

Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири

Ильинских Е.Н.

Actual issues of studying of opisthorchiasis in Siberia

Ilyinskikh E.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Ильинских Е.Н.

Дан обзор литературы, посвященный 110-й годовщине со дня открытия в Томске профессором К.Н. Виноградовым сибирской двуустки (*Opisthorchis felineus*). Особое внимание уделено роли описторхозной инвазии в развитии холангиокарциномы у человека. Приведены собственные и литературные данные, свидетельствующие о том, что под влиянием описторхозной инвазии возникают разнообразные цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови. Такие изменения чаще наблюдались у пришлых, чем у аборигенов Сибири. Установлено, что нарушения, вызванные описторхозом, сосредоточены в местах локализации онкогенов в хромосомах человека. Доказано, что мутагенной активностью обладают вытяжки из марит описторхисов. При описторхозе наблюдается активация некоторых ферментов клеток печени, что способствует усилению биотрансформации ряда ксенобиотиков в мутагены. Приводятся данные о распространенности описторхоза в России и тенденциях роста заболеваемости этим гельминтозом.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, хромосомные aberrации, холангиокарцинома, эпидемиология.

In this article it is overviewed some literature connected with the discovery and scientific description of the trematode *Opisthorchis felineus* more than a hundred years ago. Special attention has been paid to the relationship between opisthorchiasis and cholangiocarcinoma development in humans. Some data from research literature and the author's own publications illustrated various cytogenetic aberrations in peripheral blood lymphocytes of opisthorchiasis patients have been cited in this article. Such chromosome aberrations were detected more frequently among the new arrivals than the local inhabitants. Many of the chromosome breaks are located near to some cellular oncogenes of the human chromosomes. Superactive biotransformation of some xenobiotics into mutagenic and carcinogenic agents was found in the liver of opisthorchiasis patients. The facts about the distribution of *Opisthorchis felineus* in Russia are also cited.

Key words: *Opisthorchis felineus*, chromosome damage, cholangiocarcinoma, epidemiology.

УДК 616.995.122.21

В 2001 г. исполнилось 110 лет со дня открытия профессором Томского университета К.Н. Виноградовым нового вида паразитических трематод — сибирской двуустки, который в дальнейшем был назван *Opisthorchis felineus*. 3 апреля 1891 г. прозектор К.Н. Виноградов при секции одного умершего обнаружил в его печени неизвестную ранее трематоду. 10 мая 1892 г. на заседании Томского общества естествоиспытателей и врачей К.Н. Виноградов сообщил еще о семи случаях нахождения у человека сибирской двуустки [1]. Причем он указыва-

ет, что у одного из них были обнаружены 293 экземпляра паразита. Как оказалось впоследствии, в Европе этот гельминт был впервые обнаружен при вскрытии печени кошки итальянским ученым S. Rivolta в 1884 г. Однако он не смог определить видовую принадлежность этой трематоды. Правильное систематическое описание этого паразита сделал другой ученый — R. Blanchard, который в 1885 г. назвал этого гельминта описторхисом кошачьим — *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884). Первое сообщение о нахождении описторхисов у человека в Европе появилось в 1900 г. Такой больной был обнаружен в Восточной Прус-

сии. Уже в 1910 г. кенигсбергский врач Rindfleisch описывает картину описторхоза у 40 человек и связывает его с раком печени [1].

В настоящее время становятся очевидным повсеместное распространение этого паразита и возможность выделения европейской, казахстанской и сибирской разновидностей *Opisthorchis felineus*. Но наиболее обширным очагом описторхоза в мире является сибирский (Обь-Иртышский) очаг данного гельминтоза [2].

Пораженность местного населения этим гельминтом на Севере Западной Сибири в бассейне р. Обь, Иртыш и Томь достигает 95%. Кроме того, в России есть очаги описторхоза на р. Кама, Волга, Урал и в ряде других мест. В Юго-Восточной Азии имеется родственный вид — *Opisthorchis viverrini*, а на Дальнем Востоке — *Clonorchis sinensis* (рис. 1).

Всего в мире описторхисами поражено не менее 20 млн. человек [3]. При патологоанатомических вскрытиях иногда у одного человека можно обнаружить несколько десятков тысяч экземпляров этого паразита. Установлено, что хронический описторхоз может приводить к развитию рака желчных протоков печени — холангиокарциноме.

