

ДЕЙСТВИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПРЕССИЮ IL-1 β ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОПИСТОРХОЗЕ

© 2019 г. М. А. Цыганов^{1,*}, М. Н. Львова¹, А. В. Душкин²,
В. А. Мордвинов¹, Д. Ф. Августинovich¹

*E-mail: mtzygan@mail.ru

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия;

²ФГБУН «Институт химии твердого тела и механохимии» Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 27.03.2019

При описторхозе интерлейкин-1бета (IL-1 β) служит индикатором воспалительных процессов в печени. Введение куркумина и нового комплекса празиквантела с глицирризинатом натрия уменьшало паразитарную нагрузку у *O.felineus*-инфицированных животных. Кроме того, комплекс препятствовал развитию патоморфологических изменений и снижал экспрессию IL-1 β в печени.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, описторхоз, празиквантел, куркумин, IL-1 β

DOI: 10.31857/S102872210006994-8

Адрес: 630090 Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 10, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория молекулярных механизмов патологических процессов, Мордвинов Вячеслав Алексеевич. Тел./факс: +7(383) 363-49-80, 7(383) 333-12-78

E-mail: tsyganov@bionet.nsc.ru

Авторы:

Цыганов М. А., м.н.с. лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия;

Львова М. Н., м.н.с. лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия;

Душкин А. В., д.б.н., руководитель группы механохимии органических соединений ИХТТМ СО РАН, Новосибирск, Россия;

Мордвинов В. А., д.б.н., заведующий лабораторией молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия;

Августинovich Д. Ф., д.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия.

Описторхоз — опасное паразитарное заболевание, вызываемое трематодами семейства *Opisthorchiidae*. Местом паразитирования являются протоки печени и поджелудочной железы. Сочетание механического повреждения желчных протоков паразитом и иммунного ответа хозя-

ина на гельминта и его экскреторно-секреторный продукт приводит к развитию хронического воспаления, фиброзу печени, и, в дальнейшем, к возникновению холангиокарциномы. В России широко распространена трематода *Opisthorchis felineus* [1]. Активно ведётся поиск новых противоописторхозных препаратов, поскольку имеющиеся обладают ограниченной эффективностью или имеют негативные побочные эффекты.

IL-1 β — один из ключевых белков развития иммунного ответа. Он участвует в индукции и регуляции воспаления, стимулирует миграцию лейкоцитов и играет важную роль в развитии опухолей [2]. Исследование его экспрессии является актуальным для оценки изменений при *O.felineus*-индуцированном описторхозе.

Целью работы было определить локализацию экспрессии IL-1 β в печени при *O.felineus*-индуцированном описторхозе, и её изменение под действием потенциальных антигельминтных препаратов.

Эксперименты проводили на модели хронического описторхоза у золотистых хомячков (*Mesocricetus auratus*). Животные были инфицированы внутрижелудочно 100 метацеркариями *O.felineus*, после 3 месяцев инфекции вводили

празиквантел (ПЗК) (доза 400 мг/кг, однократно) — препарат выбора для лечения описторхоза, а также потенциальные антигельминтные вещества — комплекс ПЗК с глицирризинатом натрия ($\text{Na}_2\text{ГК}$) в пропорции 1:10 (ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$, 400 мг/кг, однократно), куркумин (К) и комплекс куркумина с глицирризинатом натрия (К: $\text{Na}_2\text{ГК}$) в пропорции 1:1 (доза 50 мг/кг, ежедневно, в течение месяца). Также использовали сочетание однократного введения ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ и хронического введения К в указанных дозах (ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ +К). Все группы сравнивали с инфицированными хомячками без введения препаратов (ОФ). Через 4 месяца после инфицирования животных производили забор образцов ткани печени и анализировали паразитарную нагрузку. Для выявления основных патоморфологических изменений в ткани печени использовали окраску гематоксилином-эозином, а для выявления соединительной ткани — окраску по Ван Гизону. Экспрессию IL-1 β оценивали с помощью пероксидазного иммуногистохимического окрашивания (ИГХ).

Группы с введением ПЗК и ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ показали сопоставимый эффект снижения паразитарной нагрузки (60–70%). Эффект К на количество паразитов был значимым, но более низким (снижение на 32%), в то время как К: $\text{Na}_2\text{ГК}$ антигельминтного действия не показал. Эффект введения ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ +К был аналогичен эффекту ПЗК.

Патологические изменения в печени были сопоставимы со степенью снижения паразитарной нагрузки. Животные ОФ демонстрировали ярко выраженную гиперплазию и метаплазию эпителия; имели высокую степень пролиферации желчных протоков и перидуктального фиброза; в ткани присутствовали крупные очаги инфильтрации клетками воспаления и дистрофии гепатоцитов, а в протоках — гранулёмы, образованные вокруг яиц паразита. Под действием ПЗК степень проявления этих признаков (особенно метаплазии эпителия) снижалась, но сохранялись очаги инфильтрации и отдельные гранулёмы. Введение ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ ещё больше уменьшало количество патологических проявлений: менее выражены холангиофиброз и перидуктальный фиброз, снижена площадь воспалительной инфильтрации, гранулёмы отсутствовали. Под действием К снижалось количество очагов дистрофии гепатоцитов, а также площадь воспалительной инфильтрации, наблюдалось увеличение числа клеток Купфера, но уменьшение остальных патоморфологических изменений было менее выражено. Похожая картина наблюдалась и для

К: $\text{Na}_2\text{ГК}$. Эффекты введения ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ +К сопалади с действием ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$.

