

УДК 616.36 – 006:616.995.122.21
<https://doi.org/10.36906/2311-4444/22-4/10>

Фёдоров Н.М., Рыбка А.Г.

**ФАКТОРЫ РИСКА ХОЛАНГИОКАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ ПАРАЗИТИОВАНИИ
В ОРГАНИЗМЕ ПРИРОДНО-ОЧАГОВОГО
ЭКОПАТОГЕНА – ГЕЛЬМИНТА *Opisthorchis felineus***

Fedorov N.M., Rybka A.G.

**RISK FACTORS OF CHOLANGIOCARCINOGENESIS IN
PARASITIZATION OF A NATURAL FOCAL ECOPATHOGEN
HELMINTH *Opisthorchis felineus***

Аннотация. Эпидемиологические исследования, проведённые профессором А.А. Шайном в Обь-Иртышском бассейне Тюменского региона, позволили рассматривать хронический описторхоз как факультативный предрак печени и разработать оригинальную концепцию холангиоканцерогенеза на фоне длительной инвазии трематодой *Opisthorchis felineus* гепатобилиарной системы организма. Согласно данной концепции иницирующая роль в трансформации холангиоцитов принадлежит эндогенным факторам – вторичным желчным кислотам, обладающих мутагенными/канцерогенными свойствами, образование которых опосредуется сопутствующей гельминтозу экзогенной кишечной микрофлорой в желчи внутрипеченочных протоков. Полученные данные подтвердили содержание в протоковой желчи больных хроническим описторхозом эндогенных канцерогенных факторов – вторичных желчных кислот. Холестаз, обусловленный длительным паразитированием гельминта *Opisthorchis felineus* в гепатобилиарной системе организма, опосредует у хозяина формирование промоторных факторов, способствующих прогрессии холангиокарциномы. К ним относятся: высокая концентрация в протоковой желчи желчных кислот, продуктов жизнедеятельности гельминтов и перекисного окисления липидов мембран соматических клеток. Промоторными факторами холангиоканцерогенеза также является – нарушение структуры мембран холангиоцитов, тканевой регуляции их регенерации, репарации ДНК, анти腫瘤огенной защиты организма. Результаты исследования подтверждают концепцию возникновения и развития процесса холангиоканцерогенеза при хронической описторхозной инвазии, предложенную профессором А.А. Шайном и позволяют обоснованно разработать подходы к коррекции систем регуляции гомеостаза организма при указанном гельминтозе. Что также детерминирует вторичную профилактику злокачественного процесса в протоковом эпителии гепатобилиарной системы в постгельминтный период.

Ключевые слова: хронический описторхоз, холестаз, желчные кислоты, мутагенные/канцерогенные

Abstract. Epidemiological researches, carried out by professor A.A. Shain in Ob-Irtysh basin of Tyumen region, have allowed to consider chronic opisthorchiasis as facultative liver precancer and develop the original concept of cholangiocarcinogenesis on the background of long-term invasion by trematode *Opisthorchis felineus* of hepatobiliary system of the body. According to this concept, the initiating role in cholangiocyte transformation belongs to endogenous factors – secondary bile acids, having mutagenic/carcinogenic properties, which formation is mediated by helminthosis-related exogenous intestinal microflora in intrahepatic bile ducts. Obtained data confirmed content of endogenous carcinogenic factors – secondary bile acids in duct bile of chronic opisthorchosis patients. Cholestasis, caused by long-term parasitization of helminth *Opisthorchis felineus* in hepatobiliary system of the body, mediates formation of the host promoter factors, contributing to cholangiocarcinoma progression. These include: high concentration in duct bile of bile acids, products of helminths activity and lipid peroxidation of somatic cell membranes. Promoter factors of cholangiocarcinogenesis are also – disorders of cholangiocyte membranes structure, tissue regulation of their regeneration, DNA repair and anti-tumorigenic protection of the body. The results of the study confirm the concept of occurrence and development of the process of cholangiocarcinogenesis in chronic opisthorchosis infestation, proposed by Professor A.A. Shain and allow to reasonably develop approaches to the correction of homeostasis regulation systems of the organism in the specified helminthiasis. Which also determines the secondary prevention of malignant process in ductal epithelium of hepatobiliary system in posthelminthic period.

Keywords: chronic opisthorchiasis, cholestasis, bile acids, mutagenic/carcinogenic properties,

свойства, холангиоканцерогенез, пролиферативная активность, антитуморогенная защита организма, регуляция гомеостаза организма.

Сведения об авторах: Фёдоров Николай Михайлович, ORCID: 0000-0003-1833-1687, канд. мед. наук, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия, FNM1948@mail.ru; Рыбка Ангелина Григорьевна, ORCID: 0000-0002-1692-3825, канд. биол. наук, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия, fond.quality.life@rambler.ru

cholangiocarcinogenesis, proliferative activity, antitumorigenic protection of organism, regulation of organism homeostasis.

About the authors: Nikolay Mikhailovich Fedorov, ORCID: 0000-0003-1833-1687, Ph.D., Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, FNM1948@mail.ru; Angelina Grigoryevna Rybka, ORCID: 0000-0002-1692-3825, Ph.D., Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, fond.quality.life@rambler.ru

Фёдоров Н.М., Рыбка А.Г. Факторы риска холангиоканцерогенеза при паразитировании в организме природно-очагового экопатогена – гельминта *Opisthorchis felinus* // Вестник Нижневартовского государственного университета. 2022. № 4(60). С. 98-112. <https://doi.org/10.36906/2311-4444/22-4/10>

Fedoro, N.M., & Rybka, A.G. (2022). Risk Factors of Cholangiocarcinogenesis in Parasitization of a Natural Focal Ecopathogen Helminth *Opisthorchis felinus*. *Bulletin of Nizhnevartovsk State University*, (4(60)), 98-112. (in Russ.). <https://doi.org/10.36906/2311-4444/22-4/10>

Введение. Статья посвящается 90-летию со дня рождения Айзика Абрамовича Шайна, член – корреспондента РАЕН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, заведующего кафедрой онкологии Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России (1975-2008), памяти прекрасного человека, замечательного педагога и блестящего учёного.

