

В.Г. Бычков¹, Т.В. Чирятева¹, Е.Д. Хадиева², С.Д. Лазарев¹, В.П. Мишагин¹,
О.В. Галенко¹, Е.В. Ионина¹, О.Н. Тверскова¹, О.В. Платицина^{1,3}, В.В. Глебов¹

СЕКРЕТОМ ОПИСТОРХИСА КОШАЧЬЕГО – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИНИЦИАТОР СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ХОЗЯЕВ

¹ФГБОУ ВО «Тюменский Государственный медицинский университет»,
г. Тюмень, Россия

²БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

³ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Патологоанатомическое бюро,
г. Тюмень, Россия

Аннотация: на экспериментальном и клиническом материалах показана способность секрета описторхиса кошачьего инициировать стволовые клетки хозяев к пролиферации и дифференцировке. В печени формируются структуры ГЦД, ХЦД, неоангиогенез и др. Эффект в поджелудочной железе характеризуется формированием новых инкреторных островков, а в почках – клубочков. Выявленный впервые феномен инициации СК после синтеза секрета паразита может применяться в стимуляции регенераторных процессов органов и тканей.

Ключевые слова: описторхоз, стволовые клетки, инициация, дифференцировка.

V.G. Bychkov, T.V. Chiryateva, E.D. Khadieva, S.D. Lazarev, V.P. Mishagin,
O.V. Galenko, E.V. Ionina, O.N. Tverskova, O.V. Platitsina, V.V. Glebov

THE SECRETOME OF OPISTHORCHIS FELINEUS IS A UNIVERSAL INITIATOR OF HOST STEM CELLS

Experimental and clinical materials have demonstrated the ability of the Opisthorchis felineus secretome to initiate host stem cells to proliferation and differentiation. In the liver, the structures of hepatocellular differon, cholangiocellular differon, neoangiogenesis, etc. are formed. The effect in the pancreas is characterized by the formation of new endocrine islets, and in the kidneys – glomeruli. The phenomenon of initiation of stem cells after synthesizing the parasite's secretome, discovered for the first time, can be used to stimulate the regenerative processes of organs and tissues.

Keywords: opisthorchiasis, stem cells, initiation, differentiation.

Актуальность. При длительном изучении паразита *Opisthorchis felineus* и описторхоза как болезни, особенно суперинвазионной формы, удалось установить, что у паразита сформировался комплекс адаптивных механизмов для сохранения и продолжения вида. Одним из главных этого комплекса является инициация стволовых клеток к пролиферации и дифференцировке для обеспечения нутритивного доминантного инстинкта [1].

В последние годы выяснен субстрат описторхисов, сигнальные молекулы которого взывают инициаторный эффект [2].

Одной из задач современных ученых, занимающихся регенеративной медициной, является выявление возможности индуцирования региональных стволовых клеток к доброкачественной пролиферации и дифференцировке. Следует отметить, что определенных результатов в этом направлении удалось достигнуть: разработан способ инициации стволовых клеток кожи и печени сирийских хомяков посредством влияния секрета *Opisthorchis felineus* и никелида титана [3].

Цель исследования. Выявить ресурсный потенциал ткани хозяев при суперинвазионном описторхозе (СО).

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнили на сирийских хомяках (n = 275) массой 96,6 - 110,3 г. Суперинвазионную форму описторхоза создавали путем заражения 50 метацеркариями *Opisthorchis felineus*, суперинвазия 50 личинками на 16 сутки после первичной инвазии. На фоне СО проводили частичную гепатэктомию по G.M. Higgins, K.M. Anderson, 1931. Под эфирным наркозом хомякам при СО в диафизе бедренных костей зубо-врачебным бором №1 наносили дефект, достигающий костномозгового канала. В клинике наблюдали течение диафизарных переломов у лиц с СО (n=353) и без инвазии (n=68).

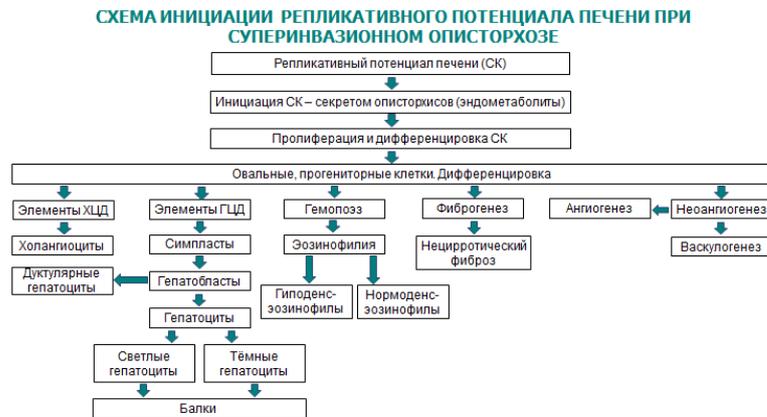
Поджелудочную железу (n = 65) при суперинвазионном описторхозе (СО) изучали у лиц, погибших от случайных причин в условиях гиперэндемического очага описторхоза. Анализ препаратов проводили после использования гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, ультраструктурных и статистических методов: окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, N.C. Foot, Н.З. Слинченко, В.А. Самсонову, В.В. Куприянову; ставили ШИК-реакцию, ИГХ-реакция с антителами к Ki-67, c-Kit, Oct-4, CD117, CD34, инсулину, хромогранину А, α-фетопротеину. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica 13,6 (StatSoft Ins). Достоверность результатов оценивали с помощью критерия Стюдента.