Данные ИГХ показали, что в норме IL-1 β локализован в клетках эпителия желчных протоков. У хомячков ОФ экспрессия IL-1 β также наблюдалась в районах холангиофиброза, пролиферации желчных протоков и в зонах перидуктального фиброза. Наибольшее снижение экспрессии IL-1 β было в группах ПЗК и ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ +К: практически исчезало окрашивание в районах перидуктального фиброза, сохраняясь только в отдельных его участках, значительно уменьшалось окрашивание в зонах холангиофиброза и пролиферации желчных протоков. Под действием ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ эти эффекты были менее выраженными. Введение К снижало интенсивность окраски в зоне перидуктального фиброза, но не уменьшало площадь и интенсивность окрашивания в зоне холангиофиброза и пролиферации протоков. Комплекс К: $\text{Na}_2\text{ГК}$ оказал наименьшее влияние на интенсивность и площадь окраски при ИГХ.

Известно, что IL-1 β стимулирует пролиферацию фибробластов и клеток эпителия. Можно полагать, что он играет важную роль в поддержании пролиферации желчных протоков и холангиофиброза, ассоциированных с описторхозом. Поскольку имеются данные о повышении количества IL-1 β при холангиокарциноме, ассоциированной с описторхозом, вызванной *Opisthorchi viverrini* [3], наблюдаемые в нашем эксперименте снижения его экспрессии могут отражать противовоспалительную эффективность исследуемых антигельминтных препаратов. В этой связи ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ является наиболее перспективным антигельминтиком. Куркумин снижает количество паразитов, но не препятствует развитию патологических процессов в мелких желчных протоках, в том числе при сочетании с ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$.

Работа поддержана РФФИ (грант №№ 17-43-540175) и бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН (№ 0324-2019-0041).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fedorova O. S., Kovshirina Y. V., Kovshirina A. E., Fedorova M. M., Deev I. A., Petrovskiy F. I., Filimonov A. V., Dmitrteva A. I., Kudyakov L. A., Saltykova I. V., Odermatt P., Ogorodova L. M. Opisthorchis felinus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: a review of medical statistics. *Parasitol Int.* 2017, 66(4), 365–371.
2. Tulotta C., Ottewell P. The role of IL-1B in breast cancer bone metastasis. *Endocr Relat Cancer.* 2018, 25(7), 421–434.

3. Surapaitoon A., Suttiprapa S., Mairiang E., Khuntikeo N., Pairojkul C., Bethony J., Brindle P.J., Sripa B. Subsets of inflammatory cytokine gene polymorphisms are associated with risk of carcinogenic liver fluke

Opisthorchis viverrini-associated advanced periductal fibrosis and cholangiocarcinoma. Korean J Parasitol. 2017, 55(3), 295–304.

EFFECT OF POTENTIAL ANTHELMINTIC DRUGS ON IL-1 β EXPRESSION IN EXPERIMENTAL OPISTHORCHIASIS

© 2019 M. A. Tsyganov^{1*}, M. N. Lvova¹, A. V. Dushkin², V. A. Modvinov¹, D. F. Avgustinovich¹

*E-mail: mtzygan@mail.ru

¹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian branch of the Russian academy of sciences, Novosibirsk, Russia;

²Institute of solid state chemistry and mechanochemistry, Siberian branch of the Russian academy of sciences, Novosibirsk, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 27.03.2019

Interleukin-1 beta (IL-1 β) is an indicator of liver inflammatory processes in opisthorchiasis. Administration of curcumin and new complex of praziquantel with disodium glycyrrhizin ate reduced the parasitic load in *O. felineus*-infected animals. Moreover, the complex prevented the development of pathomorphological changes and reduced the IL-1 β expression in the liver.

Key words: *Opisthorchis felineus*, opisthorchiasis, praziquantel, curcumin, IL-1 β

Authors:

Tsyganov M. A., ✉ junior researcher of Laboratory of molecular mechanisms of pathological processes ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia. E-mail: tsyganov@bionet.nsc.ru;

Lvova M. N., junior researcher of Laboratory of molecular mechanisms of pathological processes ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Dushkin A. V., Doctor of biology, head of Group of mechanochemistry of organic compounds, ISSC SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Mordvinov V. A., Doctor of biology, head of Laboratory of molecular mechanisms of pathological processes ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Avgustinovich D. F., Doctor of biology, senior researcher of Laboratory of molecular mechanisms of pathological processes ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia.