

УДК 611.068. 616.995

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

Р.М. Урузбаев^{1,2}, Е.Д. Хадиева^{3,4}, Н.В. Жарков⁵,
Ю.Ю. Копылова⁶, Л.В. Вихарева¹, В.Г. Бычков¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия;

² ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень, Россия;

³ БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия;

⁴ БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»,
г. Ханты-Мансийск, Россия;

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения
города Москвы», г. Москва, Россия;

⁶ БУЗ Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Омск, Россия

Суперинвазионный описторхоз – заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются многие системы организма. Паразит вследствие своих уникальных свойств изменяет многочисленные гены, дает начало пролиферативным процессам. Происходит инициация стволовых клеток с последующей дифференцировкой их по линиям различных дифферонов. Печень и поджелудочная железа являются эконизмами, где длительное время вегетируют паразиты, однако сведений о динамике пролиферативных изменений в железе с рассмотрением различных гистогенетических путей в литературе не представлено.

Цель работы. Выявить пролиферативную активность стволовых клеток поджелудочной железы при суперинвазионном описторхозе и их дифференцировку.

Материалы и методы. Фрагменты ткани поджелудочной железы были отобраны для изучения в патологоанатомических отделениях медицинских учреждений, расположенных на территории гиперэндемического очага (Тюменская, Омская области, Ханты-Мансийский автономный округ). Сформированы следующие группы: 1 группа – лица, в анамнезе которых имелся суперинвазионный описторхоз с длительностью инвазии более 10 лет (n=70); 2 группа – лица без инвазии, умершие от случайных причин (n=10). Материал подвергался рутинному гистологическому исследованию, использовались гистохимические и иммуногистохимические методы окрашивания, проводился статистический анализ.

Результаты. Обнаружены выраженные пролиферативные реакции в эпителиальном пласте протоковой системы, секреторном отделе поджелудочной железы и изменения структуры эндокринного аппарата. Выявлены гистологические типы эндокринных образований поджелудочной железы: островки Лангерганса обычного строения, гиперплазированные и новообразованные островки. Отличие последних от предсуществующих форм состояло в беспорядочном расположении, неопределенной форме, существенно более крупных размерах, отсутствии или наличии формирующейся капсулы. Новообразованные островки содержали аналогичные клетки, обладающие идентичными свойствами предсуществующих эндокриноцитов.

Выводы. При воздействии секрета Opisthorchis felinus происходит инициация и дифференцировка стволовых клеток поджелудочной железы с формированием новообразованных скоплений эндокринных клеток со свойствами предсуществующего эндокринного аппарата и секреторных клеток с экзокринными свойствами.

Ключевые слова: поджелудочная железа, описторхоз, секретом, суперинвазия, стволовые клетки, дифференцировка.

Введение. Описторхоз человека – паразитарное заболевание, инициируемое трематодой *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884) и являющееся социально значимой проблемой в

Российской Федерации и других странах. Суперинвазионный описторхоз (СО) является заболеванием, затрагивающим многие системы организма, что приводит к снижению актив-

ности и потенциала жизни пациентов [1]. На территории России располагается наиболее обширный и мощный очаг описторхоза – Обь-Иртышский бассейн, охватывающий несколько субъектов РФ и северные области Республики Казахстан [2, 3].

Описторхисы имеют уникальные свойства, запускающие продуктивные процессы вследствие мутации пролиферативных генов [4, 5]. Установлено, что регенерация печени после частичной резекции на фоне суперинвазионного описторхоза происходит за счет интенсивной пролиферации стволовых клеток вследствие их дифференцировки в клетки паренхимы и стромы. При СО происходит инициация стволовых клеток печени с последующей их дифференцировкой [6–10].

Печень и поджелудочная железа являются эконизмами, где длительное время вегетируют паразиты. В поджелудочной железе при суперинвазионном описторхозе их обнаруживают в 30,2–37,4 % случаев. Описторхисы в условиях дуоденальной гипертензии проникают в протоковую систему поджелудочной железы, что приводит к изменению структуры органа [11, 12].

При исследовании поджелудочной железы при суперинвазионной форме описторхоза выявляются индуративные изменения головки и тела органа [13]. Однако сведений о динамике пролиферативных изменений в железе с рассмотрением различных гистогенетических путей в литературе не представлено.

Цель исследования. Определить дифференцировку региональных стволовых клеток поджелудочной железы, их пролиферативные процессы в условиях суперинвазионного описторхоза.

Материалы и методы. Для изучения в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и с разрешения локального этического комитета Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 98 от 26.02.2021) были отобраны фрагменты ткани поджелудочной железы в патологоанатомических отделениях медицинских учреждений, расположенных на территории гиперэндемического очага описторхоза (Тюменская, Омская области, Хан-

ты-Мансийский автономный округ). Образцы ткани железы отбирались из всех отделов органа.

Были сформированы следующие группы: I группа – лица, имевшие в анамнезе суперинвазионный описторхоз с длительностью инвазии более 10 лет (n=70); II группа (контрольная) – лица без инвазии, умершие от случайных причин (n=10). Группу лиц с СО составляли 44 мужчины и 26 женщин (соотношение 1,7/1) в возрасте от 38 до 89 лет. Контрольную группу – 5 мужчины и 5 женщин в возрасте от 42 до 82 лет.

После стандартных гистологических манипуляций срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. С использованием программы Image Tool for Windows V. 2.04 определяли индекс площади фиброза – отношение площади фиброза (мкм²) к площади препарата (без учета площади просвета сосудов и протоков). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркеров инсулина (клон K36aC10), Chromogranin A (клон PHE5), CK7 (клон BA4, DakoCytomation), CK18 (клон DC-10) и CK19 (клон 34betaE12), CD34 (клон QBEnd/10), CD31 (клон JC70), CD117 (клон YR145) и Ki-67 (клон MIB-1, Agilent/Dako, RTU). Иммуногистохимические реакции осуществляли в иммуностейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). Время инкубации составляло 30 мин. Изучение стеклопрепаратов проводили на микроскопе AxioLab.A1 (Carl Zeiss Microscopy, Германия) с дальнейшей морфометрической оценкой количественных параметров островкового аппарата. На срезах, окрашенных иммуногистохимическими методами, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков. Подсчет иммунопозитивных клеток производили в 20 полях зрения каждого образца при увеличении 400 крат.

