цвета печени и наличие гельминтов (взрослых особей) в гепатобилиарном тракте [6].

Изучение функциональной активности клеток иммунологической памяти осуществлялось по вторичной индукции Т-киллеров и анти-телообразующих клеток (АОК) у мышей, сенсibilизированных антигенами метацеркариев с оценкой в два этапа: через 24 часа и через 10 суток после вторичной иммунизации.

Функциональную активность Т-киллеров *in vivo* определяли по способности сенсibilизированных аллогенными клетками костного мозга лимфоцитов из лимфоузлов инактивировать клетки-мишени в летально облученном реципиенте (850R/115 мин, подсчет количества колониеобразующих единиц/КОЕ в селезенке) или в микротесте *in vitro*: 1) по способности цитостазировать клетки-мишени (EL-4, К — 562

и др.), меченные H<sup>3</sup>-тимидином; 2) по освобожденному клетками-мишенями Cr<sup>51</sup> в супернатанте. Количество АОК в селезенке определяли методом локального гемолиза в геле [6].

Бактериологические исследования по обсеменности желчи больных ХО (в том числе групп сравнения) и эксперименты *in vitro* по влиянию кишечной микрофлоры на качественный состав желчных кислот в желчи выполнены совместно с микробиологической лабораторией Роспотребнадзора Тюменской области. Образцы желчи больных ХО и групп сравнения любезно были предоставлены НИИКИП, поликлиникой ГТГ г. Тюмени, поликлиникой НГДУ г. Сургута. Для выполнения экспериментальных исследований автоклавировали пулированную желчь (20 мин./1,2 атм.), определяли качественный состав ЖК, разливали по пробиркам с добавлением культуральной среды Игла с глутамином (5 мл Ж/1 мл культуральной среды). Посев бактерий производился в дозах 10<sup>3</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>9</sup>/1 мл физраствора на пробирку соответственно. Через определенные сроки культивирования бактерий (7, 14, 21 и 30 дней) определяли их жизнеспособность и качественный состав ЖК в желчи.

Общее количество желчных кислот определяли методом спектрофотометрии (СФ-46, длина волны — 347 нм). Качественный состав ЖК исследовали с использованием метода тонкослойной хроматографии (на пластинах Silufol-154, Чехия).

Мутагенные свойства желчи и ЖК исследовали экспресс-методами на *Drosophila melanogaster* (личинки F1 Y<sup>+</sup>/+WSn) и в тесте Эймса (на штаммах *Salmonella typhimurium* TA100, TA98).

Пролиферативная активность (ПА) клеток, в том числе при исследовании кейлонов, тестировалась с использованием радиоактивной метки (H<sup>3</sup>-тимидин) и последующей радиометрией в жидком сцинтилляторе на β-счетчике [6].

Кейлонсодержащую фракцию для биологического тестирования выделяли из ткани путем осаждения белковых компонентов из водного гомогената ткани 70–81% этанолом, экстракт лиофилизировали. Тестирование выполняли на инбредных животных с частичной гепатэктомией: СВА/Лас, С57 Bl/6, F<sub>1</sub> [СВА/Лас × С 57 Bl/6] (Y).

Статистические расчеты производили с применением стандартных методов.

## Результаты и обсуждение

Необходимо отметить, что в настоящее время многими исследователями обсуждается весьма интересный вопрос о роли генетических особенностей организма в развитии инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* и ее течении.

Роль генотипа организма в подавлении развития описторхов и снижения их количества в желчных протоках печени была установлена еще в середине восьмидесятых, данные кратко освещены на конференции «Актуальные проблемы описторхоза» (1986). Имунный ответ организма всегда направлен на элиминацию патогена из организма. Результаты исследования показали различия в состоянии иммунореактивности организма у восприимчивых к описторхозной инвазии инбредных мышей (линия СВА/Лас, Y) и резистентных (линия С57В1/6, Y). Наряду с иммуносупрессивным состоянием мышей линии СВА/Лас (Y), у резистентных к описторхозной инвазии животных наблюдалось некоторое напряжение иммунитета. Это свидетельствует о том, что сохраненный уровень иммунобиологической реактивности при инвазии *Opisthorchis felineus*, опосредованный генотипическими свойствами организма, является фактором торможения развития описторхов в гепатобилиарной системе.

Фундаментально-прикладные исследования прошлых лет [6, 9, 10] показали, что изменение иммунного статуса организма индуцируется уже антигенами метацеркариев, и при хроническом процессе описторхозной инвазии формируется существенный дисбаланс его иммунобиологической реактивности.

В связи с тем, что организм людей, проживающих в эндемичных районах, инвазируется гельминтом *Opisthorchis felineus* многократно, особый интерес в его иммунобиологическом ответе на инвазию трематодой представляют длительно живущие антигенспецифические покоящиеся лимфоциты — Т- и В-клетки памяти.

Нами в эксперименте на инбредных мышках установлено, что функциональная активность Т-клеток памяти при сенсibilизации организма антигенами метацеркариев достаточно высокая. Наряду с этим, функциональная активность В-клеток памяти выражена более значительно и превышает активность Т-клеток памяти в несколько десятков раз. Отсюда следует, что антигенные структуры личинок описторхов обладают высокой иммуногенностью и, с учетом изменения иммунорегуляторного индекса в сторону снижения супрессорной функции Т-лимфоцитов [6], запускают формирование аутоиммунных процессов [4]. Кроме того, угнетение важного звена врожденного иммунитета — эффекторной функции NK — и других составляющих иммунобиологической реактивности организма, в том числе функции Т-киллеров [6], свидетельствует о снижении его антипаразитарной/противоинфекционной защиты и значительно повышает риск реализации канцерогенного воздействия любого фактора [7].

Вышеописанные закономерности — зависимость иммунобиологической реактивности и развития жизнеспособных описторхов от генетических особенностей организма — позднее были подтверждены работами сотрудников НИИКИП: Косыревой А.Н. и соавт. (2019) и Григорьевой С.А. и соавт. (2021). Ими показано, что генотип организма определяет направленность иммунореактивности организма в отношении возбудителя паразитарной инвазии *Opisthorchis felineus* и, как следствие, обуславливает развитие определенных клинических форм описторхоза.

Известно, что дисбаланс иммунобиологической реактивности, в том числе аутоиммунные процессы, отражает нарушение механизмов регуляции гомеостаза организма и свидетельствует о существенном снижении его надзорных противоинфекционных свойств.

Результаты исследования 102 образцов желчи больных хроническим описторхозом (II и III порции, до и после дегельминтизации) показали наличие в ней сопутствующей гельминтам микрофлоры, в том числе кишечной: до лечения — в 77% случаев, после дегельминтизации — в 95,2% случаев с увеличением видов бактерий. Чаще других бактерий в желчи больных хроническим описторхозом выявляются следующие виды: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Escherichia coli*<sup>1</sup>, *Neisseria perflava*. В меньшем проценте случаев высевались такие представители кишечной микрофлоры, как *Bacteroides alcaligenes faecalis*\*, *Proteus mirabilis*\*, *Streptococcus faecalis*\*, *Streptococcus agalactiae*, *Clostridium*\* и др. Данные свидетельствуют о том, что желчную систему колонизирует многокомпонентная микрофлора.

Обсемененность протоковой желчи при патологии гепатобилиарной системы была показана другими авторами. В видовой структуре микрофлоры желчи у больных при гнойном холангите Витебским Я.Д. и соавт. [1] отмечено, что аэробный ряд представлен различными видами энтеробактерий и протей, стрептококками, стафилококками. Основным возбудителем инфекции являлась кишечная палочка. Среди неклостридиальных анаэробов чаще всего высевались бактероиды и фузобактерии. По данным Кошаевой М.Д. [3], при остром гнойном холангите чаще всего из бактероидов с высокой степенью концентрации встречается *Bacteroides fragilis*. Хохлачевой Н.А. и соавт. [8] выявлено, что у больных с повышенным риском камнеобразования в желчном пузыре определялась активность родов микробиоты, которые уча-

<sup>1</sup> Здесь и далее звездочкой (\*) отмечены представители кишечной микрофлоры.



ствуют в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК: аэробных микроорганизмов (*Escherichia coli* и др.) и анаэробов (определенных штаммов родов бактероидов, клостридий и др.).