Цикл развития описторхисов

Заражение человека *Opisthorchis felineus* в основном происходит при употреблении в пищу сырой, недостаточно термически обработанной, малосоленой или вяленой речной рыбы семейства карповых [1]. Высокая инвазированность коренных жителей Севера Сибири обусловлена местным обычаем: использованием в пищу строганины — свежемороженой рыбы.

Половозрелый описторхис (марита) выделяет яйца, которые вместе с фекалиями попадают в окружающую среду, а затем в водоем [1].

Яйца описторхисов должны попасть в кишечник промежуточного хозяина — моллюска из рода *Bithynia*, в организме которого появляется первая личиночная стадия — мирацидий. В кишечнике моллюска мирацидий выходит из яйца, пробуравливает стенку кишечника и проникает в ткани моллюска, где образует следующую стадию — спороцисту. Примерно через 25—30 дней спороциста превращается в редии, которые локализуются в печени моллюска. Эта стадия личинки имеет множество зародышевых клеток, и каждая из них дает партеногенетически новых личинок — церкарий, имеющих орган передвижения — хвост. На все эти превращения требуется около 2 мес [1]. Затем церкарии выходят в воду и активно проникают через кожу в подкожную клетчатку или мышцы рыб семейства карповых (язь, елец, чебак, линь, плотва, карась и др.), где превращаются в следующую стадию личинки описторхиса — метацеркарии, покрытые оболочкой. Из секрета цистогенных желез церкарий образуются оболочки цисты, а снаружи ее наслаиваются реактивные элементы тканей хозяина, образующие капсулу.

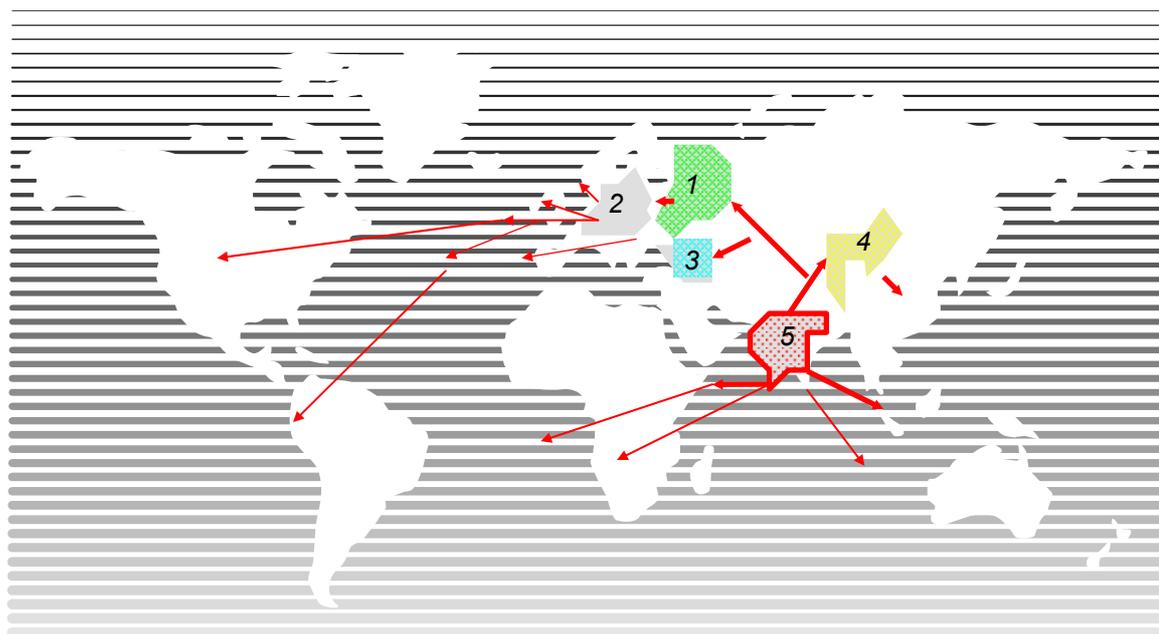


Рис. 1. Карта-схема распространенности основных природных очагов описторхид в мире: 1 — сибирский очаг (*Opisthorchis felineus*); 2 — европейский очаг (*Opisthorchis felineus*); 3 — казахстанский очаг (*Opisthorchis felineus*); 4 — очаг на Дальнем Востоке (*Clonorchis sinensis*); 5 — очаг в Юго-Восточной Азии (*Opisthorchis viverrini*)