Исследования, выполненные профессором А.А. Шайном в области эпидемиологии в Тюменской области, гиперэндемичной по паразитированию в гепатобилиарной системе организма человека трематоды *Opisthorchis felinus*, показали прямую корреляцию развития первичного холангиоцеллюлярного рака печени (ПХЦРП) на фоне хронической инвазии данным гельминтом. Установленная закономерность явилась основанием отнести хронический описторхоз (ХО) к факультативному предраку печени. Паразитирование в желчных протоках гельминта *Opisthorchis felinus* опосредует активацию пролиферации холангиоцитов и аденоматозные разрастания эпителия [20].

Вышеуказанная закономерность была подтверждена и морфологическими исследованиями [3], однако из них не следует информация о иницирующих и промоторных факторах холангиоканцерогенеза.

В настоящее время многие авторы считают, что ХО обуславливает возникновение и развитие карциномы в эпителиальной ткани желчных протоков [2; 17; 28]. Почему этот гельминтоз человека оказался предраковым заболеванием? Установлено, что при описторхозе сами паразиты не индуцируют злокачественную трансформацию клеток и непосредственно не включаются в бластоматозный процесс. Исследователи полагают, что жизнедеятельность паразитов в организме приводит к нарушению его гомеостаза, в том числе к снижению антитуморогенной защиты [10; 12; 17; 19]. Кроме того, дегельминтизация не может быть признана как метод восстановления функций систем организма и профилактики холангиоканцерогенеза. Это обусловлено тем, что структурные и функциональные изменения, возникшие в организме при ХО, после лечения современными антигельминтными

препаратами длительное время не восстанавливается и многие патологические состояния остаются хроническими [15]. Разработка патогенетически обоснованных подходов к методам коррекции процессов регуляции гомеостаза организма и вторичной профилактики холангиокарцином (ХК) в постгельминтный период требует знания факторов риска и механизмов холангиоканцерогенеза.

По вопросу о механизме возникновения и развития холангиоцеллюлярной бластомы при длительном паразитировании в организме описторхов имеется несколько точек зрения. Экспериментальный морфогенез ХК, инициированный на модели суперинвазированного описторхоза у хомяков бензпиреном (БП) с вирусом герпеса второго типа (ВПГ-2) [9] и диметилнитрозоамином (ДМНА) [3; 30] – не позволяет установить механизм холангиоканцерогенеза, т.к. наличие указанных экзогенных канцерогенов и микроорганизмов в гепатобилиарной системе больных ХО авторами не установлено.

Согласно концепции, предложенной А.А. Шайном в 1983 г. [20], инициирующим фактором холангиоканцерогенеза могут быть эндогенные вещества – вторичные желчные кислоты (ВЖК), образующиеся в протоковой желчи в результате метаболических процессов, осуществляемых экзогенной кишечной микрофлорой, сопутствующей паразитированию гельминта в гепатобилиарной системе. Желчестаз, интенсивная регенеративная пролиферация протокового эпителия, дисбаланс иммунобиологической реактивности и другие эпигенетические факторы являются промоторами злокачественного процесса.

Различные точки зрения о механизмах трансформации холангиоцитов при хроническом трематодозе *Opisthorhis felinus* и отсутствие научных публикаций по изучению биологического воздействия эндогенных факторов желчи на структуры холангиоцитов, в т. ч. генетические, явилось основанием для выполнения фундаментальных работ по выявлению факторов риска холангиоцеллюлярного рака печени. Для этих целей на кафедре онкологии было создано многопрофильное лабораторное подразделение исследования механизмов канцерогенеза.

Цель исследования: выявление в протоковой желчи инвазированных гельминтом *Opisthorhis felinus* организмов эндогенных веществ – вторичных желчных кислот (ВЖК), обладающих мутагенными (канцерогенными) свойствами и определение факторов, детерминирующих холангиоканцерогенез. На основании полученных результатов теоретически обосновать концепцию холангиоканцерогенеза на фоне ХО, предложенную А.А. Шайном и разработать методологию вторичной профилактики холангиокарцином.

Материалы и методы. Научно-исследовательские работы произведены на базе кафедры онкологии Тюменского ГМУ МР (лаборатория канцерогенеза). Образцы крови и желчи больных ХО (102 пациента) любезно были предоставлены: НИИКИП, г. Тюмень; поликлиникой ГТГ, г. Тюмень; поликлиникой НГДУ, г. Сургут. Работы в области микробиологии выполнены в микробиологической лаборатории Роспотребнадзора по Тюменской области.

Объектами настоящего исследования являются: образцы крови и желчи больных ХО (в т. ч. группы сравнения/ГС); штаммы бактерий из протоковой желчи больных ХО; инбредные

мышь; культуры: метацеркариев, описторхов, спленоцитов, фибробластов, опухолевых перевивных штаммов, клеток-мишеней для иммунологических тестов, бактерий TA 100 и TA 98, *Drosophila melanogaster*. Эвтаназия мышей осуществлялась способом цервикальной дислокации.

Содержание суммы желчных кислот (ЖК) определяли с помощью спектрофотометра (СФ-46) с использованием длины волны 347 нм. Для изучения состава ЖК применяли технологию тонкослойной хроматографии на пластинах “Silufol-154” (Чехословакия).

Диеновые конъюгаты (ДК) тестировали методом спектрофотометрии (хлороформный экстракт): ультрафиолетовая область спектра с длиной волны 232 нм.

Уровень малонового диальдегида (МДА) выявляли на ФЭК (с использованием тиабарбитуратовой кислоты и применением тритона X-100) при длине волны 532 нм по оптической плотности.

Воздействие желчи на процессы перекисидации липидов (ПОЛ) исследовали на культуре эмбриональных фибробластов (ФБ). В суспензию ФБ объёмом 2 мл (750 тыс./мл) вносили по 0,2 мл желчи (разведение 1/10000), в контрольные пробы – 0,2 мл физраствора. В супернатантах культур, спустя 48-72 час, тестировали содержание МДА.

Для изучения влияния стандартных желчных кислот (СЖК), холевой (Х) и дезоксихолевой (ДХ), на процессы ПОЛ цитомембран использовали первичную культуру спленоцитов инбредных мышей. Испытуемый раствор СЖК готовили на 5% растворе диметилсульфоксида (ДМСО) в 0,9% растворе NaCl. Пробы СЖК в дозе 50, 100, 200 мг в 0,1 мл рабочего раствора приливали к 1 мл суспензии клеток (2×10^6). В контрольные культуры добавляли 0,1 мл физраствора.