Нами установлено, что при наличии в образцах желчи микрофлоры наблюдаются некоторые особенности в концентрации желчных кислот и их качественного состава. Общий уровень желчных кислот в инфицированной желчи в среднем на 30% выше, чем при отсутствии микрофлоры. Выявление в образцах желчи неконъюгированной первичной желчной кислоты (ПЖК) — холевой (Х) и вторичных желчных кислот (ВЖК) — литохолевой и дезоксихолевой (ЛХ, ДХ соответственно), а также их сочетания (Х+ДХ; ЛХ+ДХ; Х+ДХ+ЛХ) ассоциировалось в основном со следующими билиарными штаммами бактерий (населяющими кишечный тракт): *Proteus vulgaris*\*, *Proteus mirabilis*\*, *Citrobacter freundii*\*, *Bacteroides alcaligues faecalis*\*, *Clostridium*\*, *Streptococcus faecalis*\*, *Escherichia coli*\* и др. Среди деконъюгированных желчных кислот ВЖК составляли 50%.

Кроме того, участие кишечной микрофлоры в метаболизме ЖК было подтверждено исследованиями *in vitro*. Установлено, что инфицирование желчи культурами энтеробактерий приводит к метаболизму желчных кислот: инфицирование *Bacteroides alcaligues faecalis*\* — к деконъюгации таурохолевой (ТХ) и гликохенодезоксихолевой (ГХДХ) желчных кислот, образованию ДХ кислоты; *Proteus vulgaris*\* — к деконъюгации гликодезоксихолевой (ГДХ), образованию ДХ кислоты; *Citrobacter freundii*\* — к деконъюгации гликохолевой (ГХ) и ГДХ кислот; *Streptococcus faecalis*\* — к деконъюгации ГХ и ГДХ кислот. При посеве в желчь культур бактерий *Salmonella typhimurium* и *Streptococcus aureus* каких-либо изменений качественного состава желчных кислот не выявлено.

Влияние энтерофлоры на метаболизм ЖК *in vitro* было описано другими авторами. Исследованиями, проводимыми с С24-холевой кислотой, меченной тритием в седьмом положении, показано, что многие штаммы *Bacteroides* spp., *Streptococcus*, *Baccalis*, *Clostridium* spp. и *Rulonnella* способны удалять 7 $\alpha$ -оксигруппу у некоторых солей, Х и хенодезоксихолевой (ХДХ), образуя соли ДХ и ЛХ. Некоторые из этих культур оказались способными удалять 12 $\alpha$ -оксигруппу. Ферментируя Х с культурой *Corynebacterium simplex*, выросшей на среде, содержащей Х в качестве единственного источника углерода, обнаружили среди продуктов превращения вещества, лишенные 7 $\alpha$ -оксигруппы. Перечисленные микроорганизмы способны также деконъюгировать желчные кислоты [14].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что нарушение микро-

экологии пищеварительного тракта — инфицирование желчи кишечной микрофлорой — обуславливает деконъюгацию ПЖК и образование ВЖК в желчи внутрипеченочных протоков, тогда как в норме этот процесс осуществляется в кишечнике. ВЖК (ЛХ и ДХ) в желчи больных хроническим описторхозом определяются в 30% случаев.

Известно, что ВЖК являются мутагенами и канцерогенами. Ряд авторов отмечают, что желчные кислоты участвуют в развитии злокачественных новообразований пищеварительного тракта [15]. Нарушение качественного и количественного состава ЖК в рефлюктате тесно связано с предраковыми состояниями желудка и злокачественными новообразованиями [12]. Другие исследователи, опираясь на эпидемиологические данные, свидетельствуют о том, что концентрация и состав желчных кислот в кале являются важными этиологическими факторами развития колоректального рака [16].

Эксперименты показали, что желчь больных хроническим описторхозом обладает существенно большей мутагенной активностью, чем желчь группы сравнения (ГС). Частота мутационных событий в соматических клетках под воздействием II порции желчи больных ХО превышает данный показатель в группе сравнения на 292%, III порции — на 122,4%. Аналогичные данные были получены в тесте Эймса. Мутагенный эффект желчи инвазированных инбредных мышей превышал контроль на обоих штаммах в 5–10 раз.

Анализ генотоксичности желчи в зависимости от ее биохимического состава показал, что в случае индукции соматических мутаций (СМ) в желчи по сравнению с пулом, не индуцирующим мутагенный эффект, более чем в два раза чаще обнаруживалась ДХ кислота. Необходимо отметить, что при этом наблюдалось возрастание процента выявления ГДХ и ГХ кислот: 32 и 22% соответственно. Кроме того, при высоком уровне общей концентрации желчных кислот (1613,2 $\pm$ 212,0) индуцируется и высокий уровень соматических мутаций (3,38 $\pm$ 1,4). И напротив, при низком уровне общей концентрации желчных кислот (255,6 $\pm$ 24,1) наблюдается невысокий уровень соматических мутаций (0,28 $\pm$ 0,05).