Инвазионными личинки описторхиса становятся уже через 6 нед. В кишечнике человека и рыбоядных млекопитающих личинка освобождается от оболочек (этот процесс занимает всего 1 мин), проникает в желчные протоки и протоки поджелудочной железы. Через 2—4 нед после заражения описторхисы становятся половозрелыми и начинают выделять яйца. Продолжительность жизни гельминта в организме человека составляет 20—30 лет.

Описторхисы имеют анаэробный тип энергетического обмена, однако источником энергии для этого гельминта может быть и кислород из крови хозяина, которым наряду с эпителиальными клетками и выделениями слизистых оболочек желчных протоков питается паразит.

Мутагенные последствия хронического описторхоза

Имеются исследования, свидетельствующие о том, что инвазия описторхисами практически не вызывает клинически выраженной формы заболевания у коренных жителей Севера — хантов и

манси. При этом среди аборигенов Сибири имеются люди, которые невосприимчивы к заражению описторхисами [4]. Анализы групп крови, а также комплекса гистосовместимости свидетельствуют, что среди аборигенов произошел своеобразный эволюционный отбор на нечувствительность к инвазии этим гельминтом [4].

Известный гельминтолог, всю свою жизнь посвятивший изучению описторхоза в Сибири, К.Н. Скрыбин еще в 1932 г. высказал мысль, что почти 100% пораженность населения Севера Западной Сибири описторхисами оказала и оказывает влияние на морфофизиологию населяющих этот регион народов [1].

Среди факторов мутагенеза в настоящий период времени выделяют физические, химические и биологические. В последнем случае особое внимание привлекают инфекционные агенты [5, 6]. Особенно хорошо в этом отношении изучены вирусы, однако оказалось, что мутагенными потенциальными обладают также бактерии и простейшие. Известны работы, свидетельствующие о том, что шистосомы также обладают способностью индуцировать хромосомные нарушения клеток человека.

Изучена роль описторхисной инвазии в цитогенетической патологии в условиях эксперимента [5, 7, 8]. Из тканей рыб, отловленных в р.Томь, были извлечены метацеркарии описторхисов. Затем метацеркарии в количестве 50 экземпляров ввели в глотку золотистым хомякам. Уже через 3 нед после заражения у всех инвазированных золотистых хомяков вместе с фекалиями происходило выделение яиц. Все признаки хронического описторхоза наблюдались через 2—3 мес после заражения. Экспериментальное изучение золотистых хомяков, зараженных описторхисами, свидетельствует, что у них как в костном мозге, так и в семенниках резко увеличено число клеток с цитогенетическими нарушениями. Анализ хромосомного набора показал, что инвазия описторхисами индуцирует у экспериментальных животных увеличение числа клеток с хроматидными абберациями и изменениями в числе хромосом. Отмечаются возникновение патологически измененных сперматогониев и нарушение процессов конъюгации хромосом в мейотических клетках семенников.

В дальнейший анализ хромосомного набора у зараженных описторхисами людей показал, что во всех случаях в лимфоцитах крови у больных людей повышено число клеток с изменением микросомальной фракции клеток печени претерпеть биотрансформацию и, наоборот, резко увеличить свою генотоксичность. Увеличение активности микросомальной фракции печени и генотоксичности ксенобиотиков — достоверно регистрируемый факт при описторхозной инвазии [6].

Особо в этой связи следует сказать об алкоголе и курении. Известно, что алкоголь и курение являются факторами, способствующими мутационным изменениям в клетках человека. Кроме того, курение может повысить вероятность онкогенной трансформации клеток человека. Исследования показали, что описторхозная инвазия увеличивает мутагенные потенции алкоголя в 2 раза, а курения — почти в 5 раз [7].

Установлено, что если из тела мари описторхисов, паразитирующих в желчных протоках человека, приготовить вытяжку, то при ее добавлении к культурам лимфоцитов здорового человека наблюдается существенное

структуры хромосом. Однако если у коренных жителей (манси и ханты) Сибири эти изменения были хотя и достоверно, но слабо выражены, то у заболевших описторхозом европейцев, недавно приехавших в Сибирь, наблюдается практически десятикратное увеличение числа цитогенетически измененных клеток [4] (рис. 2).