Статистическую обработку материала и расчет показателей проводили с использованием статистического пакета программ Statistica для Windows v.10 и SPSS v.21, определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Достоверность различий сравниваемых средних величин уста-

навливали на основании критерия Стьюдента для заданного порога вероятности безошибочных прогнозов. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами при уровне доверительной вероятности 95 % и выше. При $p < 0,05$ считали, что ряды совпадают на 95 % уровне доверительной вероятности. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

Результаты и обсуждение. Описторхисы в головке поджелудочной железы встреча-

лись в 32,5 % случаев. Вследствие рефлюкса содержимого 12-перстной кишки личинки паразитов в условиях дуоденальной гипертензии проникали в протоковую систему (рис. 1) и увеличивали этот показатель до 48,1 %, здесь отмечалась картина индуративного панкреатита с обширными разрастаниями собственно соединительной ткани. Выявлялись немногочисленные островки Лангерганса, диффузный и периканаликулярный фиброзы.

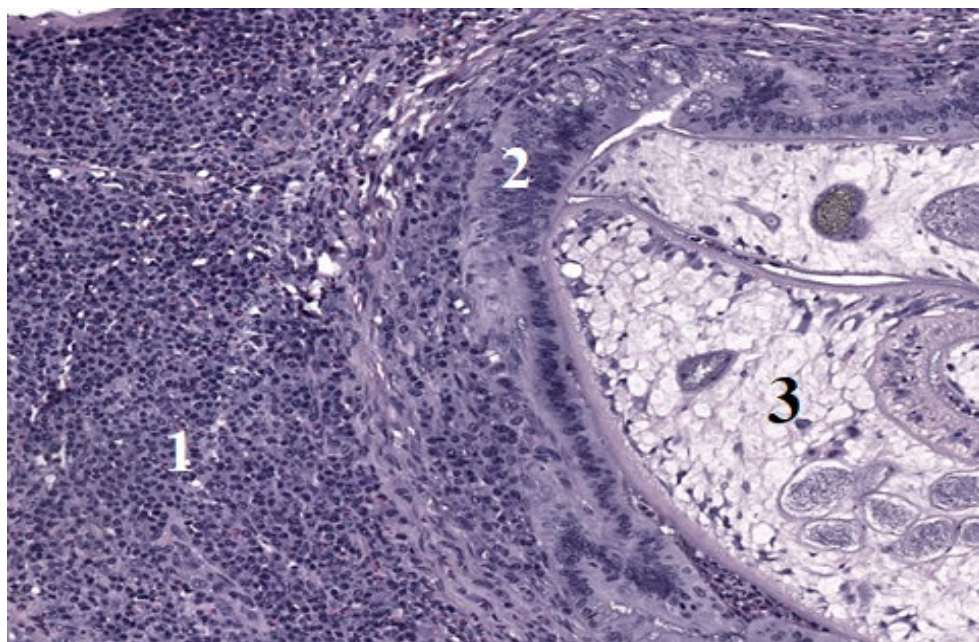


Рис. 1. Суперинвазивный описторхоз головки поджелудочной железы: 1 – прогениторные клетки, 2 – эпителий протока, 3 – *Opisthorchis felineus*. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 1. Superinvasive opisthorchiasis of the pancreatic head. Stained with hematoxylin and eosin. 1 – progenitor cells, 2 – duct epithelium, 3 – *Opisthorchis felineus*. Magnification $\times 200$

В теле поджелудочной железы пролиферативная активность в единичных скоплениях клеток составляла 14,0 %, однако основную территорию занимала соединительная ткань, индекс площади фиброза достигал $0,88 \pm 0,24$. Склеротические изменения занимали большие поля, среди которых можно было наблюдать скопление эндокринных клеток и мелких трубчатых структур (рис. 2). В протоках обнаруживались паразиты, каналикулоэктазы и скопления прогениторных клеток (рис. 2).

Наименее измененной частью поджелудочной железы при СО являлась хвостовая часть, индекс площади фиброза достигал $0,14 \pm 0,02$. В пролиферативный процесс активно вовлекались стволовые прогениторные клетки экзокринного дифферона, о чем свидетельствовала экспрессия цитокератинов 7, 18, 19, кроме этого, отмечалась экспрессия маркера Oct-4 (рис. 3). Пролиферативная активность выстилки протоков составляла 12,0 %.

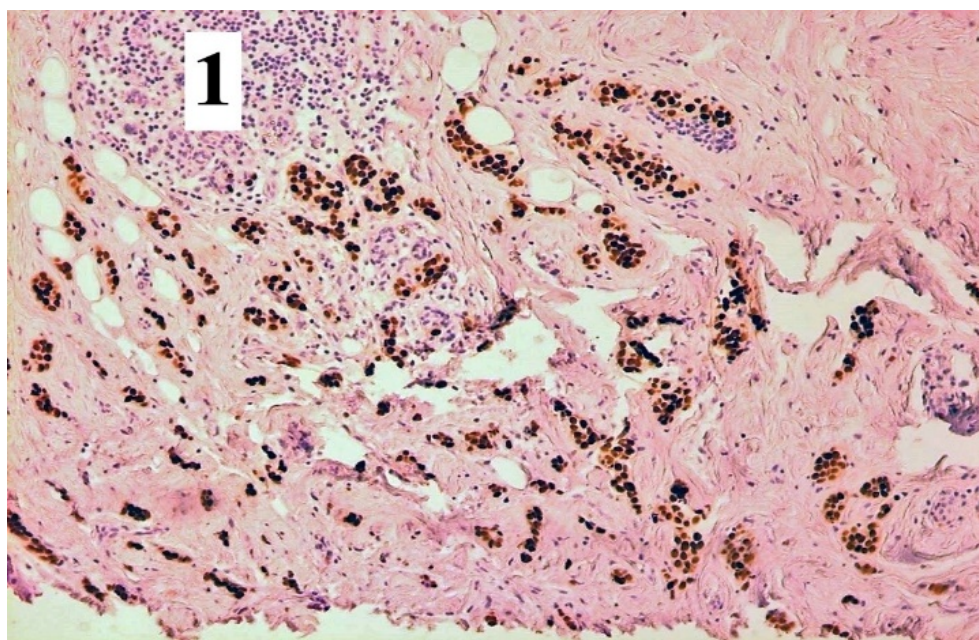


Рис. 2. Цитоплазматическая экспрессия маркера Cytokeratin 7 в новообразованных протоках поджелудочной железы: 1 – новообразованный островок. Иммуногистохимическая реакция с Cytokeratin 7. Ув. $\times 200$.