Необходимо обратить внимание на тот факт, что в процессе канцерогенеза задействуются также механизмы, которые отвечают как за размножение и рост клеток, так и за процесс их дифференцировки.

Ранее нами было показано [6], что длительное паразитирование в организме гельминта *Opisthorchis felinus*, опосредующее гибель определенного количества клеток, индуцирует в тканях различных органов активацию гомеостатической пролиферации [4].

В пролиферативных процессах клеток задействован механизм регуляции тканевого гомеостаза, который имеет большое значение и при канцерогенезе [13]. Функцию основного «ингибитора» пролиферации клеток выполняют кейлоны — медиаторы, которые синтезируются дифференцированными клетками различных тканей (в том числе опухолевых) и обладают тканеспецифичностью.

Экспериментальные результаты исследования свидетельствуют о том, что продолжительная описторхозная инвазия индуцирует повышение пролиферации клеток печени (на 36%) за счет снижения активности кейлонного фактора, а также и чувствительности к нему гепатоцитов. В тканях других органов животных (почек, желудка, поджелудочной железы) наблюдались аналогичные результаты. Кейлонный фактор, полученный из ткани печени неинвазированных описторхами животных, снижал уровень митотической активности гепатоцитов в 3 раза по сравнению с инвазированными. Установленные закономерности на тканях указанных органов мышей дают основания экстраполировать полученные данные на протоковый эпителий (не представлялось возможным выделить ткани для получения фракции кейлонного фактора). Вероятно, на фоне хронической гомеостатической пролиферации кейлонный механизм тканевой регуляции нарушается в результате прогрессирующей эмбрионализации клеток тканей.

## Заключение

Из представленных данных следует, что при хроническом описторхозе билиарная система колонизируется многокомпонентной микробиотой, часть штаммов которой участвует в биотрансформации желчных кислот непосредственно в желчи с образованием неконъю-

гированных ПЖК (Х), ВЖК (ЛХ и ДХ), согласно концепции А.А. Шайна — факторов риска для развития холангиокарцином.

Необходимо отметить, что холестаза, индуцированный длительной жизнедеятельностью описторхов в печеночных протоках, обуславливает высокую концентрацию неконъюгированных ПЖК и ВЖК в протоковой желчи, длительность их контакта с холангиоцитами, обеспечивая механизм действия «доза—эффект». Накопление повреждений и мутаций ДНК приводит к утрате соматическими клетками нормальных биологических функций [2]. Известно, что мутационные события связаны с механизмами канцерогенеза [2, 11], особенно в случае активации в организме пролиферативных процессов [6].

Кроме того, для возникновения и развития процесса онкогенеза на фоне описторхозной инвазии особую значимость будет иметь и выявленное нами нарушение механизмов тканевого гомеостаза, обуславливающее отсутствие контроля над митотическим циклом и процессом дифференцировки клеток.

Некоторые исследователи считают, что в основе аутоиммунных и онкологических заболеваний лежат инфекции, которые индуцируют комплексные изменения в тимусе [5]. Исходя из функций иммунной системы, можно полагать, что дисбаланс иммунобиологической реактивности организма, обусловленный паразитированием *Opisthorchis felineus*, способствует как развитию микробиоты в гепатобилиарной системе, так и процессу малигнизации холангиоцитов, то есть является одним из ведущих промоторных факторов холангиокарциногенеза.

Полученные данные позволят более обоснованно сформировать патогенетические подходы к методологии коррекции систем регуляции гомеостаза организма и профилактики холангиокарцином у больных ХО до и после дегельминтизации.

## Список литературы/References

1. Витебский Я.Д., Веселов А.Я., Чернов В.Ф. Изучение механизмов инфицирования желчи // Физиология и хирургия печени. 1982. С. 48–49. [Vitebsky Ya.D., Veselov A.Ya., Chernov V.F. Study of bile infection mechanisms. *Fiziologiya i khirurgiya pecheni = Liver Physiology and Surgery*, 1982, pp. 48–49. (In Russ.)].
2. Жестяников В.Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. Л.: Наука, 1979. 285 с. [Zhestyanikov V.D. DNA reparation and its biological significance. *Leningrad: Nauka*, 1979. 285 p. (In Russ.)].
3. Кашаева М.Д. Микрофлора желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии // Успехи современного естествознания. 2011. № 1. С. 135–137. [Kashayeva M.D. Microflora of bile in acute purulent cholangitis on the background of mechanical jaundice of non-tumor etiology. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*, 2011, no. 1, pp. 135–137. (In Russ.)].
4. Козлов В.А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 1. С. 7–15. [Kozlov V.A. Suppressor cells — the basis of immunopathogenesis autoimmune diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 7–15. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14
5. Козлов В.А. Селекция клеток в тимусе и гомеостатическая пролиферация клеток на периферии при инфекционных процессах // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 629–638. [Kozlov V.A. Cell selection in the thymus and homeostatic cell proliferation in the periphery during infectious processes. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 629–638. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-629-638