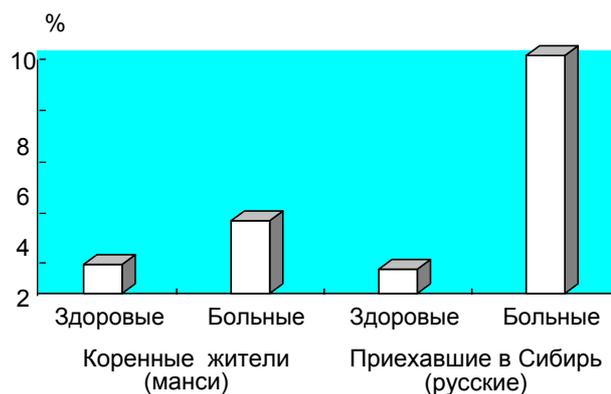


Рис. 2. Число клеток с цитогенетическими нарушениями в крови людей, больных хроническим описторхозом

Известно, что печень — орган, в котором происходят процессы детоксикации разнообразных токсинов и чужеродных веществ (ксенобиотиков). Однако некоторые ксенобиотики могут при посредстве ферментов

наблюдается существенное возрастание клеток с нарушениями в числе и структуре хромосом [4]. Эти данные свидетельствуют, что в теле описторхисов имеются генотоксические соединения. В связи с этим тела мари описторхисов препарировали под микроскопом и из них были извлечены ткани, располагающиеся в области глотки, половой и выделительной систем. Установлено, что наиболее выраженные генотоксические изменения наблюдались в культуре лимфоцитов здорового человека и в группе животных, которым вводились экстракты из выделительной системы паразита [7].

Анализ выделенных генотоксикантов позволил заключить, что большая часть из них — это необычные пуриновые азотистые основания, например 6,7-димеркаптопурин; при попадании в клетку человека эти соединения, по-видимому, используются ею при биосинтезе ДНК вместо

аденина и гуанина, что ведет к нарушению структуры этой молекулы.

Добавление выделенного из гельминтов вещества (6,7-димеркаптопурина) к культурам лимфоцитов человека вызывает цитогенетическую патологию клеток. По-видимому, в процессе эволюции паразиты для защиты от иммунной системы хозяина выработали своеобразное приспособление — биосинтез особых химических веществ, которые вызывают поражение генетического аппарата иммуноцитов. Несомненно, что нарушение в хромосомном аппарате Т-лимфоцитов может приводить к иммунодепрессии, наблюдаемой при описторхозной инвазии у человека.

Описторхоз и рак

Эксперименты на культурах клеток печени свидетельствуют, что длительное добавление в культуру вытяжек из описторхисов вызывает появление признаков ракового перерождения этих клеток. Резко увеличиваются митотическая активность и число аномальных митозов, появляются клетки с микроядрами, которые формируются из отставших хромосом и их фрагментов. Из-за нарушения процессов цитотомии наблюдается появление многоядерных клеток [7].

Имеются неоспоримые свидетельства того, что развитие раковой опухоли связано с нарушением функционирования протоонкогенов — участков ДНК, аномалии в которых ведут к раковой трансформации клетки. Известно, что трансформация часто сопровождается поражением особых ломких участков хромосом в области онкогенов, что является как бы прелюдией к трансформации генетически нестабильной клетки в раковую.

Анализ более 500 повреждений хромосом, выявленных в клетках больных хроническим описторхозом [4], свидетельствует о том, что хромосомные aberrации наблюдаются в основном в хромосомах 2, 3 и 6 (рис. 3). Во 2-й хромосоме большинство наблюдаемых нарушений локализовалось в зоне особого ломкого участка q13 и онкогена *N-myc* (p23). У больных описторхозом, а также у больных раком печени (холангиокарцинома) наблюдается четко выраженное повышение ломкости

3-й и 6-й хромосом. Тщательный анализ показал, что в 3-й хромосоме нарушения локализовались в области, охватывающей зону от p14 до p25. Как известно, именно в участке p25 локализован онкоген *raf-1*. Установлено, что изменения этого участка сопровождается также смешанный рак щитовидной железы, а утрата этого участка сопровождается мелкоячеичный рак легкого.