Fig. 2. Cytoplasmic expression of Cytokeratin 7 marker in the newly formed pancreatic ducts. Immunohistochemical reaction with Cytokeratin 7. 1 – newly formed islet. Magnification $\times 200$

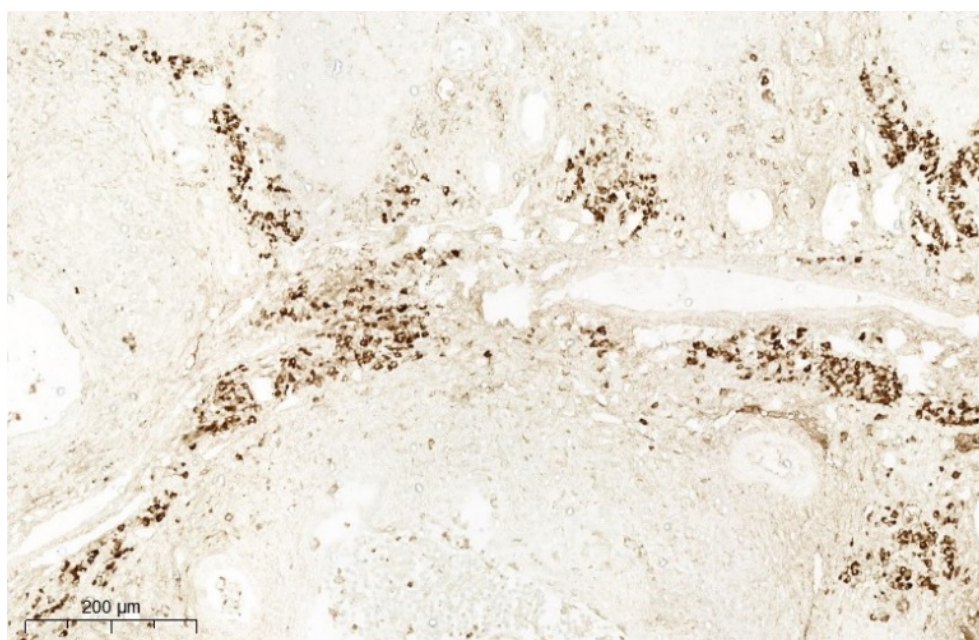


Рис. 3. Экспрессия маркера Oct-4 в протоковых структурах хвоста поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с Oct-4. Ув. $\times 200$

Fig. 3. Expression of Oct-4 in the duct structures of the tail of the pancreas. Immunohistochemical reaction with Oct-4. Magnification $\times 200$

Гистохимическое исследование в островках Лангерганса (ОЛ) позволило идентифицировать эндокриноциты, β -клетки занимали центральное положение и были окружены α -клетками. Площадь ОЛ в контрольной группе составляла $124,72 \pm 12,87$ мкм², они были распределены равномерно и достигали плотности $5,17 \pm 1,08$ в 10 полях зрения.

Эндокриноцитарный индекс, т.е. отношение плотности α -клеток к плотности β -клеток, составлял $0,25 \pm 0,04$, что соответствовало па-

раметрам контрольной группы и данным других авторов [14].

В первой группе постоянно встречались гиперплазированные островки Лангерганса (ГОЛ), которые имели округлую форму и были увеличены в размерах: площадь этих образований составляла $362,14 \pm 28,74$ мкм², что достоверно выше в сравнении с обычными островками Лангерганса ($p < 0,05$). ГОЛ были расположены достаточно равномерно и имели плотность $3,21 \pm 2,01$ в 10 полях зрения (рис. 4).

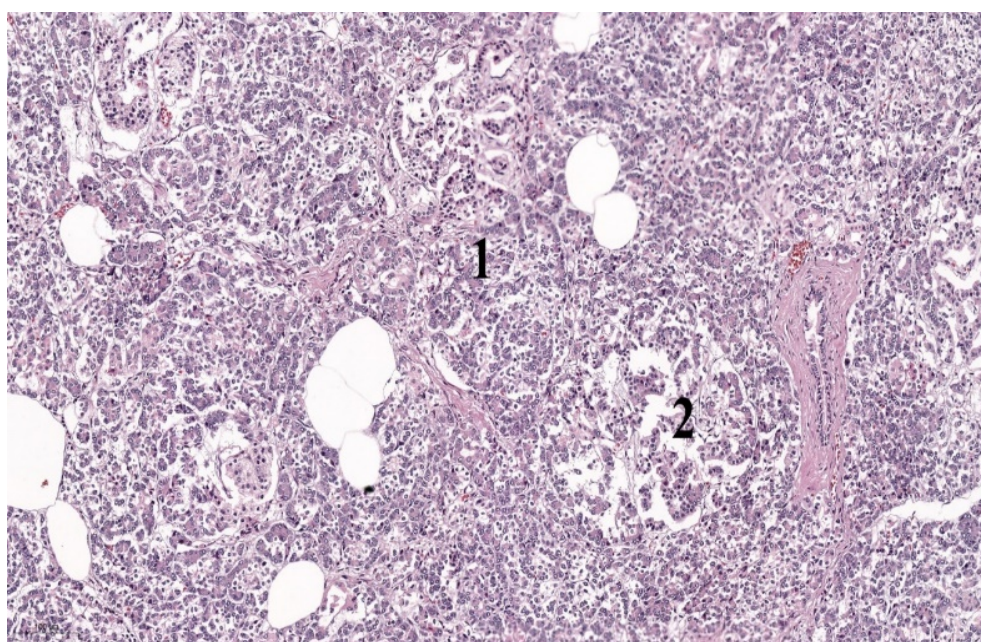


Рис. 4. Гиперплазированный (1) и новообразованный (2) островки при суперинвазивном описторхозе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 4. Hyperplastic (1) and newly formed (2) islets in super-invasive opisthorchiasis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