Содержание церулоплазмина (ЦП) тестировали на основе окисления *p* – фенилендиамина при участии ЦП. Пробы колориметрировали при длине волны 530 нм.

На мышцах линий СВА/Lac и ДВА/2 (Y) с инвазией *Opisthorchis felineus* (4-8 мес.) определяли функциональную активность монооксидазной системы (МОС) печени по продолжительности барбитуратового сна.

На культуре эмбриональных ФБ человека и клеток селезёнки линейных мышей *in vitro* тестировали проницаемость цитомембран по накоплению H^3 – тимидина в клеточной цитоплазме с применением радиометрии (жидкий сцинтиллятор, имп./мин.).

Изучение индукции дефектов ДНК желчью (повреждение, разрывы) на модели СК асцитной S-37 осуществляли методом седиментации в линейном градиенте плотности (содержание ДНК с наибольшим молекулярным весом в различных фракциях). Активность РС ДНК исследовали на этой же тест-системе с использованием оксимочевины (ОМ). Синтез ДНК определяли по включению H^3 -тимидина в генетический аппарат клеток.

Исследование мутагенных свойств ЖК и желчи осуществляли экспресс-методами: тест Эймса с использованием двух штаммов – *Salmonella tiphimurium* TA 100 и TA 98; тест на личинках F1 Y^{+/+}WSn *Drosophila melanogaster*.

Воздействие метаболитов метацеркариев и описторхов на ткани организма, в том числе на пролиферативные процессы, изучали при культивировании их в диффузионных камерах *in vivo* внутрибрюшинно (в/б) на инбредных мышах.

Пролиферативная активность (ПА) клеток (нормальных и опухолевых, также при тестировании кейлонов с использованием частичной резекции печени), исследовалась по включению H^3 -тимидина в ДНК путём радиометрии (жидкий сцинтиллятор, β -счетчик) и автордиографии.

Используемые для тестирования ПА сингенные солидные опухолевые штаммы, перевивные *in vivo* на инбредных мышах: рак шейки матки -5 (РШМ-5), карцинома толстой кишки (АКАТОЛ).

Технология получения и исследования тканеспецифической кейлонсодержащей фракции на инбредных мышах нами описана ранее [17].

Методы выделения метацеркариев из рыбы и инвазия ими инбредных мышей, методы экспериментальной иммунологии *in vivo* и *in vitro* – функциональная активность НК, Т-к, неспецифических/специфических супрессоров, количество АОК в селезёнке, а также методы исследования биологического воздействия метаболитов метацеркариев и описторхов на ткани организма освещены в предыдущей работе [15]. Функцию Т- и В-клеток иммунологической памяти при сенсibilизации организма антигенами определяли в два этапа: спустя 24 часа и после вторичной иммунизации через 10 суток [17].

Статистические расчёты и оценку достоверности результатов (р) осуществляли стандартными методами.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при выявлении в секрете протоковой желчи больных ХО экзогенной кишечной микрофлоры (в 30,0% случаев; *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*), в ней обнаруживаются ВЖК – литохолевая (ЛХ) и дезоксихолевая (ДХ), которые образуются путём деконъюгации первичных желчных кислот (ПЖК). Данная закономерность подтверждена экспериментальными исследованиями *in vitro* с использованием образцов стандартных желчных кислот.

Необходимо отметить, что ряд авторов на основании анализа современных литературных данных полагают о предотвращении билиарной микробиотой в норме колонизации желчных протоков экзогенной кишечной и др. микрофлорой [25-32]. Билиарную микробиоту с указанной функцией, как считают учёные, следует выделить в отдельный слой (микробиотный) билиарной стенки, расположенный над эпителиальным и изучать её на уровне метагенома (билиарного микробиома).

В желчи внутрипеченочных протоков, по сравнению с ГС, возрастает частота выявления деконъюгированных ЖК на 77% случаев. ДХ также встречается чаще на 21,2% случаев, а ЛХ – на 32,1%. После процедуры дегельминтизации.отмечается наибольшая частота выявления ДХ.

Необходимо отметить, что по сравнению с образцами желчи, где отсутствуют вторичные ЖК (ЛХ, ДХ), в пробах желчи при их наличии – уровень общего количества ЖК превышает данный показатель на 137,2% ($p < 0,01$).

В протоковой желчи больных ХО также обнаруживается присутствие продуктов ПОЛ цитомембран. Уровень МДА превалирует контроль на 102,6% ($p < 0,001$). Высокая скорость метаболизма первичных во вторичные продукты (МДА) обуславливает существенное снижение ДК – на 52,6% против контроля ($p < 0,01$). Анализ полученных данных показал, что при высокой концентрации общего количества ЖК в желчи содержание ДК и МДА в 2 раза превышает их содержание в указанном секрете с низким количеством ЖК. Привлекает внимание и тот факт, что после дегельминтизации при положительном векторе отдельных показателей состояния организма изменения в биохимическом составе желчи не восстанавливаются.

На основании анализа полученных результатов из образцов желчи больных ХО установлено, что при низкой концентрации общего количества ЖК ($216,6 \pm 4,4$ мг/мл, $n=44$) уровень ДК выше контроля на 4,2%, МДА – на 25,0%. При высокой концентрации ЖК ($1581,1 \pm 85,0$ мг/мл, $n=80$) продукты ПОЛ мембран клеток возрастают в большей степени: ДК на 7,2% (в 1,7 раза), вторичные продукты перекисидации липидов биологических мембран – МДА на 41,3% (в 1,65 раза).

В модельных экспериментах *in vitro* со стандартными ЖК (холевой/Х и ДХ) на культурах соматических клеток (СК) показано, что ВЖК (ДХ) стимулируют процессы перекисидного окисления липидов (ПОЛ) цитомембран в большей степени (возрастание на 30,0-150,0% количества ДК и на 145,0-370,0% содержания МДА) по сравнению с неконъюгированными ПЖК – Х (повышение уровня ДК и МДА, в среднем, на 200,0%).

Из этого следует, как было показано нами ранее, что при воздействии на цитомембраны ВЖК (ДХ) скорость метаболических процессов первичных продуктов ПОЛ (ДК) во вторичные (МДА) значительно выше, чем при воздействии неконъюгированных первичных (Х). При биологическом воздействии на цитомембраны СК обеих стандартных ЖК (Х и ДХ) наблюдается зависимость «доза-эффект»: чем выше концентрация ЖК, тем выше уровень продуктов перекисидации цитомембран. Приведённые данные подтверждают тенденцию, выявленную в отношении общего количества ЖК в образцах желчи больных ХО.

Необходимо отметить, что при ХО на фоне высокой концентрации антиоксидантного медьсодержащего белка ЦП в плазме крови (выше контроля на 114,0%, ($p < 0,0001$), процессы ПОЛ клеточных мембран не приходят в норму. Экспериментально установлено (на мышах СВА/ Лас и DBA/2, Y), что длительное паразитирование в организме *Opisthorchis felinus* обуславливает ингибицию многоцелевых оксидаз печени.

Кроме того, в эксперименте *in vitro* выявлено, что под воздействием образцов желчи больных ХО повышение проницаемости мембран (ПМ) соматических клеток обнаруживается в 90,0% случаев и возрастает на 65,0% против контроля, а также зависит от концентрации ЖК. Изучение воздействия образцов желчи ГС показало, что ПМ соматических клеток возрастает всего лишь на 50% случаев и превышает контроль на 20-30%. Также на основании

экспериментальных работ *in vivo* (культивирование описторхов в диффузионных камерах в/б, инбредные мыши) показано участие в повышении проницаемости мембран соматических клеток метаболитов описторхов (на 31,0%, ($p < 0,05$)).

На модели штамма клеток S-37 под воздействием образцов желчи больных ХО в 30,0% случаев установлена индукция дефектов ДНК (повреждение, разрывы). В результате проведённых экспериментальных исследований *in vitro* с пулированной протоковой желчью больных ХО ($n=15$) и группы сравнения ($n=12$) выявлено, что в первый час инкубации плановый синтез ДНК (ПС ДНК) в активно пролиферирующих клетках S-37 под воздействием желчи больных ХО был в 4,45 раза ниже, чем в ГС. В этот период в обеих группах отмечается начало РС ДНК, показатель которого на 17,0-24,0 % превышал контроль. После 2-х часов инкубации клеток указанной тест-системы с изучаемыми образцами желчи установлено, что на фоне уже низкого уровня ПС ДНК в обеих группах определяется возрастание активности РС ДНК. Но в образцах с желчью больных ХО уровень РС ДНК был в 2,85 раза ниже контроля. Анализ полученных данных показал, что подавление РС ДНК вызывают образцы желчи с большим содержанием билирубина (249,6 мкмоль/л против 140,0 мкмоль/л), ДК (2,79 нмоль/мл против 1,52 нмоль/мл), фосфолипидов (1,86 усл. ед. против 0,0), а также снижение РС ДНК зависит от содержания в образцах желчи ДХ (46,4% против 14,3% случаев).

Подавление функции системы РС ДНК обуславливает в генетических структурах соматических клеток мутагенные события. Из результатов работ, выполненных на *Drosophila melanogaster*, следует, что внутрипротоковый секрет гепатобилиарной системы пациентов с ХО опосредует соматические мутации (СМ) в 3,96 раза выше по сравнению с ГС (9,5% против 2,4% случаев, ($p < 0,01$)). После дегельминтизации мутагенный эффект протоковой желчи больных ХО повысился в 2-а раза по сравнению с исходным уровнем (19,0% против 9,5% случаев, $p < 0,01$). Исследования, выполненные на тест-объекте *Salmonella typhimurium* (штаммы ТА 98 и ТА 100), свидетельствуют об аналогичных результатах. Кроме того, уровень СМ, детерминированный желчью печеночных протоков, длительно инвазированных гельминтом *Opisthorhis felinus* мышей инбредных линий, в 5-10 раз превышал контроль на обоих штаммах.

Высокая генотоксичность желчи (частота СМ $3,38 \pm 1,4$ против $0,28 \pm 0,05$ на 100 особей) ассоциируется с высоким содержанием ЖК ($1613,2 \pm 212,0$ мг/мл против $255,6 \pm 24,1$ мг/мл), а также высокой концентрацией МДА (на 64,2% против контроля), возрастанием процента случаев выявления ДХ (45,0% против 18%) и метаболитами описторхов. Суточная культуральная среда переживания описторхов увеличивала число мутаций штамма ТА 100 в 1,5-3 раза (в зависимости от дозы). Культивирование описторхов в диффузионных камерах в/б в инбредных мышцах увеличивало число хромосомных мутаций в клетках их костного мозга на 30%.

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что желчь больных ХО индуцирует мутации типа «сдвига рамки считывания» (штамм ТА 98), а после дегельминтизации этот тип мутации дополняется мутациями типа «замены оснований» (штамм ТА 100).

Ранее в экспериментах методами автордиографии и радиометрии установлено, что индукция пролиферации СК обусловлена зрелыми личинками трематод, а в дальнейшем – их половозрелыми особями как в эпителии желчных протоков и клетках печени, так и в других органах [15]. Приведённые результаты получены при культивировании метацеркарий и описторхов *in vivo* вне гепатобилиарной системы – в диффузионных камерах в/б (инбредные мыши). Селезенка и лимфоузлы на метаболиты метацеркариев и описторхов реагируют оппозитно.

Также получены значимые данные для понимания процессов холангиоканцерогенеза и регуляции гомеостаза организма при длительной инвазии гепатобилиарной системы трематодой *Opisthorchis felineus*. Установлено, что скорость роста перевивных сингенных карцином при паразитировании в гепатобилиарной системе *Opisthorchis felineus*: инвазия 1 месяц, ♂ F1 [СВА/Лас x C57B1/6], злокачественная опухоль РШМ-5; инвазия 4,5 месяца, ♀ СВА/Лас, злокачественная опухоль РШМ-5; инвазия 4 месяца, ♀ Balb/c, злокачественная опухоль АКАТОЛ – существенно выше относительно контроля (неинвазированных мышей) на 50,0% – 650,0% ($p < 0,05$ – $p < 0,001$ соответственно) [15]. Инвазия биотическим патогеном инбредных мышей-опухоленосителей индуцировала усиление роста их сингенных опухолей, в среднем, в 1,3 раза по сравнению с неинвазированными гельминтом животными-опухоносителями.

