

УДК 616.995.122-085.27:575.224.2:616-006-084

A.H. Sabirov, V.G. Bychkov

THE NEW APPROACHES TO PREVENTIVE CANCER IN HYPER- ENDEMIC NIDUS OF OPISTHORCHOSIS

Tumen Medical Academy

ABSTRACT

68 % of West-Siberian geographically-industrial region' population suffer from opisthorchosis, 96.6 % of helminthiasis displayed the superinvasive form. We have determined the involvement of opisthorchosis invasion in liver cancer development. In our in vivo animal models superinvasive opisthorchosis gave rise the mutagenesis of K-ras, p53, K-raf, B-raf, C-kit, p16 and their combinations, proliferation of ductal epithelium and oval cells. We have also detected the mutation of p53 (100 %) and K-ras and K-raf (50 %) in liver tissue' of patients died from primary cholangiocellular carcinoma.

Based on our observations we conclude that target and immunomodulating therapy of patients with superinvasive opisthorchosis normalize the genetic apparatus: 3 months of treatment reduce the mutation of p53, K-ras, B-raf and p16 up to 80 %, 6 months of treatment — 84.4 %, 12 months — 85.2 % and 24 months — 92.2 %.

Key words: opisthorchosis, proliferation, mutation, target therapy.

A.X. Сабиров, В.Г. Бычков*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ПРЕВЕНТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ В ГИПЕРЭНДЕМИЧНОМ ОЧАГЕ ОПИСТОРХОЗА

ГОУ ВПО «Тюменская медицинская академия»

РЕЗЮМЕ

68,8 % населения Западно-Сибирского территориально-промышленного региона поражено описторхозом, в 96,6 % гельминтоз имеет суперинвазионную форму. Выявлена роль описторхозной инвазии в развитии рака печени. В экспериментальных моделях в ткани печени суперинвазивный описторхоз вызывает мутагенный эффект (мутации генов *K-ras*, *p53*, *K-raf*, *B-raf*, *c-kit*, *p16* и их сочетания), пролиферацию протокового эпителия и овальных клеток. В ткани печени умерших от осложнений первичного холангиоцеллюлярного рака, развившегося на фоне суперинвазивного описторхоза, выявлены мутации генов *p53* в 100 % наблюдений, *K-ras* и *B-raf* — в 50 %.

Доказано, что в результате таргетной и иммуномодулирующей терапии больных суперинвазивным описторхозом нормализуется генетический аппарат пациентов: доля больных с мутированными генами *p53*, *K-ras*, *B-raf*, *p16* через 3 мес снижается на 80,0 %, через 6 мес — на 84,4 %, через 12 мес — на 85,2 %, а через 24 мес — на 92,2 %.

Ключевые слова: описторхоз, пролиферация, мутация, таргетная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Экологическая онкология — раздел общей и частной онкологии, изучающий канцерогенное влияние на организм человека и животных и разрабатывающий меры профилактики развития опухолей [8]. Доля нагрузки биотических и абиотических факторов в канцерогенезе

человека достигает 80,0 %. Профилактические меры более эффективны при воздействии абиотических факторов, исключая климатические, так как ликвидация антропогенных флюктуаций, прежде всего промышленных загрязнений, существенно снижает онкологическую заболеваемость и смертность населения [3].

*Сабиров Ахат Халимович — доцент кафедры онкологии, e-mail: sabirov58@mail.ru

Бычков Виталий Григорьевич — д. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патанатомии; тел: 8 3452 203504

Воздействие на биотические факторы (вирусы, паразиты и др.) в качестве профилактических мероприятий малоэффективно, так как ликвидация их как видов — задача невыполнимая [9]. Биологические агенты, например, *Opisthorchis felinus* и его промежуточные стадии: яйца, партениды, церкарии, метациркарии, обладают большой экологической валентностью и могут сохранять целостность и способность к дальнейшему развитию в широком диапазоне природных условий [1]. Кроме того, мариты (половозрелые описторхисы) способны сохраняться как вид путем адаптивных преобразований, включая генетические [5].