Важно отметить, что обычные и гиперплазированные ОЛ окружены сформированной капсулой, которая при окраске по Ван Гизону имела ярко-красный цвет, что свидетельствовало о зрелости данной структуры. В этих островках определялась экспрессия хромогранина А (рис. 5), т.е. клетки данных структур являлись представителями эндокринного дифферона, а также наблюдалась экспрессия глюкагона, но в большей степени инсулина ($p \leq 0,05$); α -клетки (глюкагонсодержащие) об-

наруживались как на периферии островков, так и в центральной части, вблизи капилляров (рис. 6). Эндокриноцитарный индекс в этих ОЛ составлял $0,4 \pm 0,06$ ($p \leq 0,05$). Кроме этого, в гиперплазированных островках Лангерганса наблюдалась экспрессия маркеров CD34, OCT4 и CD117, что свидетельствовало о наличии стволовых клеток в предсуществующих островках. Индекс пролиферативной активности в ГОЛ достигал 3 %.

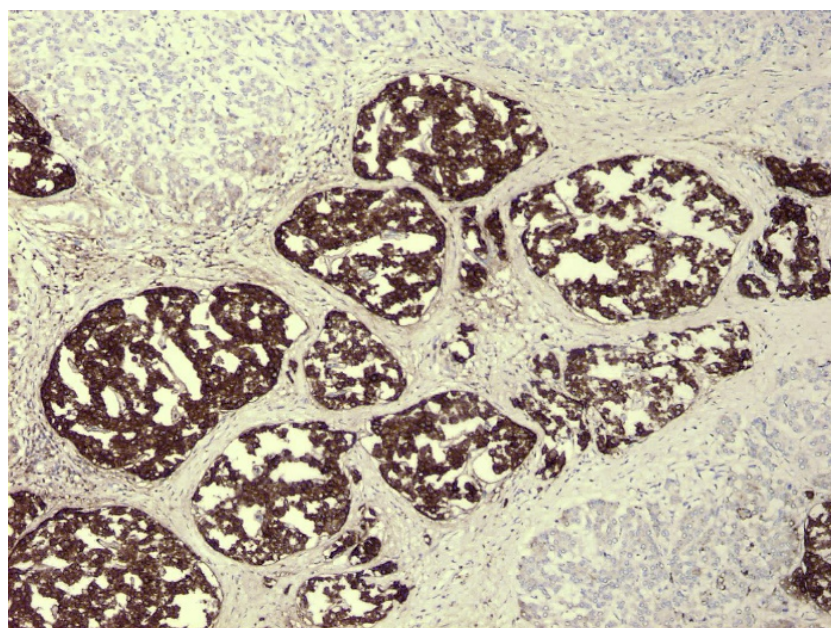


Рис. 5. Цитоплазматическая экспрессия маркера Chromogranin A в новообразованных островках поджелудочной железы. Группа I. Иммуногистохимическая реакция с Chromogranin A. Ув. $\times 400$

Fig. 5. Cytoplasmic expression of Chromogranin A marker in the newly formed pancreatic islets. Group 1. Immunohistochemical reaction with Chromogranin A. Magnification $\times 400$

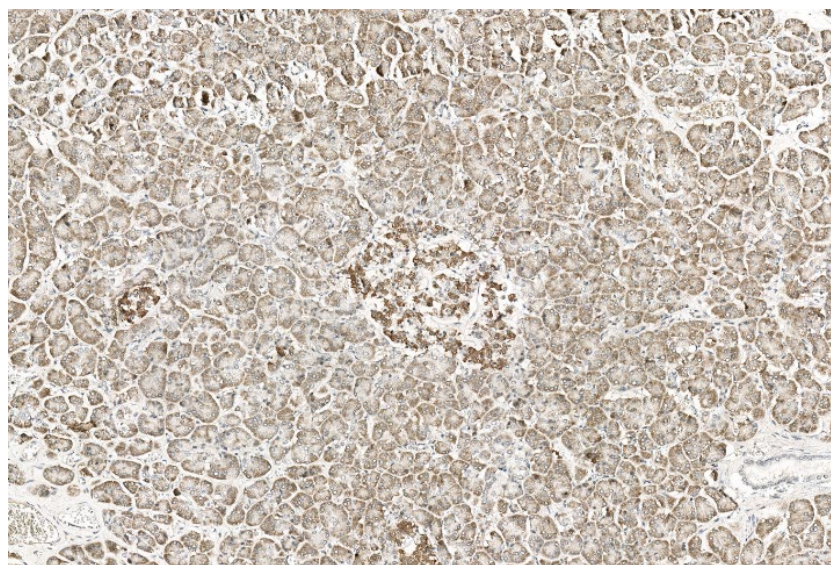


Рис. 6. Цитоплазматическая экспрессия маркера Insulin в новообразованном островке. Иммуногистохимическая реакция с Insulin. Ув. $\times 100$

Fig. 6. Cytoplasmic expression of Insulin marker in the newly formed islet. Immunohistochemical reaction with Insulin. Magnification $\times 100$

В поджелудочной железе I группы (умершие с СО) выявлены многочисленные скопления эндокриноцитов площадью $651,01 \pm 46,17$ μm^2 , которые располагались достаточно хаотично, местами определялась их скученность, средний показатель числа ново-

образованных островков в одном поле зрения составлял $2,45 \pm 0,15$, в некоторых островках капсула полностью отсутствовала, в части определялся нежный соединительнотканый каркас с небольшим количеством фибробластов (рис. 7, 8).

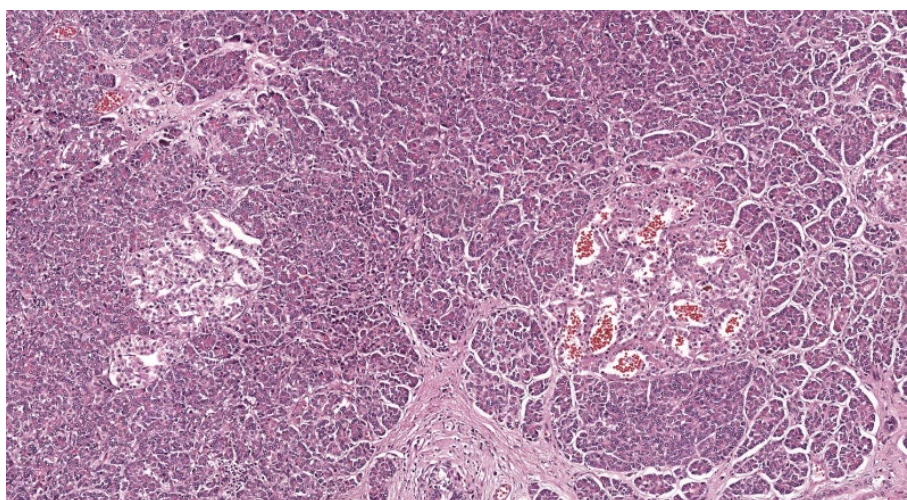


Рис. 7. Гиперплазированный (слева) и новообразованный (справа) островки поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 7. Hyperplastic (left) and newly formed (right) pancreatic islets. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$

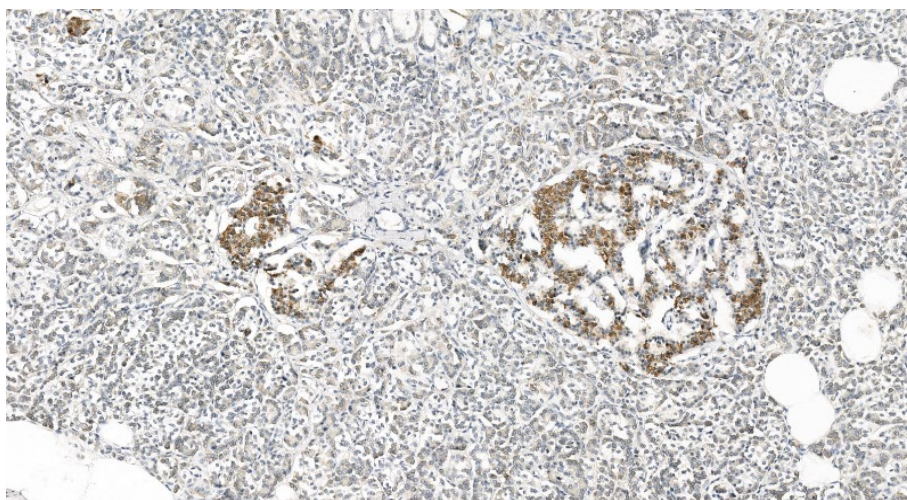


Рис. 8. Мембранная экспрессия маркера CD117 в гиперплазированном (слева) и новообразованном (справа) островках поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с CD117. Ув. $\times 200$

Fig. 8. Membrane expression of CD117 marker in hyperplastic (left) and newly formed (right) pancreatic islets. Immunohistochemical reaction with CD117. Magnification $\times 200$

В данных структурах определялась экспрессия маркера хромогранина А, а также экспрессия рецепторов гена глюкагона и инсулина (рис. 9). Эндокриноцитарный индекс составлял $0,33 \pm 0,02$; выявлялась умеренная экспрессия маркера С-kit, что позволяло сделать вывод о том, что при суперинвазионном описторхозе формируются новые структурные образования, так как именно CD117 (рецептор фактора стволовых клеток SCF-R) дает экс-

прессию до 2 баллов в данных структурах, что говорит о дальнейшей дифференцировке клеток в эндокриноциты [15]. Кроме этого, вокруг данных структур формировались сосуды, которые давали экспрессию маркера CD31, индекс пролиферативной активности составлял до 11 %, т.е. формирование новообразованных сосудов происходило из прогениторных клеток путем васкулогенеза. Ангиогенез был менее выражен.

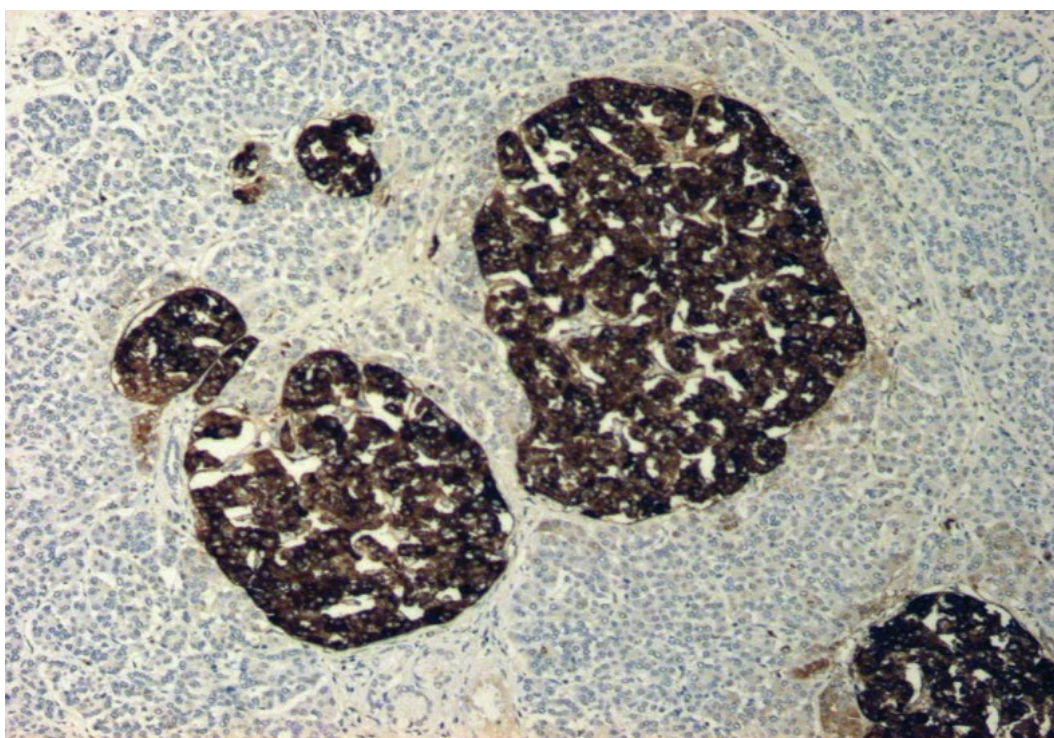


Рис. 9. Цитоплазматическая экспрессия маркера Chromogranin A в новообразованных островках поджелудочной железы. Иммуногистохимическая реакция с Chromogranin A. Ув. $\times 400$

Fig. 9. Cytoplasmic expression of Chromogranin A marker in the newly formed pancreatic islets. Immunohistochemical reaction with Chromogranin A. Magnification $\times 400$

Наблюдался сформированный эндокринный аппарат, образующийся *de novo* из стволовых клеток под действием секретора (гранулина) *Opisthorchis felineus* [16]. Новообразованные скопления эндокриноцитов мы назвали островками Каннаямми.