Результаты: В печени в различные сроки инвазии выявлена выраженная пролиферация стволовых клеток (СК) на всей территории органа: овальные, прогениторные клетки и другие элементы. После частичной гепатэктомии на фоне СО после 16 суток наблюдается дифференцировка СК в элементы холагиоцеллюлярного дифферона (ХЦД), преимущественно в перипортальной зоне и строме органа; одновременно СК дифференцируются в элементы гепатоцеллюлярного дифферона (ГЦД) – гепатоцеллюлярного ростка (симпласты, гепатопласты, дуктулярные гепатоциты, гепатоциты). Неоангиогенез реализуется путем ангиогенеза, однако, наибольший прирост сосудов осуществляется путем васкулогенеза: источник – СК печени.

Было отмечено, что при регенерации печени после резекции на фоне СО наблюдается прямой цитогенез из СК, клеток ниш СК в элементы паренхимы и стромы органа, включая васкулогенез, причем, образование сосудов опережает развитие структур ГЦД и ХЦД. СО стимулирует регенеративный

процесс: масса печени к 240 сут. превышает таковую в контрольной группе (ЧГЭ без СО) на 24,7% [4].

Схема 1.



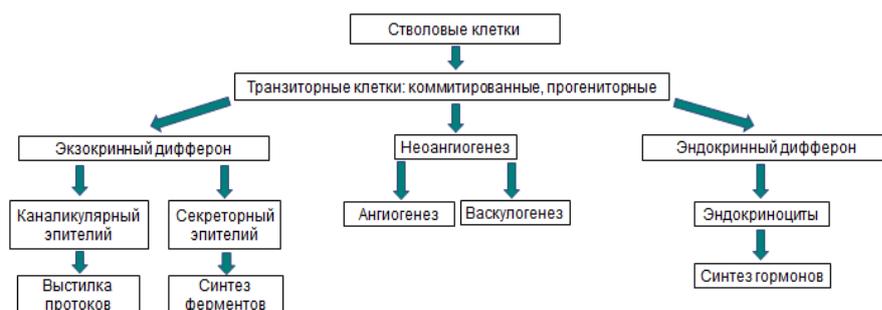
В желчном пузыре у лабораторных животных и пациентов с суперинвазионным описторхозом отмечались стереотипные пролиферативные реакции в виде аденоматозных, папилломатозных структур и дискинезия стенки пузыря.

Динамика преобразования почек у животных с СО показала пролиферацию переходного эпителия в мочевом пузыре, мочеточнике. Инициация СК в корковом слое органа завершилась формированием клубочков на 24 сутки опыта. (Патент № 2757151 от 11 октября 2021 г.)

Прослежена динамика преобразований поджелудочной железы при СО у лиц гиперэндемичных очагов (интенсивность инвазии – средняя). Отмечается инициация пролиферации СК железы и дифференцировка их по нескольким трендам: клетки экскреторного дифферона, инкреторного ростка и фиброгенеза. В результате созревания СК формировали инкреторные островки Каннаями, протоковые структуры и сосуды. Клетки новых островков синтезировали инсулин. (Патент №2748382 от 25 мая 2021 г.)

Схема 2

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА РЕГИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ



Регенерация костной ткани у животных на фоне СО отличалась активизацией потенции клеток хондрогенного и остеогенного дифферонов,

что достоверно опережало регенеративный остеогенез по сравнению с контрольной группой. Заживление раневого дефекта костей у пациентов с описторхозом (СО) опережало таковой в контрольной группе на 17,5% (расчет по времени нетрудоспособности пациентов) [5].

Заключение. Таким образом, выявлено, что секретом описторхиса кошачьего инициирует стволовые клетки многочисленных структур хозяев: печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, почек и др. Выявленный феномен следует учитывать и использовать при стимуляции регенераторных процессов различных органов.

Литература

1. Бычков, В.Г., Хадиева Е.Д., Морозов Е.М. Лазарев С.Д., и др. Сигнальные молекулы: роль организации энергетических состояний системы «паразит-хозяин» при суперинвазионном описторхозе. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2023. – Т. 24. № 2. – С. 23-31.
2. Львова, М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П., Катохин А.В., Мордвинов В. А. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus*. // Паразитология. – 2014. – №48(3). – С.169-184.
3. Бычков, В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д., Мишагин В.П. и др. Состояние кожи сирийских хомяков при воздействии супернатанта никелида титана. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Челябинск, 2023. – С. 21-25.
4. Лазарев, С.Д., Бычков В.Г., Урузбаев Р.М. и др. Гиперрегенерация как механизм восстановления ткани печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Материалы VI съезда Российского общества патологоанатомов. - Новосибирск, 2022. – С. 25-27.
5. Ваулина, О.Э. Морфофункциональные параллели состояния печени и регенерация скелетных тканей при описторхозной инвазии (Клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук. – Тюмень, 2008. – 19 с.