В гиперэндемичном очаге описторхоза паразитологическая ситуация осложняется тем, что инвазированные лица, постоянно употребляя в пищу рыбные продукты, заражаются в течение короткого времени многократно (по нашим данным анкетирования — до 142 раз в год). Таким образом формируется качественно новое паразитарное заболевание — суперинвазионный описторхоз, характеризующийся опасными для здоровья и жизни осложнениями, прежде всего, развитием первичного рака печени (ПРП) [2; 6; 7].

Заболеваемость ПРП населения гиперэндемичного очага составляла в разные годы 35,7 – 49,8 на 100 000 населения, что в 10 – 15 раз выше показателей заболеваемости в регионах без описторхоза [12]. В связи с этим возникает необходимость выявления конкретной роли описторхозной инвазии в развитии рака печени и на основе полученных научных фактов разработать стратегическую концепцию предупреждения онкогенеза, что может послужить существенным вкладом в комплекс мер по снижению заболеваемости и смертности населения. Необходимость разработки превентивных мер в контексте гепатоканцерогенеза диктуется еще и тем, что лечение больных раком печени в настоящее время малоперспективно [15; 21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анкетирование населения гиперэндемичного очага охватывает 1800 человек больных описторхозом. Моделирование суперинвазионного описторхоза (СО) проведено на 200 сирийских хомяках (заражение 50 метациркариями, суперинвазии через 20 сут 50 личинками троекратно).

Мутации генов *p53*, *K-ras*, *B-raf*, *c-kit*, *p16* выявляли методом ПЦР в плазме крови больных СО, в печени у 22 умерших от ПРП и у 62 хомяков с суперинвазионным описторхозом. Ткань печени лабораторных животных и трупов людей подвергали гистологическому (окраска гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Слинченко и Хейлу), гистохимическому анализам: окраска по Браше, Фелгену, реактивом по Мак-Манусу и Шабдашу с контролями амилазой, толуидиновым синим на фосфатно-цитратном буфере (рН = 1,0 – 4,0 и 6,0); ферменты выявляли по Гомори, Берстону, Лойда. Морфометрический анализ гепатоцитов, холангиоцитов и овальных клеток проводили по компьютерной

тест-системе «МОР – system» и методике Г.Г. Автандилова (2005). Электронно-микроскопическое исследование проведено на микроскопе LEO-912 AB (Zeiss). Таргетную и иммуномодулирующую терапию проводили у 115 больных СО с мутациями различных генов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анкетирования и статистических данных показал, что из 1800 больных описторхозом только у 61 (3,4 %) выявлено однократное заражение, а 1739 (96,6 %) человек имели многократные повторные инвазии, т.е. подавляющее большинство обследованных страдали суперинвазионной формой. В зависимости от географического расположения поселений и рода занятий населения пораженность его описторхисами составляет 68,8 %, однако в прибрежных поселках гиперэндемичного очага инвазированию подвержено все население старше 15 лет. Показатели заболеваемости органов пищеварительной системы в данном регионе выше таковых по РФ в целом в 3,7 раза [2].

Таким образом, огромные усилия врачей различных специальностей по профилактике описторхозной болезни за последние 20 лет не принесли ощутимых успехов, т.к. основные показатели изучаемой патологии уменьшились несущественно. Аналогичная ситуация наблюдается и по динамике заболеваемости населения гиперэндемичного очага описторхоза (Среднее Приобье) первичным раком печени [11; 12].

С целью разработки более эффективных мер профилактики опухолевых заболеваний печени у больных СО поставлена задача выявить конкретную (основную) роль суперинвазионного гельминтоза в развитии ПРП. Для выполнения этой задачи проведены морфологические исследования на экспериментальных моделях. Изучали патоморфологию печени сирийских хомяков при суперинвазионном описторхозе.

В процессе работы изучалась динамика изменений элементов гепато- и холангиоцеллюлярного дифференцирования (ГЦД, ХЦД), однако, учитывая, что на фоне СО наблюдается преимущественно (95,0 %) развитие холангиоцеллюлярной карциномы [2], в данном изложении результатов освещается в основном эволюция клеток ХЦД.