Существенными фактами для рассмотрения вышеуказанных закономерностей, являются данные, полученные на модели гепатоцеллюлярной ткани. Результаты исследования показали, что при длительной описторхозной инвазии активация пролиферации тканей организма опосредована нарушением механизмов её регуляции – снижением активности тканевого фактора, ингибирующего пролиферацию (кейлоны, КФ) и чувствительности к нему рецепторов СК.

Необходимо отметить, что при хронической описторхозной инвазии наблюдается весьма необычный процесс. Это модификация эффекта ингибитора злокачественного роста – лейкоцитарного интерферона (Л-ИФН) в активатора. Если инвазия организма гельминтом *Opisthorchis felineus* обуславливала возрастание скорости роста карциномы в 1,3 раза, то введение ростиингибирующего фактора трансформированных клеток – гомологичного Л-ИФН инвазированным *Opisthorchis felineus* инбредным мышам-опухоленосителям детерминировало усиление скорости роста сингенных опухолей, в среднем, в 2,8 раза.

В предыдущей работе [15] показаны тенденции нарушения антитуморогенной защиты организма при биологическом воздействии на него хронического паразитирования *Opisthorchis felineus*. На ряду с активацией В-системы иммунитета в т. ч. В-клеток памяти, наблюдается высокий уровень пролиферации и пула Т- лимфоцитов. Однако, функциональная активность Т-клеточного звена существенно снижена. Иммунобиологическая реактивность организма характеризуется также нарушением соотношения регуляторных клеток в сторону повышения количества специфических и неспецифических супрессоров, но низкой их активностью. Уровень значимого снижения функциональной активности регистрируется относительно естественных и специфических киллеров. Также необходимо обратить

внимание на тот факт, что значительные нарушения иммунобиологической реактивности организма, развивающиеся на фоне паразитирования в гепатобилиарной системе *Opisthorchis felineus*, в течение продолжительного периода после излечения от описторхоза не восстанавливаются.

Многие авторы указывают на то, что ВЖК (ЛХ, ДХ) присущи токсические, мутагенные и канцерогенные свойства. Детерминацию высокой концентрации общего количества ЖК (на 67,2% выше контроля, $p < 0,01$), а также ЛХ и ДХ в протоковой желчи и их пролангированный контакт с клетками протокового эпителия обеспечивает желчестаз, обусловленный длительным паразитированием трематод в гепатобилиарной системе [7; 9; 14; 17; 19-24]. Кроме того, токсичность желчи больных ХО с ВЖК (30,0% случаев от общего количества исследуемых образцов) усиливается высокой концентрацией общей суммы ЖК по сравнению с образцами, в которых ВЖК не выявлены.

Из вышеуказанных значительных изменений биохимического состава протоковой желчи у больных ХО до- и после дегельминтизации по сравнению с ГС и экспериментальных исследований следует, что ЖК обладают мембраноактивными свойствами и обуславливают высокий уровень активации свободно-радикального окисления липидов цитомембран протокового эпителия.

Уровень продуктов липидной перекисидации цитомембран характеризует их функционально-структурное состояние. Накопление продуктов ПОЛ обуславливает деструкцию цитомембран и освобождение катализаторов перекисления липидов (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, лизосомных гидролаз), что снова приводит к образованию высококачественных перекисей [14; 16]. Явление обладает свойствами цепной реакции. Холестаз также обуславливает повышение концентрации в протоковой желчи продуктов ПОЛ, постоянно поддерживает высокую активность перекисленных мембранных липидов. Это, по нашему мнению, опосредует дестабилизацию мембран холангиоцитов и дезорганизации их ферментных комплексов.

Депрессия функционального состояния микросом печени является важнейшим патогенетическим механизмом развития интоксикации в организме [18] и гепатотоксического эффекта продуктов ПОЛ [8].

Полученные результаты демонстрируют истощение компенсаторных возможностей различных звеньев антиоксидантных систем организма.

Дестабилизация клеточных мембран холангиоцеллюлярного эпителия, опосредованная активацией процессов ПОЛ, обуславливает мембранную патологию – повышает проницаемость и нарушает физиологические процессы обмена веществ для поддержания гомеостаза клеток [32]. Как показали проведенные исследования, в данном процессе участвуют и метаболиты описторхов.

Возрастание проницаемости цитомембран обуславливает активный транспорт в соматические клетки токсичных компонентов протоковой желчи и, вероятно, играет существенную промоторную роль в возникновении повреждений ДНК.

Дефекты ДНК, детерминированные различными токсичными мутагенными веществами или химическими канцерогенами могут быть исправлены процессами, которые осуществляются системой РС ДНК.

Инактивация системы РС ДНК является причиной не устранённых повреждений ДНК, т.е. обуславливает дезорганизацию контроля поддержания генетической стабильности клеток и опосредует развитие мутационных событий и процессов трансформации [5; 21].

Аккумуляция мутаций и повреждений ДНК обуславливает потерю тканевыми клетками биологических функций в пределах нормы [4], что детерминирует процессы канцерогенеза [5; 21].

Значимым фактором в канцерогенезе является активация пролиферативных процессов в тканях организма, которые при хронической описторхозной инвазии индуцируются метаболитами метацеркарий и, в последующем, описторхов. Рядом учёных определено около 40 составляющих экскреторно-секреторного продукта *Opisthorchis felineus*, имеющих белковую полифункциональную природу [11].

Активация пролиферативной активности соматических клеток при хроническом описторхозе ассоциируется с нарушением механизмов регуляции тканевого гомеостаза. Снижение активности кейлонов (КФ) и чувствительности к ним рецепторов СК рассматривается как фактор нарушения механизма регуляции тканевого гомеостаза, способствующий развитию опухоли. Это даёт основание полагать об аналогичных нарушениях регуляции пролиферации клеток протокового эпителия при ХО. Изменение концентрации или активности КФ вслед за канцерогенным воздействием каких-либо веществ выявлено многими авторами, а на стадии формирования опухолевых узелков этот механизм нарушен [13; 23; 24].