O. felineus в своем жизненном пути имеет определенную стратегию – сохранить и продолжить вид [17, 18]. Именно поэтому одним из доминантных инстинктов, который он реализует, является нутритивный рефлекс. Под действием секретора (гранулина) паразита происходит запуск пролиферации собственных стволовых клеток как в печени, так и в поджелудочной железе, которые являются эконисами, т.е. местом его вегетирования. Кроме секретора, выделяемого паразитом, в последнее время уделяют большое внимание

экскреторно-секреторным продуктам, таким как гемозоин, который обуславливает иммуномодулирующее действие на органы-мишени. Выраженная активация стволовых клеток поджелудочной железы приводит к мощному запуску стволовых и транзиторных клеток, что впоследствии ведет к пролиферации эпителия протоков, который является нутритивным субстратом паразита, а также процессу неоангиогенеза. Исследование материалов позволяет представить схему дифференцировки региональных стволовых клеток в поджелудочной железе при суперинвазионном описторхозе (рис. 10). Вполне очевидно, что описторхисы через инициацию региональных стволовых клеток реформируют другие диффероны в соответствии с правилом Н. Leduc (1964) [19].

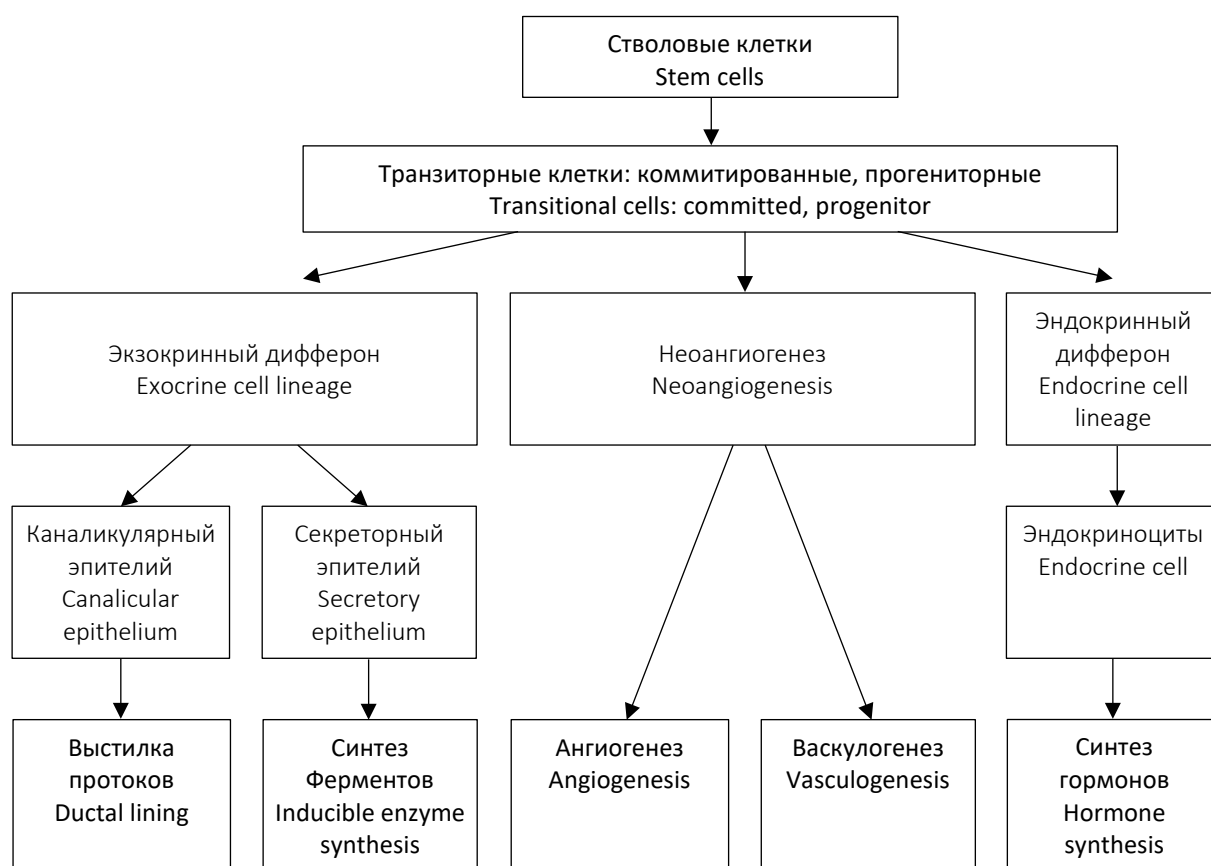


Рис. 10. Дифференцировка региональных стволовых клеток поджелудочной железы при суперинвазивном описторхозе

Fig. 10. Differentiation of regional pancreatic stem cells in super-invasive opisthorchiasis

Заключение. В исследовании выявлено 3 гистологических типа эндокринных образований поджелудочной железы: островки Лангерганса обычного строения, гиперплазированные островки и новообразованные островки Каннаямми. Последний вариант является результатом инициации и дифференцировки стволовых клеток поджелудочной железы при воздействии секрета *Opisthorchis felineus*. Островки Каннаямми от предсуществующих форм отличаются хаотичным расположением, неопределенной формой, существенно большим размером и отсутствием или

наличием формирующейся капсулы; они могут возникать на территории склеротических изменений паренхимы железы. Все новообразованные островки содержат аналогичные клетки, обладающие идентичными свойствами элементов островков Лангерганса.