На 7-е сут суперинвазии повторное поступление заразного начала сопровождается обострением воспалительных, деструктивных, пролиферативных реакций, акцент на которые в ранний период суперинвазий приходится на холангиоцеллюлярный дифференцирующийся. Достоверно по сравнению с периодом, предшествующим повторному заражению, повышается митотическая активность эпителиальной выстилки протоков ($7,16 \pm 2,23$ %), восстанавливается апокриновая секреторная деятельность клеток. Межклеточные контакты пролиферирующих холангиоцитов ослабевают, межэпителиальные промежутки достигают 0,2 мкм, дуктулярная выстилка приобретает многослойный характер.

Сохраняется значительная объемная плотность митохондрий ($14,62 \pm 1,50$ %), повышается доля ше-

роховатого ретикулума (V_v — $5,83 \pm 0,96$ %), численная плотность рибосом: N_v — 162 ± 12 прикрепленных, 286 ± 16 свободных. Увеличение объема цитоплазмы эпителиоцитов влечет достоверное изменение цитоплазматическо-ядерного отношения — $6,12 \pm 1,33$.

В перидуктальном воспалительном инфильтрате отмечается тенденция нарастания числа эозинофильных лейкоцитов ($20,6 \pm 3,18$ %), ориентированных преимущественно у базальной мембраны холангиоцитов. Высокий удельный вес в клеточном составе инфильтрата занимают плазмоциты: $26,5 \pm 4,18$ %, лимфоциты — $10,14 \pm 2,09$ %, фибробласты — $9,16 \pm 2,83$ %, уменьшается представительство гистиоцитов — $15,32 \pm 3,55$ %. Усиление деструктивных изменений в ХЦД, проявляющееся в увеличении протяженности эрозированных зон, и являющееся, вероятно, следствием механического воздействия описторхисов, не сопровождается аналогичными процессами в ГЦД.

29-е сут суперинвазии характеризуются началом яйцепродукции суперинвазионными описторхисами при сохраняющейся продуктивной активности паразитов 1-й волны заражения. Печень увеличена в размере преимущественно в правой и квадратной долях. Ее поверхность бугристая за счет узлов-регенератов, подкапсульные и внепеченочные желчные ходы расширены, склерозированы. Желчный пузырь атоничен, заполнен желто-зеленой желчью, из его просвета и желчных протоков выделяются описторхисы и черные крошащиеся массы. Микроскопически определяется резкое расширение и деформация дуктулов, форма и размер которых соответствует размеру находящихся в них описторхисов и внутрипротоковых гранул, включающих пигмент и яйца гельминтов. Внутридуктальные гранулемы подвержены организации. В них прослеживается пролиферация гистиоцитов, упорядоченное расположение клеточных волоконистых структур и «канализация».

В ряде случаев через образованные каналы восстанавливается ток желчи и поступление в нее яиц гельминтов. Подобный «дренаж» гранулем имеет, на наш взгляд, большое значение в миграции яиц во внешнюю среду и относительном снижении давления желчи. Среди клеточных элементов, участвующих в «канализации» гранул, можно выделить гистиоциты, эозинофилы, фибробласты.

Сохраняется значительной пролиферативная активность холангиоцитов: МИХ — $6,06 \pm 1,13$ %. Выраженный аденоматоз и папиллосклероз регистрируются преимущественно в крупных протоках, в мелких дуктулах эпителий уплощаются. Межклеточные контакты слабые, для клеток характерна обособленность. В отдельных зонах непрерывность эпителиальной выстилки нарушается за счет формирования «ножки» внутрипротоковой гранулемы мигрирующими клеточными элементами и волоконистым каркасом. Полиморфные ядра ориентированы в клетках на различных уровнях, в цитоплазматическо-ядерном отношении сохраняется тенденция к уменьшению — $5,0 \pm 1,20$. В динамике отмечается снижение глиеобразования и вы-

раженность апокриновой секреции. Структурные элементы расширены и имеют вид пузырьков и каналов объемной плотностью $4,91 \pm 0,63$ %. Митохондрии ориентированы перинуклеарно, имеют овальную форму и гомогенизированный матрикс, их объемная плотность — $13,8 \pm 1,14$ %.

В перидуктальном воспалительном инфильтрате усиливается пролиферация вновь образованных дуктулов, клеточные элементы которых занимают значительный объем ($32,3 \pm 4,13$ % клеточного состава). Содержание эозинофилов заметно снижается — $10,2 \pm 2,08$ %, в то время, как прослеживается тенденция к дальнейшему накоплению плазмоцитов и плазмобластов — $30,16 \pm 3,9$ %, фибробластов — $10,3 \pm 1,03$ %. Представительство лимфоцитов минимально за все время наблюдения — $5,46 \pm 1,10$ %.

Особенностью фиброгенеза можно считать равномерное распределение волоконистых структур среди клеточных элементов инфильтрата, что отличает его от аналогичного процесса при инвазиях, где коллагеновые волокна в основной массе располагаются непосредственно перидуктально, оттесняя к периферии клеточные компоненты. Подобный феномен, вероятно, можно связать с усилением деградации перипортального коллагена в результате воздействия дегранулированных эозинофилов, имевшего обширный характер на ранних этапах суперинвазии в связи с их хемотаксисом в просвет протоков. Индекс площади фиброза — $30,3 \pm 4,16$ %. Целостность пограничной пластины нарушена, в паренхиме регистрируются гранулемы, яйца паразитов в составе гигантских многоядерных клеток, плазматические клетки, фибробласты.

На 62-е сут суперинвазии хронизация суперинвазионного описторхоза сопровождается усилением склеротических процессов, ослаблением степени воспалительных, деструктивных реакций. Оценка полутонких срезов выявила снижение индекса площади воспалительной инфильтрации — $16,2 \pm 3,14$ % с одновременным увеличением показателя площади фиброза — $48,3 \pm 6,2$ %.

Выраженность пролиферации холангиоцитов снижается более медленными темпами, чем при инвазии: МИХ — $4,92 \pm 0,78$ %, что достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в аналогичный период первичного заражения. Для эпителия характерно сокращение секреторной, синтетической активности, глиеобразования. Объемная плотность митохондрий — $12,9 \pm 1,06$ %, лизосомальных структур — $0,32 \pm 0,08$ %. Уменьшается представительство шероховатого ретикулума в эндоплазматической сети, его объемная плотность сокращается до $2,93 \pm 0,21$ %, в структуре эндоплазматической сети (ЭПС) доминирует гладкий ретикулум. В перидуктальном воспалительном инфильтрате остается низким содержание лимфоцитов $8,26 \pm 1,13$ %, эозинофилов $10,16 \pm 2,36$ %, снижается количество плазматических клеток $25,5 \pm 3,28$ %, нарастает число гистиоцитов $40,6 \pm 3,13$ %, фибробластов — $16,2 \pm 2,18$ %. Для последних характерна гипертрофия и выраженный фиброгенез.

При хронизации суперинвазионного описторхоза прослеживается стереотипный для гельминтоза морфогенез клеточных реакций, который заключается в ограничении деструктивных, воспалительных и пролиферативных реакций, усилении склероза. Однако пролиферативная активность ХЦД снижается более медленными темпами, чем при инвазии, а митотический индекс эпителия достоверно ($p < 0,001$) превышает аналогичный показатель на 62-е сутки первичного заражения. Подобная реакция прослеживается и в гепатоцеллюлярном диффероне, где сокращение числа двуядерных и гипертрофированных клеток незначительно. Отражением общей пролиферативной активности печеночной паренхимы является накопление в толще воспалительного инфильтрата элементов ХЦД, формирующих псевдожелезистые структуры. Данный феномен, вероятно, может являться следствием дублирующего ростстимулирующего влияния различных поколений описторхисов. Обширные скопления холангиоцитов при суперинвазиях характеризуют более сильные и длительные деструктивные и пролиферативные процессы, чем при первичном поступлении заразного начала.

На 120-е сут суперинвазии наблюдается дальнейшее снижение индекса площади воспалительной инфильтрации — $10,18 \pm 1,92$ % площади полутонких срезов. В клеточном составе перидуктальных инфильтратов сохраняется преобладание вновь образованных эпителиальных клеток $49,8 \pm 5,70$ %. Сформированные ими тубулярные структуры подвергаются деформации и расширению, выстилающие их клетки уплощаются. Стабилизируется количество лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов и плазматических клеток — $10,3 \pm 1,22$ %, $6,2 \pm 1,44$ % и $19,6 \pm 2,68$ %, отмечается сокращение числа фибробластов $12,71 \pm 2,61$ %.

Митотическая активность эпителия убывает до $2,80 \pm 0,82$ %, однако остается достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе животных в аналогичный период инвазии. Холангиоциты уплощаются, межклеточные контакты остаются слабыми. Цитоплазматическо-ядерное отношение приближается к кон-

трольным показателям $3,86 \pm 0,18$. В процессе папилосклероза уменьшается объем выстилающих сосочки клеток. Дуктулярная выстилка имеет преимущественно однослойный характер, аденоматозные разрастания эпителия ограничены по протяженности.

Отличительная черта гранулемогенеза в отдаленные сроки суперинвазии — одновременное существование в паренхиме гранулем на разных стадиях эволюции: канализация и склероз. Динамика эволюции холангиоцеллюлярного дифферона на протяжении эксперимента представлена в табл. 1.

Таким образом, хронизация суперинвазии не сопровождается восстановлением митотической активности холангиоцитов и межклеточных связей. Для клеток характерна дисплазия с недоразвитием органелл, наиболее выраженная во вновь образованных эпителиоцитах. Обобщая результаты эксперимента, можно с уверенностью утверждать, что при СО происходит перманентная пролиферация элементов ХЦД (овальные клетки) с дальнейшей дифференцировкой их в холангиоциты.

В процессе дифференцировки ультраструктурная организация холангиоцитов позволяет разделить их на 2 субпопуляции: а) холангиоциты с регенераторной гиперплазией двуядерного эпителия и б) эпителиоциты с дисплазией и недоразвитием органелл, формирующих внепротоковые псевдожелезистые структуры; эволюция последних развивается по 2 вариантам: кистозному и склеротическому, причем плотность ядер холангиоцитов в 1-м варианте не превышает 3,0 с, а 2-м — более 3,3 с.

Из представленных данных следует, что описторхисы стимулируют пролиферацию различных клеточных элементов печеночной ткани. Основная морфологическая особенность этого процесса — пролиферация овальных клеток и формирование скоплений холангиоцеллюлярных трубочек с признаками холангиофиброза.

В предыдущих исследованиях показано, что при суперинвазионной описторхозной инвазии в сочетании с канцерогеном (N-DMNA, 70 мг/кг) в печени

Таблица 1

Результаты морфометрии холангиоцитов в различные периоды экспериментальной суперинвазии *O. felina*

Сроки наблюдения, сут	Структура, параметр $M \pm m$				
	МИХ, %	Митохондрии, V_v	ЭПС (гранулярная), V_v	Лизосомальные структуры, V_v	Рибосомы свободные/прикрепленные
0	$0,48 \pm 0,06$	$14,28 \pm 1,01$	$3,86 \pm 1,15$	$0,2 \pm 0,04$	$96,0 \pm 14 / 42 \pm 10$
7	$7,71 \pm 2,2$	$14,62 \pm 1,50$	$5,83 \pm 0,96$	$0,24 \pm 0,11$	$162 \pm 12 / 186 \pm 1$
16	$8,04 \pm 2,46$	$15,4 \pm 1,62$	$5,31 \pm 0,77$	$0,36 \pm 0,09$	$153 \pm 10 / 268 \pm 1$
29	$6,06 \pm 1,13$	$13,8 \pm 1,14$	$4,91 \pm 0,63$	$0,38 \pm 0,12$	$148 \pm 9 / 253 \pm 16$
62	$4,92 \pm 0,78$	$12,9 \pm 1,06$	$2,93 \pm 0,21$	$0,32 \pm 0,08$	$88 \pm 7 / 189 \pm 14$
96	$3,26 \pm 1,02$	$12,6 \pm 1,14$	$2,66 \pm 0,39$	$0,20 \pm 0,06$	$86 \pm 10 / 188 \pm 14$
120	$2,80 \pm 0,82$	$12,2 \pm 1,08$	$2,53 \pm 0,85$	$0,28 \pm 0,12$	$90 \pm 6 / 183 \pm 17$