При раке печени, вызванном описторхозной инвазией, наблюдалось сосредоточение повреждений в q21—q25 участке 6-й хромосомы, где локализован онкоген *myb* и близко от него онкоген *yes*. У лиц с описторхозом большая часть наблюдаемых повреждений локализовалась также в 6-й хромосоме, но в противоположном участке — p23, где имеется ломкий район хромосомы. Известно, что участок p23 6-й хромосомы является одновременно ломким участком и местом разрыва хромосомы при обменах между 6-й и 9-й хромосомами, что сопровождается острой нелимфоцитарной лейкемией.

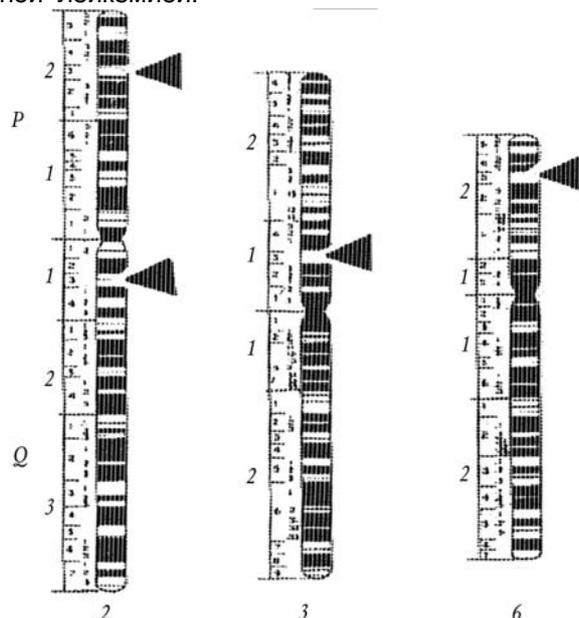


Рис. 3. Ломкие участки во 2-й, 3-й и 6-й хромосомах при хроническом описторхозе у человека

Распространение описторхоза в России

Согласно имеющимся данным [4] заболеваемость описторхозом среди территорий России

(рис. 4) особенно высока в Тюменской и Томской областях. Остальные 70 территорий имеют средний уровень заболеваемости. За анализируемый период лишь в Псковской и Липецкой областях не регистрировался описторхоз среди населения.

Определена тенденция к росту заболеваемости описторхозом в целом по России. Анализируя территориально тенденцию развития заболеваемости данной нозологией (рис. 5), установили, что на двух территориях, где имеется высокий уровень заболеваемости, наметилось снижение ее уровня. В то же время на 22 территориях наметилась тенденция к росту.

Отмечается рост в регионах Восточной Сибири и Дальнего Востока (Красноярский, Хабаровский, Приморский края, Республики Тыва и Бурятия, Сахалинская область). На 15 территориях Европейской части России также определяется тенденция роста заболеваемости описторхозом.

Среди них территории Уральского региона — Свердловская, Оренбургская, Челябинская области, Республика Удмуртия; к ним прилегающие территории Волго-Вятского региона: Кировская область, Республика Марий Эл. Наметилась тенденция к росту описторхоза во Владимирской, Рязанской областях, в Республике Мордовия — Центральный район; в Поволжье — Волгоградская, Астраханская области; а также в Калининградской области, в Республиках Карелия и Кабардино-Балкария.

В период 1987—1999 гг. на территории Томской и Тюменской областей наметилась тенденция к снижению заболеваемости среди населения.

Из новых территорий, где ранее не было роста заболеваемости описторхозом, необходимо отметить Рязанскую и Владимирскую области, которые можно отнести к бассейну р. Ока.