На протяжении многих лет учёные ведут поиск методов повышения антитуморогенных свойств организма на основе различных видов биотерапии с использованием неспецифических модификаторов иммунитета, в том числе интерферонов (ИФН). Данные белки выполняют функцию, которая детерминирует антиканцерогенез на уровне антипролиферативного эффекта, трансформации клеток (антимутагенного действия) и иммунорегуляции гомеостаза организма путём регуляции функции генов, в т.ч. онкогенов [5]. Однако, нарушение механизмов регуляции тканевого гомеостаза при ХО подтверждается оппозитным действием гомологичного лейкоцитарного интерферона (L-ИФН). В отсутствие в организме *Opisthorchis felineus* L-ИФН тормозит рост blastom, а при ХО усиливает их скорость роста [17].

Что касается противоопухолевой защиты организма, то давно известна роль иммунной системы в развитии злокачественного процесса [6; 25; 31]. Начиная с 70-х годов прошлого столетия морфологами весьма подробно описаны местные иммунопатологические реакции организма на инвазию трематоды в желчных протоках печени с превалированием аллергических [1; 7]. Наряду с этим при ХО отмечается изменение иммунологических показателей и в циркулирующей периферической крови. Нарушение иммунобиологической реактивности организма, как системы регуляции гомеостаза, обуславливает снижение его

антитуморогенной защиты и способствует развитию злокачественного процесса [6; 12; 15; 19; 25; 31]. Это даёт основание полагать, что одним из значимых промоторов, способствующих развитию ХК, является нарушение иммунобиологического статуса организма.

Выводы. 1. Установлено (*in vivo* и *in vitro*), что инфицирование протоковой желчи больных ХО экзогенными энтеробактериями (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и др.) приводит к образованию в указанном секрете эндогенных факторов риска первичного холангиоцеллюлярного рака печени – ВЖК (ЛХ и ДХ), обладающих мутагенным/канцерогенным воздействием на соматические клетки – инициаторов злокачественного процесса.

2. Выявлены эпигенетические факторы, обуславливающие нарушение механизмов регуляции гомеостаза организма при ХО. К ним относится значительное снижение функции: антиоксидантных систем организма различного уровня; репаративной системы ДНК соматических клеток; системы тканевой регуляции пролиферации и дифференцировки СК на фоне биологического действия метаболитов описторхов, индуцирующих интенсивную регенераторную пролиферацию холангиоцитов; иммунобиологической реактивности организма. Холестаз детерминирует накопление в секрете желчи ЖК (в т. ч. ВЖК) и других токсичных для СК веществ (связанного билирубина, холестерина, продуктов ПОЛ, метаболитов описторхов), а также их длительное биологическое воздействие на холангиоциты. Указанные факторы являются промоторами злокачественного процесса.

3. Результаты исследования подтверждают концепцию холангиоканцерогенеза на фоне ХО, предложенную профессором А.А. Шайном [22].

4. На основании выявленных факторов риска ПХЦРП сформированы патогенетические подходы к методам коррекции процессов регуляции гомеостаза организма и профилактики холангиокарцином в постгельминтный период. В мероприятия необходимо включить комплекс системных процедур, обеспечивающих гомеостаз организма: санацию экзогенной микробиоты гепатобилиарной системы (исключение синтеза мутагенных и канцерогенных ВЖК в протоковой желчи), устранение застоя желчи (снижение концентрации ЖК и продуктов ПОЛ, др. токсичных компонентов), активацию монооксидазной системы печени и АОС организма (стабилизация структур клеточных мембран и нормализация их проницаемости, повышение детоксикационной функции печени), нормализацию ПА холангиоцитов и других тканей организма. (восстановление активности эндогенных тканевых факторов торможения ПА СК, либо применение экзогенных), восстановление противоопухолевых свойств организма (коррекция иммунобиологической реактивности).

5. Результаты экспериментов в отношении оппозитной модификации биологического действия гомологичного L-ИФН на фоне описторхозной инвазии и злокачественного процесса в сторону активации ПА ЗО дают основание полагать, что решение вопроса о возможности применения данного интерферона в качестве антитуморогенного или антибактериального/иммуномоделирующего средства у пациентов с карциномами на фоне паразитирования

биотического патогена *Opisthorchis felineus*, в том числе при ремиссии, диктует необходимость выполнения фундаментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Шувалова Е.П. Описторхоз. СПб.: Медицина, 1981.
2. Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками // Сибирский онкологический журнал. 2015. №6. С. 83-90.
3. Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Зуевский В.П., Лазарев С.Д., Барышников А.П., Симонов А.В., Шидин В.А. Закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазионного описторхоза // Тюменский медицинский журнал. 2015. Т. 17. №3. С. 11-13.
4. Виленчик М.М. Закономерности молекулярно-генетического действия химических канцерогенов. М.: Наука, 1977.
5. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году // Интерферон-2011: Сборник научных статей. М., 2012. С. 14-34.
6. Жестяников В.Д. Репарация ДНК и её биологическое значение. Л.: Наука, 1979.
7. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез // Иммунология. 2013. Т. 34. №1. С. 61-64.
8. Зубов Н.А., Муканов В.Н. Паразитарные гранулемы в стенке желчных протоков при экспериментальном описторхозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1976. Т. 45. №3. С. 352-355.
9. Иванов В.В., Дузаш Л.И., Серебренникова И.А., Канская Н.Ф. Роль ферментативной антиоксидантной системы в реакциях перекисного окисления липидов при введении хлористого железа с аскорбатом // Патохимия обмена веществ и механизмы его регуляции. Тюмень: Дом науки и техники, 1982. 85 с.
10. Иванских В.И., Близнюк В.В. Влияние описторхисов на проявление вирусов герпеса второго типа в эксперименте и их возможное участие в механизме возникновения первичного рака печени // Медицинская паразитол. 1996. №2. С. 23-26.
11. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев: Наукова думка, 1977.
12. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П., Катохин А.В., Мордвинов В.А. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felineus* // Паразитология. 2014. Т. 48. №3. С. 169-184.
13. Малайцев В.В., Богданова И.М. Индуцируемая опухолевыми клетками активация системы врожденного иммунитета в популяции клеток селезенки интактных мышей *in vitro* // Иммунология. 2014. Т. 35. №5. С. 247-250.
14. Окулов В.Б. Кейлоны и опухолевый рост // Вопросы онкологии. 1981. Т. 27. №4. С. 101-118.
15. Пинчук В.Г., Балицкий К.П. Некоторые аспекты противоопухолевой резистентности // Вестник АН УРСР. 1981. №6. С. 34-35.
16. Рыбка А.Г. К вопросу о влиянии биотического фактора – инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. №3. С. 232-236. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-3-232-236>
17. Рыбка А.Г. Дисбаланс иммунобиологической реактивности организма, инфекция и факторы мутагенеза в гепатобилиарной системе при воздействии природно-очагового фактора среды обитания — инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. №1. С. 172–178. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IIR-1737>
18. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Прищеп Т.П. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия). Томск, 1983.
19. Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Ковширина А.Е., Федотова М.М., Деев И.А., Петровский Ф.И., Филимонов А.В., Дмитриева А.И., Кудяков Л.А., Салтыкова И.В., Михалев Е.В., Одерматт П., Огородова Л.М. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felineus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. №5. С. 147-158.
20. Хакимов З.З., Карабанович А.К., Краковский М.Э., Комарин А.С. Состояние микросомальной окислительной системы печени крыс в послеоперационном периоде // Вопросы медицинской химии. 1986. №6. С. 34-38.

21. Харченко Е.П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия // Иммунология. 2011. Т. 32. №1. С. 50-56.
22. Шайн А.А., Шаназаров Н.А., Бабинов Б.Н., Федоров Н.М., Левина Е.С., Сабиров А.Х., Синяков А.Г., Шунько Е.Л., Кондратьев Н.П. Кафедра онкологии Тюменской ГМА. Сорок лет научно-исследовательской и педагогической работы // Тюменский медицинский журнал. 2010. №2. С. 8-11.
23. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975.
24. Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. №30. С. 50–55. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55>
25. Barbason H., Fridman-Manduzio A., Betz E.H. Activité mitotique lors de la période préneoplasique précédant la cancérisation du foie par la diethylnitrosamine // Experientia. 1976. Vol. 32. №1. P. 106-108. <https://doi.org/10.1007/BF01932649>
26. Dexter T.M., White H. Growth without inflation // Nature. 1990. Vol. 344. №6265. P. 380-381.
27. Maruyama T., Kono K., Mizukami Y., Kawaguchi Y., Mimura K., Watanabe M., Fujii H. Distribution of Th17 cells and FoxP3 (+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer // Cancer science. 2010. Vol. 101. №9. P. 1947-1954. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01624.x>
28. Payne C. M., Bernstein C., Dvorak K., Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis // Clinical and experimental gastroenterology. 2008. Vol. 1. P. 19. <https://doi.org/10.2147%2Fceg.s4343>
29. Reddy B. S., Engle A., Simi B., Goldman M. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer // Gastroenterology. 1992. Vol. 102. №5. P. 1475-1482. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91704-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91704-8)
30. Smout M. J., Sripa B., Laha T., Mulvenna J., Gasser R. B., Young N. D., Loukas A. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini* // Molecular BioSystems. 2011. Vol. 7. №5. P. 1367-1375. <https://doi.org/10.1039/C0MB00295J>
31. Sripa B., Brindley P. J., Mulvenna J., Laha T., Smout M. J., Mairiang E., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer // Trends in parasitology. 2012. Vol. 28. №10. P. 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.006>
32. Thamavit W., Ngamyang M., Boonpucknavig V., Boonpucknavig S., Moore M. A. Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Opisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamsters // Carcinogenesis. 1987. Vol. 8. №9. P. 1351-1353. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.9.1351>
33. Yang Z. Z., Ansell S. M. The role of Treg cells in the cancer immunological response // American Journal of Immunology. 2009. Vol. 5. №1. P. 17-28. <https://doi.org/10.3844/ajisp.2009.17.28>
34. Yongvanit P., Pinlaor S., Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis // Parasitology international. 2012. Vol. 61. №1. P. 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2011.06.011>

REFERENCES

1. Belozеров, E.S., & Shuvalova, E.P. (1981). Opistor-khoz. St. Petersburg. (In Russ).
2. Bogdanov, A.O., Prokudina, D.V., Baikov, A.N., & Saltykova, I.V. (2015). Molekulyarnye mekhanizmy, oposreduyushchie razvitie kholangiokartsinomy v khode khronicheskoi invazii pechenochnymi sosal'shchikami. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (6), 83-90. (In Russ).
3. Bychkov, V.G., Khadieva, E.D., Zuevskii, V.P., Lazarev, S.D., Baryshnikov, A.P., Simonov, A.V., & Shidin, V.A. (2015). Zakonomernosti kantserogeneza na fone superinvazionnogo opistorkhoza. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*, 17(3), 11-13. (In Russ).
4. Vilenchik, M.M. (1977). Zakonomernosti molekulyarno–geneticheskogo deistviya khimicheskikh kantserogenov. Moscow. (In Russ).
5. Ershov, F.I., & Narovlyanskii, A.N. (2012). Osnovnye itogi izucheniya sistemy interferona k 2011 godu. In *Interferon-2011: Sbornik nauchnykh statei*, Moscow. 14-34. (In Russ).
6. Zhestyanikov, V.D. (1979). Reparatsiya DNK i ee biologicheskoe znachenie. Leningrad.
7. Zhulai, G.A., & Oleinik, E.K. (2013). Regulyatornye T-kletki i kantserogenez. *Immunologiya*, 34(1), 61-64. (In Russ).
8. Zubov, N.A., & Mukanov, V.N. (1976). Parazitarnye granulemy v stenke zhelchnykh protokov pri eksperimental'nom opistorkhoze. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*, 45(3), 352-355. (In Russ).
9. Ivanov, V.V., Duzash, L.I., Serebrennikova, I.A., & Kanskaya, N.F. (1982). Rol' fermentativnoi antioksidantnoi sistemy v reaktsiyakh perekisnogo okisleniya lipidov pri vvedenii khloristogo zheleza s

askorbatom. In *Patokhimiya obmena veshchestv i mekhanizmy ego regulyatsii*, Tyumen. (In Russ).

10. Ivanskikh, V.I., & Bliznyuk, V.V. (1996). Vliyanie opistorkhisov na proyavlenie virusov gerpesa vtorogo tipa v eksperimente i ikh vozmozhnoe uchastie v mekhanizme vznikoveniya pervichnogo raka pecheni. *Meditsinskaya parazitologiya*, (2), 23-26. (In Russ).

11. Kavetskii, R.E. (1977). Vzaimodeistvie organizma i opukholi. Kiev. (In Russ).

12. L'vova, M.N., Duzhak, T.G., Tsentalovich, Yu.P., Katokhin, A.V., & Mordvinov, V.A. (2014). Sekretom marity pechenochnogo sosal'shchika *Opisthorchis felinus*. *Parazitologiya*, 48(3), 169-184. (In Russ).

13. Malaitsev, V.V., & Bogdanova, I.M. (2014). Indutsiruemaya opukholevymi kletkami aktivatsiya sistemy vrozhdennogo immuniteta v populyatsii kletok selezenki intaktnykh myshei in vitro. *Immunologiya*, 35(5), 247-250. (In Russ).

14. Okulov, V.B. (1981). Keilony i opukholevyi rost. *Voprosy onkologii*, 27(4), 101-118. (In Russ).

15. Pinchuk, V.G., & Balitskii, K.P. (1981). Nekotorye aspekty protivopukholevoi rezistentnosti. *Vestnik AN URSS*, (6), 34-35. (In Russ).

16. Rybka, A.G. (2016). K voprosu o vliyanii bioticheskogo faktora – invazii trematody *Opisthorchis felinus* na sostoyanie immunnogo statusa organizma i proliferativnyuyu aktivnost' somaticheskikh kletok. *Infektsiya i immunitet*, 6(3), 232-236. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-3-232-236>

17. Rybka, A.G. (2022). Disbalans immunobiologicheskoi reaktivnosti organizma, infektsiya i faktory mutageneza v gepatobiliarnoi sisteme pri vozdeistvii prirodno-ochagovogo faktora srede obitaniya — invazii trematody *Opisthorchis felinus*. *Infektsiya i immunitet*, 12(1), 172–178. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IIR-1737>

18. Saratikov, A.S., Vengerovskii, A.I., & Prishchep, T.P. (1983). Ad'yuvantnaya bolezn' (morfologiya, patogenez, eksperimental'naya terapiya). Tomsk.

19. Fedorova, O.S., Kovshirina, Yu.V., Kovshirina, A.E., Fedotova, M.M., Deev, I.A., Petrovskii, F.I., Filimonov, A.V., Dmitrieva, A.I., Kudyakov, L.A., Saltykova, I.V., Mikhalev, E.V., Odermatt, P., & Ogorodova, L.M. (2016). Analiz zabolevaemosti invaziei *Opisthorchis felinus* i zlokachestvennymi novoobrazovaniyami gepatobiliarnoi sistemy v Rossiiskoi Federatsii. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 15(5), 147-158. (In Russ).

20. Khakimov, Z.Z., Karabanovich, A.K., Krakovskii, M.E., & Komarin, A.S. (1986). Sostoyanie mikrosomal'noi oksislitel'noi sistemy pecheni krysa v posleoperatsionnom periode. *Voprosy meditsinskoi khimii*, (6), 34-38. (In Russ).

21. Kharchenko, E.P. (2011). Kantserogenez: immunnaya sistema i immunoterapiya. *Immunologiya*, 32(1), 50-56. (In Russ).

22. Shain, A.A., Shanazarov, N.A., Babinov, B.N., Fedorov, N.M., Levina, E.S., Sabirov, A.Kh., Sinyakov, A.G., Shun'ko, E.L., & Kondrat'ev, N.P. (2010). Kafedra onkologii Tyumenskoi GMA. Sorok let nauchno-issledovatel'skoi i pedagogicheskoi raboty. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*, (2), 8-11. (In Russ).

23. Shapot, V.S. (1975). Biokhimicheskie aspekty opukholevogo rosta. Moscow. (In Russ).

24. Shchelochkov, S.V. (2020). Rol' zhelchnykh kislot v kantserogeneze zheludka. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 16(30), 50–55. (In Russ). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55>

25. Barbason, H., Fridman-Manduzio, A., & Betz, E. H. (1976). Activité mitotique lors de la période préneoplasique précédant la cancérisation du foie par la diethylnitrosamine. *Experientia*, 32(1), 106-108. <https://doi.org/10.1007/BF01932649>

26. Dexter, T. M., & White, H. (1990). Growth without inflation. *Nature*, 344(6265), 380-381.

27. Maruyama, T., Kono, K., Mizukami, Y., Kawaguchi, Y., Mimura, K., Watanabe, M., ... & Fujii, H. (2010). Distribution of Th17 cells and FoxP3 (+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer science*, 101(9), 1947-1954. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01624.x>

28. Payne, C. M., Bernstein, C., Dvorak, K., & Bernstein, H. (2008). Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis. *Clinical and experimental gastroenterology*, 1, 19. <https://doi.org/10.2147%2Fceg.s4343>

29. Reddy, B. S., Engle, A., Simi, B., & Goldman, M. (1992). Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. *Gastroenterology*, 102(5), 1475-1482. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91704-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91704-8)

30. Smout, M. J., Sripa, B., Laha, T., Mulvenna, J., Gasser, R. B., Young, N. D., ... & Loukas, A. (2011). Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Molecular BioSystems*, 7(5), 1367-1375. <https://doi.org/10.1039/C0MB00295J>

31. Sripa, B., Brindley, P. J., Mulvenna, J., Laha, T., Smout, M. J., Mairiang, E., ... & Loukas, A. (2012).

The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer. *Trends in parasitology*, 28(10), 395-407.

32. Thamavit, W., Ngamyang, M., Boonpucknavig, V., Boonpucknavig, S., & Moore, M. A. (1987). Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Opisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis*, 8(9), 1351-1353. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.9.1351>

33. Yang, Z. Z., & Ansell, S. M. (2009). The role of Treg cells in the cancer immunological response. *American Journal of Immunology*, 5(1), 17-28. <https://doi.org/10.3844/ajisp.2009.17.28>

34. Yongvanit, P., Pinlaor, S., & Bartsch, H. (2012). Oxidative and nitrative DNA damage: key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis. *Parasitology international*, 61(1), 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2011.06.011>

Дата поступления: 25.06.2022

Дата принятия: 10.09.2022

© Фёдоров Н.М., Рыбка А.Г., 2022