хомяков были найдены выраженные продуктивные изменения (овально-клеточная пролиферация и формирование холангиоцеллюлярных трубочек), которые могут предшествовать появлению новообразований. Дальнейшее наблюдение за животными выявило, что в более поздние сроки (360 сут) в печени у хомяков с *O. felinus* + N-DMNA (N-диметилнитрозамин) развиваются холангиокарциномы, преимущественно аденокарциномы с грубой или нежной стромой. Экспериментальное исследование не только убедительно показало существенную роль суперинвазивного описторхоза в холангиоканцерогенезе, но и выявило гисто- и морфогенез данных опухолей — внепротоковое происхождение из коммитированных клеток [4].

Молекулярно-генетическое исследование позволило обнаружить у хомяков с СО выраженные изменения в генетическом аппарате ткани печени. К 120 сут эксперимента у животных с СО появляются мутации генов *K-ras* в 50,0 % *K-ras* + *B-raf* в 12,0 %, *K-ras* + *p53* (6 ex) в 4,0 %, *B-raf* — 8,0%.

В печени умерших от осложнений холангиоцеллюлярного рака на фоне СО обнаружены в тканях опухоли и прилегающей паренхиме мутацию генов *p53* — в 100 %, *K-raf* + *p53* в 50,0 %, *c-kit* — 33,3 %; в отдаленных участках от опухоли — мутация данных генов +*B-raf* только в 2 наблюдениях, что составляет 9,1 %. Выявленные мутации можно считать маркерными, а экспрессия генов в других локусах печени свидетельствует о теоретически возможном мультицентрическом развитии холангиокарцином.

Результаты исследования иммунологического статуса больных СО свидетельствуют о дисбалансе клеточного и гуморального иммунитета, выраженной иммунодепрессии вплоть до развития иммунодефицитного состояния [8].

Таргетной (промисан, канглайт, мегамин и др.), иммуномодулирующей терапии подвергли 115 больных СО с различными осложнениями гельминтоза (хронический холецистит, хронический холангиогепатит и т.д.). Срок описторхозной инвазии у пациентов превышал 10 лет. Через 3 мес после лечения мутации сохранились у 23 человек, через 6 мес — у 18, в течение 1 года у 98 лиц группы наблюдения мутации генов отсутствовали, а через 2 года доля пациентов с мутированными генами составила 7,8 %. Следует отметить, что лица с сохраненными мутациями имели в анамнезе длительный срок инвазии (более 20 лет), грубые изменения в печени (фиброз) и других органах (табл. 2).

Таблица 2

Динамика снижения доли (%) больных СО с мутированными генами в процессе корригирующей терапии

Мутированные гены	Время, мес			
	3	6	12	24
<i>p53</i>	40	40	33,3	33,3
<i>K-ras</i>	25	25	25	0
<i>B-raf</i>	43,3	23,3	23,3	13,3

Подобные результаты аналогичной терапии получены другими исследователями при патологии органов желудочно-кишечного тракта [13; 16; 23].

Проведенное исследование с использованием современных методов позволило определить суперинвазивный описторхоз как инициатор канцерогенеза, так как гельминты активно провоцируют овально-клеточную пролиферацию. Включение коммитированных клеток печени в активную фазу возможно только через экспрессию генов [10], что и подтверждено в процессе выполнения экспериментальной части работы.