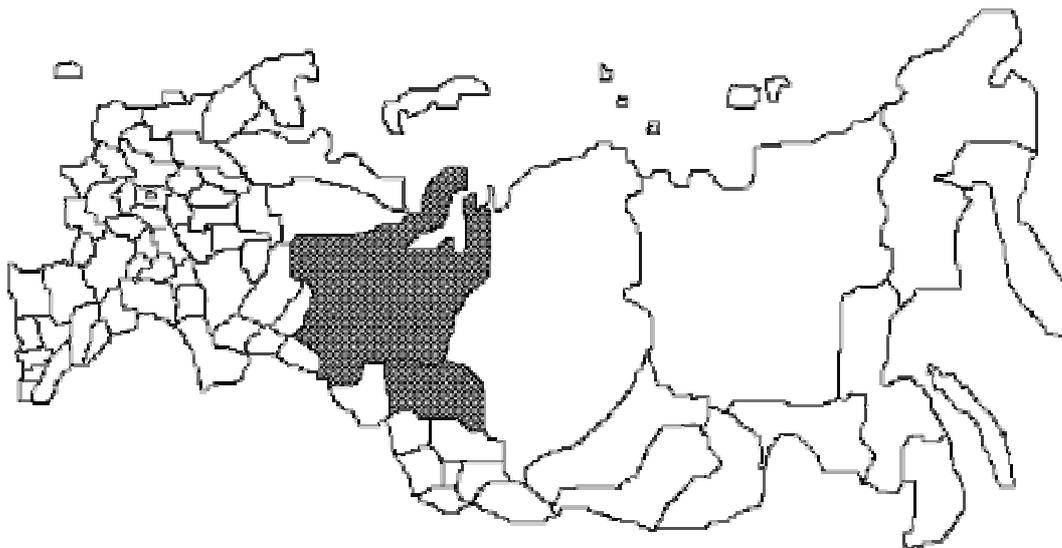


Рис. 4. Заболеваемость описторхозом в России за 1987—1994 гг. Темная штриховка — высокий уровень

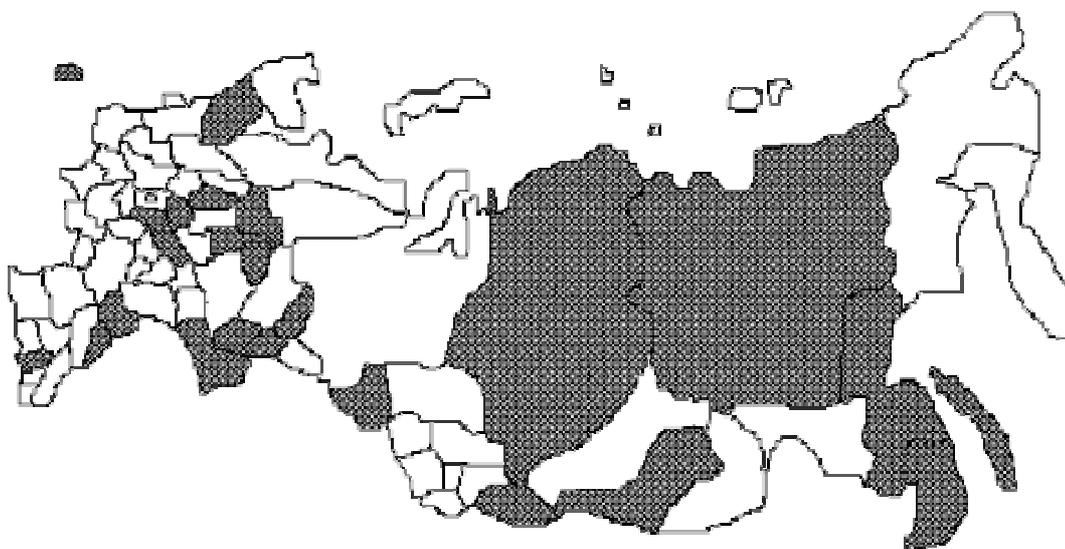


Рис. 5. Территории России, имевшие тенденцию к росту заболеваемости описторхозом в 1987—1994 гг.

Весьма трудно было ранее объяснить отсутствие описторхоза в бассейнах рек, расположенных восточнее Обь-Иртышского бассейна (Енисей, Лена, Амур). Но в настоящее время видна тенденция к росту заболеваемости описторхозом среди населения этих территорий [4]. К ним относятся Сахалинская область, Красноярский, Приморский, Хабаровский края, республики Бурятия, Саха, Тыва.