В работе преимущественно рассматривалось формирование суперинвазивным описторхозом вновь образованного эндокринного аппарата и экзокринные преобразования в поджелудочной железе в соответствии с правилом H. Leduc (1964), относящимся к процессам другой эконии вегетирования *O. felineus* – печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Безр С.А. Биология возбудителя описторхоза. М.; 2005. 336.
2. Григорьева И.Н. Описторхоз: традиции и инновации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 54–59.
3. Ходжаян А.Б., Козлов С.С., Голубева М.В. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2014. 448.

4. Бычков В.Г., Сергиев В.П., Сабиров А.Х. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза). Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007; 2: 1–7.
5. Бычков В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д., Золотухин В.М., Прокопов Д.В., Безусова И.В. Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018; 25 (1): 19–24.
6. Начева Л.В., Беззаботнов Н.О., Кожемякин А.М. Патоморфология печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки золотистых хомяков при экспериментальном описторхозе. Российский паразитологический журнал. 2012; 1: 78–81.
7. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте. Инновации в науке. 2014; 30-2: 73–82.
8. Li J., Goodyer C.G., Fellows F., Wang R. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet-epithelial cluster proliferation and differentiation. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006; 38 (5–6): 961–972. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.08.014.
9. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П., Катохин А.В., Мордвинов В.А. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felineus*. Паразитология. 2014; 48 (3): 169–184.
10. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Пантелеев С.М., Урузбаев Р.М. Реализация репликативного потенциала печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Челябинск; 2019: 43–46.
11. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Вихарева Л.В. Неоангиогенез в эконисше *Opisthorchis felineus* после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10 (1): 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32.
12. Gouveia M.J. Infection with *Opisthorchis felineus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. Carcinogenesis. 2017; 38 (9): 929–937. DOI: 10.1093/carcin/bgx042. PMID: 28910999.
13. Бобырева Н.С. Видовой состав паразитозов и степень их распространенности в Ненецком автономном округе. Экология человека. 2013; 12: 20–25.
14. Sripa B. Pathobiology of opisthorchiasis: an update. Acta tropica. 2003; 88 (3): 209–220. PMID: 14611875.
15. Traverso A. A large outbreak of *Opisthorchis felineus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2012; 31 (6): 1089–1093. DOI: 10.1007/s10096-011-1411-y.
16. Бычков В.Г. Описторхоз в Обь-Иртышском речном бассейне: этиология и патогенез. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007; 4: 3–5.
17. Zhigileva O.N. Population structure of *Opisthorchis felineus* (Trematoda) and its second intermediate hosts – cyprinid fishes in the Ob-Irtysh focus of opisthorchiasis, based on allozyme data. Helminthologia. 2014; 51 (4): 309–317. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11687-014-0246-3>.
18. Pozio E. *Opisthorchis felineus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. Acta Trop. 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
19. Leduc E.H. Regeneration of the liver. The liver. Acad. Press; 1964. P. 112–187.

Поступила в редакцию 04.08.2021; принята 13.11.2021.

Авторский коллектив

Урузбаев Ринат Маратович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ патологоанатомического бюро, ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625000, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>.

Хадиева Елена Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; заведующая патологоанатомическим отделением, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: hadievaed@okbhmao.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0613-4512>.

Жарков Николай Владимирович – кандидат биологических наук, врач-биотехнолог патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы». 129301, Россия, г. Москва, ул. Касаткина, 7; e-mail: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>.

Копылова Юлия Юрьевна – врач-эксперт, БУ ЗОО «Бюро судебно-медицинской экспертизы». 644112, Россия, г. Омск, ул. Перелета, 9; e-mail: kopylova_y_u@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7635>.

Вихарева Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vihareva@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>.

Бычков Виталий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: manikana4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>.

Образец цитирования

Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Жарков Н.В., Копылова Ю.Ю., Вихарева Л.В., Бычков В.Г. Патоморфология поджелудочной железы при суперинвазивном описторхозе. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 100–112. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112.

PANCREATIC PATHOMORPHOLOGY IN SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

R.M. Uruzbaev^{1, 2}, E.D. Khadieva^{3, 4}, N.V. Zharkov⁵,
Yu.Yu. Kopylova⁶, L.V. Vikhareva¹, V.G. Bychkov¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

²Medical City, Tyumen, Russia;

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

⁴District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

⁵City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁶Bureau of Forensic Medicine, Omsk, Russia

Superinvasive opisthorchiasis involves many body systems in the pathological process. The parasite, due to its unique characteristics, changes numerous genes, and contributes to proliferative processes. Stem cells are initiated and subsequently differentiated along various cell lineages. The liver and pancreas are ecotopes, where parasites vegetate for a long time. However, there is no available information on the dynamics of proliferative pancreatic changes and various histogenetic pathways.

The aim of the paper is to reveal the proliferative activity of pancreatic stem cells in superinvasive opisthorchiasis and their differentiation.

Materials and Methods. Fragments of pancreatic tissue were selected and analyzed in departments of morbid anatomy of medical institutions located on the territory of the hyperendemic focus (Tyumen region, Omsk region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug). The following groups were formed: Group 1 – patients with a history of superinvasive opisthorchiasis with a more than 10-year invasion (n=70); Group 2 – patients without invasion with all-cause mortality (n=10). The material was subjected to routine histological examination. The authors used histochemical and immunohistochemical staining methods and performed statistical analysis.

Results. The authors observed marked proliferative reactions in the epithelial layer of the duct system, the secretory section of the pancreas, as well as changes in the endocrine apparatus. The histological types of pancreatic endocrine formations were revealed, namely, normal, hyperplastic and newly formed islets of Langerhans. The difference between the newly formed islets and the preexisting forms was in a disorderly arrangement, an indefinite shape, significantly larger sizes, and in the absence or presence of a forming capsule. The newly formed islets contained cells similar to preexisting endocrinocytes.

Conclusion. Under the influence of the Opisthorchis felinus secretome, there occurs initiation and differentiation of pancreatic stem cells. Newly formed clusters of endocrine cells are formed, but they have the characteristics of the preexisting endocrine apparatus and secretory cells with exocrine properties.