Терапевтический подход к нормализации генетического аппарата у больных СО может быть применен при других заболеваниях, кроме того, молекулярно-генетические исследования могут послужить критерием эффективности лечения больных региона опухолями различных локализаций. Опыт такого подхода в литературе приводится [14; 15; 17–20; 22; 24–27].

На основании полученных результатов в контексте мер превентивной онкологии можно сформулировать следующие рекомендации:

- больные СО должны быть подвергнуты полной дегельминтизации, что предупреждает перманентную пролиферацию элементов ХЦД и мутагенный эффект паразитов;
- больным СО, постоянно имеющим выраженную иммунодепрессию, следует проводить иммуномодулирующую терапию;
- при наличии выявленных мутаций генетического аппарата у населения с СО необходимо осуществлять целенаправленную превентивную таргет-терапию до достижения адекватных показателей;
- для выявления генетических нарушений у населения гиперэндемичного очага описторхоза Западно-Сибирского территориально-промышленного региона в городах целесообразно открытие лабораторий молекулярно-генетической диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Население Западно-Сибирского территориально-промышленного региона в 68,8 % обследованных поражено описторхозом, в 96,6 % гельминтоз имеет суперинвазивную форму.

2. В экспериментальных моделях в ткани печени СО вызывает мутагенный эффект (мутации генов *K-ras*, *p53*, *K-raf*, *B-raf*, *c-kit*, *p16* и их сочетания); перманентную пролиферацию протокового эпителия и овальных клеток.

3. Овальные клетки печени в процессе дифференцировки формируют 2 субпопуляции холангиоцитов: холангиоциты с регенераторной гиперплазией двужядерного эпителия и эпителиоциты с дисплазией и недоразвитием органелл, образующие внепротоковые псевдожелезистые структуры (кистозный и склеротический варианты).

4. В ткани печени умерших от осложнений первичного холангиоцеллюлярного рака, развившегося на фоне СО, выявлены мутации генов: *p53* в 100 % наблюдений, *K-ras* и *B-raf* — в 50 % в опухоли и при-

лежащей ткани. Одновременно в 9,1 % наблюдений отмечены мутации гена *B-raf* в отдаленных участках органа.

5. В результате таргетной и иммуномодулирующей терапии больных СО происходит нормализация генетического аппарата пациентов: доля больных СО с мутированными генами *p53*, *K-ras*, *B-raf*, *p16* через 3 мес снижается на 80,0 %, через 6 мес — на 84,4 %, через 12 мес — на 85,2 %, а через 24 мес — на 92,2 %.