Все территории с тенденцией к росту заболеваемости описторхозом имеют средний уровень среднесноголетнего показателя заболеваемости. Это можно объяснить тем, что их жители не имеют традиций употребления в пищу сырой или малосоленой рыбы. Росту заболеваемости описторхозом в России способствует активная миграция населения, отмечаемая в настоящее время. Сокращение разработок природных ресурсов Западной Сибири предполагает отток части жителей этого региона на другие территории. А так как пораженность на некоторых территориях Обь-Иртышского бассейна населения этим гельминтом приближается к 100%, то существует реальная угроза распространения инвазии по территории России.

Таким образом, как показал анализ, в России выявлена тенденция к росту заболеваемости описторхозом, хотя на административных территориях, расположенных в крупнейшем в мире

Обь-Иртышском бассейне, — очаге инвазии, имеет место тенденция к снижению заболеваемости. В то же время идет процесс распространения описторхоза с формированием природных очагов на ряде территорий России, ранее свободных от гельминтоза. Причиной, по-видимому, являются активная миграция населения, а также хозяйственная деятельность человека.

Заключение

Изучение описторхоза современными методами анализа только началось, и уже сейчас начинают выявляться некоторые феномены, которые еще нуждаются в объяснении. Например, у больных описторхозом резко усиливается активность эксцизионной ДНК-репарации, системы, призванной устранять потенциальные дефекты в молекулах ДНК. Установлено, что описторхис буквально «начинен» микроорганизмами, в том числе сальмонеллами, *Helicobacter pylori* и, возможно, герпес-вирусами, которые играют роль в ряде желудочно-кишечных заболеваний и в онкогенезе. Активация некоторых герпес-вирусов может быть связана с тем, что токсины описторхисов способствуют эксцизии из ДНК провирусов.

Представляет несомненный интерес и исследование механизмов устойчивости коренных народов Сибири к описторхозной инвазии, познание которых, возможно, поможет с научных

которых, возможно, поможет с научных позиций подойти к разработке методов дегельминтизации и повышению резистентности человека к этому паразитарному заболеванию.

Особая глава — это лечение больных описторхозом. В течение длительного времени дегельминтизацию проводили с помощью хлоксила, который вызывал много побочных эффектов. На смену ему пришел празиквантель (билтрицид). Сам препарат мутагенными потенциями не обладает, однако установлено, что в сочетании с малыми дозами веществ, содержащими бензол или бензолподобные соединения, образующимися, например, при курении, празиквантель становится мутагеном [9]. В народной медицине уже давно применяют для лечения описторхоза экстракты из коры осины. В настоящее время в клиниках Сибирского государственного медицинского университета успешно проходят клинические испытания нового антигельминтного препарата, полученного из коры осины. Возможности этого лекарственного препарата ученые только начинают изучать.

Литература

1. Лепехин А.В., Мефодиев В.В., Филатов В.Г., Бужак Н.С. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 232 с.
2. Беэр С.А. Этапы эволюции ареалов некоторых описторхид и палеочагов описторхоза // Актуальные проблемы описторхоза / Под ред. В.А. Майер. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1986. С. 12—15.
3. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biennial Report 1994—1995, < 61. 270 p.
4. Ильинских Е.Н., Новицкий В.В., Лепехин А.В., Ильинских Н.Н., Логвинов С.В., Ильинских И.Н. Экогенетика описторхоза и персистенция вируса Эпштейна—Барр. Томск: Изд-во «Крокус», 2000. 268 с.
5. Ильинских Н.Н., Бочаров Е.Ф., Ильинских И.Н. Инфекционный мутагенез. Новосибирск: Наука, 1982. 168 с.
6. Maeda, H. Carcinogenesis via microbial infection // Gan To Kagaku Ryoho. 1998. < 25 (10). P. 1474 — 1485.
7. Ilyinskikh E.N., Logvinov S.V., Rodicheva N.S. et al. Mutagenic and carcinogenic effects of one of the trematodes *Opisthorchis felinus* // J. of BUON. 1997. < 4. P. 367—372.
8. Ilyinskikh E.N., Logvinov S.V., Lepikhin A.V. et al. Estimation of the mutagenic potential of the trematode *Opisthorchis felinus* in experimentally infected guinea pigs // Parasitol. Res. 1998. < 84. P. 570—572.
9. Anwar W.A., Au W.W., Ramanujam V.W., Legator M.S. Enhancement of benzene clastogenicity by praziquantel in mice // Mutat. Res. 1989. < 222 (3). P. 283—289.

Поступила в редакцию 11.05.2000 г.