6. Рыбка А.Г. К вопросу о влиянии биотического фактора – инвазии трематоды *opisthorchis felineus* на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток // *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6, № 3. С. 232–236. [Rybka A.G. On the influence of the biotic factor – invasion of trematode *opisthorchis felineus* on the immune status of the body and proliferative activity of somatic cells. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, vol. 6, no. 3, pp. 232–236. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2016-3-232-236
7. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. Иммунология: иммунный ответ как ведущий фактор защиты от рака // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 2. С. 5–14. [Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V., Chernenko P.A., Breder V.V. Immunology: immune response as leading protectionfactor against cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*, 2016, no. 2, pp. 5–14. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2016-2-5-14
8. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы) // *Архив внутренней медицины*. 2020. Т. 1, № 1. С. 31–37. [Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashevich A.P., Vakhrushev Ya.M., Kosareva T.S. The role of intestinal microflora in the development of cholelithiasis (review of literature). *Arkhiv vnutrnney meditsiny = Archive of Internal Medicine*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 31–37. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37
9. Шайн А.А., Комиссаренко В.Г. Некоторые показатели клеточного иммунитета при первичном раке и неопухолевых заболеваниях печени // *Вопросы онкологии*. 1981. Т. 27, № 1. С. 36–40. [Shain A.A., Komissarenko V.G. Some indices of cellular immunity in primary cancer and non-tumor liver diseases. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*, 1981, vol. 27, no. 1, pp. 36–40. (In Russ.)]
10. Шайн А.А., Шаназаров Н.А., Бабинов Б.Н., Федоров Н.М., Левина Е.С., Сабиров А.Х., Синяков А.Г., Шунько Е.Л., Кондратьев Н.П. Кафедра онкологии Тюменской ГМА. Сорок лет научно-исследовательской и педагогической работы // *Тюменский медицинский журнал*. 2010. № 2. С. 8–11. [Shain A.A., Shanazarov N.A., Babinov B.N., Fedorov N.M., Levina E.S., Sabirov A.K., Sinyakov A.G., Shunko E.L., Kondratyev N.P. Department of Oncology Tyumen State Medical Academy. Forty years of research and teaching. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*, 2010, no. 2, pp. 8–11. (In Russ.)]
11. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975. 302 с. [Shapot V.S. Biochemical aspects of tumor growth. *Moscow: Medicine*, 1975. 302 p. (In Russ.)]
12. Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 30. С. 50–55. [Schelochenkov S.V. The role of bile acids in gastric carcinogenesis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2020, vol. 16, no. 30, pp. 50–55. (In Russ.)].
13. Dexter T.M., White H. Growth without inflation. *Nature*, 1990, vol. 24, pp. 380–381.
14. Hill M.J. The effect of some factors on the faecal concentration of acid steroids, neutral steroids and urobilins. *J. Pathol.*, 1971, vol. 104, no. 4, pp. 239–245. doi: 10.1002/path.1711040405
15. Payne C.M., Bernstein C., Dvorak K., Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2008, vol. 1, pp. 19–47. doi: 10.2147/ceg.s4343
16. Reddy B.S., Engle A., Simi B., Goldman M. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. *Gastroenterology*, 1992, vol. 102, no. 5, pp. 1475–1482. doi: 10.1016/0016-5085(92)91704-8

**Автор:**

**Рыбка А.Г.**, к.б.н., старший научный сотрудник, доцент кафедры физической географии и экологии ФГАОУ ВО Тюменский государственный университет, г. Тюмень, Россия.

**Author:**

**Rybka A.G.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Associate Professor, Department of Physical Geography and Ecology, Tyumen State University, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 21.05.2021  
Принята к печати 04.11.2021

Received 21.05.2021  
Accepted 04.11.2021