6. Раннее выявление генетических нарушений и ликвидация их у лиц, больных суперинвазивным гельминтозом — наиболее эффективная форма профилактики опухолей, что должно послужить основой для построения стратегической концепции превентивной онкологии в гиперэндемичном очаге описторхоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беэр С.А. Биология возбудителя описторхоза. — М.: ТНИ КМК, 2005. — 336 с.
2. Бычков В.Г. Описторхоз в гиперэндемичном очаге и проблема канцерогенеза. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1988. — 49 с.
3. Бычков В.Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемичного очага. Новосибирск: «Наука», 1992. — 175 с.
4. Бычков В.Г., Труханова Л.С., Крылов Г.Г. и др. Изменения в печени хомяков, индуцированные N-нитрозодиэтиламиноом, при суперинвазивном описторхозе // Вопросы онкологии. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 476–483.
5. Ильинских Е.Н., Новицкий В.В., Лепехин А.В. и др. Экогенетика описторхоза и персистенция вируса Эпштейна-Барр. — М.: «Крокус», 2000. — 268 с.
6. Крылов Г.Г. Суперинвазивный описторхоз патологий и морфогенез осложненных форм и микстпатологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М, 2004. — 47 с.
7. Рычагова И.Г. Морфогенез клеточных реакций печени при различных клинико-морфологических формах описторхоза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 1995. — 40 с.
8. Сабиров А.Х., Бычков В.Г., Сергеев В.П. и др. Экологическая онкология: стратегия профилактики опухолевых болезней в нефтегазовом регионе (Западная Сибирь) // Международный Форум по проблемам науки, техники и образования: Труды. — М., 2005. — Т. 3. — С. 119–126.
9. Сергеев В.П. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы. (Актовая речь). — М.: Изд. Дом «Русский врач», 2003. — 55 с.
10. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени / Изв. Академии наук. Серия биологическая. Симпозиум «Биология стволовых клеток». — М.: Изд. «Наука», 2001. — № 6. — С. 728–737.
11. Шайн А.А. Первичный рак печени в Тюменской области. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1974. — 32 с.
12. Шайн А.А. Общая онкология. — Тюмень: Изд. «Поиск», 2003. — 310 с.
13. Allegra C.I., Paik S., Colangelo L. H. et al. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67 and p53 in patients with Dukes B and C colon cancer: a National Cancer Institute — National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. // J. Clin. Oncol. — 2003. — № 21. — P. 241–250.
14. Allen W.L., Johnston. The role of molecular markers in the adjuvant treatment of colorectal cancer / The European Cancer Conference. Education Book, 2005. — P. 263–274.
15. Baweja M., Tan W. Bone Metastases in Prostate Cancer; Known and Novel for Palliation // Supportive and Palliative Cancer Care. — 2005. — № 2. — P. 47–58.
16. Chalasam P., Vohra M., Sheagren J.N. An association of sarcoidosis with hepatocellular carcinoma // Annals of Oncology. — 2005. — № 10. — P. 1714–1715.
17. Edwards B.K., Brown M.L., Wingo P.A. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975 – 2002, Featuring Population – Based Trends in Cancer Treatment // J.N.C.I. — 2005. — № 9. — P. 1407–1427.
18. Kops G.J.P.L., Weaver B.A.A., Cleveland D.W. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint // Cancer. — 2005. — № 10. — P. 773–775.
19. Mori Y., Koide A., Tatamatsu K. et al. Effects of a-naphthyl-isothiocyanate and a heterocyclic amine, PhIP, on cytochrome P 450, mutagenic activation of various carcinogens and uronidation in rat liver // Mutagenesis. — 2005. — № 1. — P. 15–22.
20. Seibel M.J. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease // Oncology. — 2005. — № — P. 504–517.
21. Sadachiro S., Suzuki T., Ishikawa K. et al. Estimation of the Time of Pulmonary Metastasis in Colorectal Cancer Patients with isolated Synchronous Liver Metastasis // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2005. — № 1. — P. 18–22.
22. Siddique M.M., Balram Ch., Fiszer-Maliszewska L. et al. Evidence for Selective Expression of the p. 53 Codon 72. Polymorphs: Implications in Cancer Development. // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. — 2005. — № 9. — P. 2245–2252.
23. Sotomaa K., Liyanarachchi S., Mecklin J-P. et al. p53 Codon 72 and MDM2 SNP 309 Polymorphism and Age of Colorectal Cancer Onset in Lynch Syndrome // Clinical Cancer Research. — 2005. — № 19. — P. 6840–6844.
24. Paajarvi G., Viluksela M., Pohjanvirta R. et al. TCDD activates Mdm2 and attenuates the p53 response to DNA damaging agents // Carcinogenesis. — 2005. — № 1. — P. 293–305.
25. Richardson A. Creating a culture of compassion: developing supportive Care for people with Cancer // E. J. of Oncology Nursing. — 2004. — № 4. — P. 293–305.
26. Urruticoechea A., Smith J.E., Dowsett M. Proliferation Marker Ki – 67 in Early Breast Cancer // J. of Clinical Oncology. — 2005. — № 28. — P. 7212–7220.
27. Wong Ch-M., Yam J-P., Ching Y-P. et al. Rho GTPase – Activating Protein Deleted in Liver C-Cancer Suppresses Cell Proliferation and Invasion in Hepatocellular Carcinoma // Cancer Research. — 2005. — № 19. — P. 8861–8868.

Поступила 11.01.2009.