Key words: pancreas, opisthorchiasis, secretion, superinvasion, stem cells, differentiation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Beer S.A. *Biologiya vzbuditelya opistorkhoza* [Biology of opisthorchiasis causative agent]. Moscow; 2005. 336 (in Russian).
2. Grigor'eva I.N. Opistorkhoz: traditsii i innovatsii [Opisthorchiasis: Traditions and innovations]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; 4: 54–59 (in Russian).
3. Khodzhayan A.B., Kozlov S.S., Golubeva M.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* [Medical parasitology and parasitic diseases]. Moscow: GEOTAR–Media; 2014. 448 (in Russian).
4. Bychkov V.G., Sergiev V.P., Sabirov A.Kh. Molekulyarno-geneticheskie podkhody v parazitologii (na primere opistorkhoza) [Molecular genetic approaches in parasitology (opisthorchiasis case study)]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2007; 2: 1–7 (in Russian).
5. Bychkov V.G., Lazarev S.D., Khadieva E.D., Zolotukhin V.M., Prokopov D.V., Bezusova I.V. Morfolo-gicheskie izmeneniya biliarnoy sistemy pri superinvasionom opistorkhoze [Morphological changes in the biliary system in superinvasive opisthorchiasis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2018; 25 (1): 19–24 (in Russian).
6. Nacheva L.V., Bezzabotnov N.O., Kozhemyakin A.M. Patomorfologiya pecheni, podzheludochnoy zhelezy i dvenadtsatiperstnoy kishki zolotistyx khomyakov pri eksperimental'nom opistorkhoze [Patho-morphology of the liver, pancreas and duodenum in golden hamsters with experimental opisthorchiasis]. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*. 2012; 1: 78–81 (in Russian).
7. Volkov V.P. Nekotorye osobennosti funktsional'noy morfologii endokrinnoy chasti podzheludochnoy zhelezy v vozrastnom aspekte [Some peculiarities of endocrine pancreas functional morphology, age as-pect]. *Innovatsii v nauke*. 2014; 30-2: 73–82 (in Russian).
8. Li J., Goodyer C.G., Fellows F., Wang R. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet-epithe-lial cluster proliferation and differentiation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006; 38 (5–6): 961–972. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.08.014.
9. L'vova M.N., Duzhak T.G., Tsentulovich Yu.P., Katokhin A.V., Mordvinov V.A. Sekretom marity pe-chenochnogo sosal'shchika Opisthorchis felinus [Marita discharge of the liver fluke Opisthorchis fe-lineus]. *Parazitologiya*. 2014; 48 (3): 169–184 (in Russian).
10. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Pantelev S.M., Uruzbaev R.M. Realizatsiya replikativnogo potentsiala pecheni posle chastichnoy gepatektomii na fone superinvasionnogo opistorkhoza [Liver replicative po-tential after partial hepatectomy associated with superinvasive opisthorchiasis]. *Aktual'nye voprosy patol-ogoanatomicheskoy praktiki: materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical issues of pathological practice: Proceedings of the 4th All-Russian science-to-practice conference with international participation]. Chelyabinsk; 2019: 43–46 (in Russian).
11. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Vikhareva L.V. Neoangiogenez v ekonishe Opisthorchis felinus posle chastichnoy gepatektomii na fone superinvasionnogo opistorkhoza [Neoangiogenesis in Opisthorchis fe-lineus econiche after partial hepatectomy with underlying superinvasive opisthorchiasis]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2021; 10 (1): 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32 (in Russian).
12. Gouveia M.J. Infection with Opisthorchis felinus induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017; 38 (9): 929–937. DOI: 10.1093/carcin/bgx042. PMID: 28910999.
13. Bobyreva N.S. Vidovoy sostav parazitozov i stepen' ikh rasprostranennosti v Nenetskom avtonomnom okruge [Species composition of parasitoses and their prevalence in the Nenets Autonomous Okrug]. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 12: 20–25 (in Russian).
14. Sripa B. Pathobiology of opisthorchiasis: an update. *Acta tropica*. 2003; 88 (3): 209–220. PMID: 14611875.
15. Traverso A. A large outbreak of Opisthorchis felinus in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012; 31 (6): 1089–1093. DOI: 10.1007/s10096-011-1411-y.
16. Bychkov V.G. Opistorkhoz v Ob'-Irtyshtskom rechnom bassejne: etiologiya i patogenez [Opisthorchiasis in the Ob'-Irtysht river basin: Etiology and pathogenesis]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2007; 4: 3–5 (in Russian).
17. Zhigileva O.N. Population structure of Opisthorchis felinus (Trematoda) and its second intermediate hosts – cyprinid fishes in the Ob'-Irtysht focus of opisthorchiasis, based on allozyme data. *Helminthologia*. 2014; 51 (4): 309–317. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11687-014-0246-3>.

18. Pozio E. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Trop.* 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
19. Leduc E.H. *Regeneration of the liver*. The liver. Acad. Press; 1964. P. 112–187.

Received August 04, 2021; accepted November 13, 2021.

Information about the authors

Uruzbaev Rinat Maratovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; Pathologist, Department of Oncomorphology and high-tech diagnostic techniques, Pathoanatomical Bureau, Medical City. 625000, Russia, Tyumen, Barnaul'skaya St., 32; e-mail: uruzbaevrm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0543>.

Khadiyeva Elena Dmitrievna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; Head of the Anatomic Pathology Department, Regional Clinical Hospital. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: hadievaed@okbhmao.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0613-4512>.

Zharkov Nikolay Vladimirovich, Candidate of Sciences (Biology), Biotechnologist, Anatomic Pathology Department, City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department. 129301, Russia, Moscow, Kasatkin St., 7; e-mail: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>.

Kopylova Yuliya Yur'evna, Approved Medical Practitioner, Bureau of Forensic Medicine. 644112, Russia, Omsk, Pereleta St., 9; e-mail: kopylova_y_y@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7635>.

Vikhareva Larisa Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vihareva@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>.

Bychkov Vitaliy Grigor'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: manikana4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>.

For citation

Uruzbaev R.M., Khadiyeva E.D., Zharkov N.V., Kopylova Yu.Yu., Vikhareva L.V., Bychkov V.G. Patomorfologiya podzheludochnoy zhelezy pri superinvazionnom opistorkhoze [Pancreatic pathomorphology in superinvasive opisthorchiasis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 4: 100–112. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-100-112 (in Russian).