

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ В ТКАНИ ГЛИОМЫ КРЫС ПРИ АСКАРИДОЗЕ

ПОБЯРЖИН В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 74-80.

CHANGES IN THE EXPRESSION OF MARKERS IN THE GLIOMA TISSUE OF RATS WITH ASCARIASIS

PABIARZHYN V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):74-80.

Резюме.

Цель исследования – изучить воздействие инвазии аскаридами в дозе 40 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного на экспрессию глиомных маркеров в эксперименте в зависимости от сроков наблюдения.

Материал и методы. Эксперимент проводился на самках крыс линии Wistar и состоял из 2 серий. Подопытных животных после моделирования опухоли крысиной глиомы C6 *in situ* разделяли на 8 групп по 10 особей в каждой. Первая серия эксперимента включала животных 1-4 групп, у которых забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно для получения результатов в «чистой» опухоли крысиной глиомы C6 *in situ*. Ко второй серии относились животные 5-8 групп, исследование материала которых проводилось с целью оценки влияния на исследуемые показатели инвазии аскаридами в зависимости от времени с начала заражения. Материал всех групп животных (опухоль, печень, легкие, головной мозг) использовали для макроскопического, гистологического и иммуногистохимического анализов с целью определения glial fibrillary acidic protein (GFAP), S 100, маркера пролиферативной активности Ki-67.

Результаты. Выявлено, что инвазия *A. suum* в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию GFAP в биоптатах опухолевой ткани крысиной глиомы C6 *in situ* к 7-му дню развития инвазии в 2,16 раза; экспрессию S 100 к 7-му дню развития инвазии в 2,53 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,05 раза; индекс пролиферативной активности Ki 67 к 7-му дню развития инвазии в 2,28 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,22 раза. Заключение. Полученные данные показывают, что инвазия аскаридами в дозе 40 яиц на 1 грамм массы животного повышает экспрессию GFAP, S 100, а также маркера пролиферативной активности Ki-67 в тканях крысиной глиомы C6 *in situ* в период высокой биологической активности паразита.

Ключевые слова: крыса, глиома, иммуногистохимические маркеры, GFAP, S 100, Ki-67, аскаридоз.

Abstract.

Objectives. To study the effect of *Ascaris* invasion in the dose of 40 *Ascaris suum* eggs per gram of animal body weight on the expression of glioma markers in the experiment, depending on the observation period.

Material and methods. The experiment was carried out on female Wistar rats and consisted of 2 experimental series. Experimental animals after modelling the tumor of rat C6 glioma *in situ* were divided into 8 groups of 10 animals each. The first series of the experiment included animals of groups 1-4 from which the material was taken on the 14th, 21st, 28th, 35th days of tumor development, respectively, to obtain the results in «clean» tumor of rat C6 glioma *in situ*. The second series included animals of groups 5-8, the study of their material was carried out to assess the impact of *Ascaris* invasion on the studied parameters depending on the time from the beginning of infection. The material of all groups of animals (tumor, the liver, the lungs, the brain) was used for macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses with the purpose of determining glial fibrillar acid protein (GFAP), S 100, proliferative activity marker Ki-67.

Results. It has been revealed that *A. suum* invasion in the dose of 40 eggs per gram of animal body weight 2.16 times

increases GFAP expression in the biopsy specimens of the tumor tissue of rat C6 glioma in situ by the 7th day of invasion development; the expression of S 100 by the 7th day of invasion development – 2.53 times, by the 14th day after infection – 2.05 times; the proliferative activity index Ki 67 by the 7th day of invasion development – 2.28 times, by the 14th day after infection – 2.22 times.

Conclusions. The obtained data show that *Ascaris* invasion in the dose of 40 eggs per 1 gram of animal body mass increases the expression of GFAP, S 100 and proliferative activity marker Ki-67 in the tissues of rat C6 glioma in situ during the period of high biological activity of the parasite.

Key words: rat, glioma, immunohistochemical markers, GFAP, S 100, Ki-67, ascariasis.

По различным статистическим данным в последнее время отмечается рост заболеваемости гельминтозами [1, 2]. Одним из наиболее распространенных гельминтозов является аскаридоз. Каждый четвертый человек на земном шаре заражен аскаридами [2, 3].

Аскаридоз – заболевание многоликое. Для него характерны наличие аллергической реакции с лихорадкой, кожных высыпаний, эозинофильных инфильтратов в легких, гиперэозинофилии крови, боли в животе и диспепсические расстройства [4-6]. Кроме того, как чужеродный агент, выделяющий метаболиты, аскарида влияет на организм на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, нарушая апоптоз, вызывая генетические изменения наследственного материала в антенатальном и постнатальном периоде развития организма [7-9]. Такие изменения могут стать пусковым механизмом к развитию или усилению канцерогенных процессов. Согласно одной из теорий канцерогенеза, агрессивные вещества биологической природы являются значимым фактором в бластомогенных процессах [6, 9, 10].

Цель исследования – изучить воздействие инвазии аскаридами в дозе 40 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного на экспрессию глиомных маркеров в эксперименте в зависимости от сроков наблюдения.

Материал и методы

В эксперименте использовали 80 самок крыс линии Wistar массой 180-200 г, которые в течение двух недель до начала проходили карантин. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директивой Совета ЕЭС от

24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994- 1996), ТКП 125-2008, методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет» и мерами по реализации требований биомедицинской этики», 2010.

Подопытных животных разделяли на 8 групп по 10 особей в каждой для проведения 2 серий эксперимента. Самкам крыс всех групп для моделирования опухоли *in situ* вводили опухолевые клетки крысиной глиомы C6 во внутреннюю область бедра в концентрации 10×10^6 подкожно. В другое бедро проводилась инъекция дексаметазона в дозировке 0,001 мл (4,0 мг/мл) на 1 грамм массы тела животного. Инъекцию дексаметазона выполняли ежедневно в течение 7 дней после перевивки, а с 8 дня – с кратностью через сутки в течение 14 дней.

Первая серия эксперимента включала животных первой, второй, третьей, четвертой групп животных, у которых забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно для получения результатов в «чистой» опухоли крысиной глиомы C6 *in situ*. Материал (опухоль, печень, легкие, головной мозг) использовали для макроскопического, гистологического исследования и иммуногистохимического анализа экспрессии основных глиомных маркеров: glial fibrillary acidic protein (GFAP), S 100, а также оценки маркера пролиферативной активности Ki-67 [11].

Ко второй серии эксперимента относились животные пятой, шестой, седьмой и восьмой групп, исследование материала которых проводилось с целью оценки влияния аскарид на изменение экспрессии иммуногистохимических

маркёров GFAP, S 100, Ki 67 в тканях крысиной глиомы C6 in situ. Заражение животных второй серии проводилось перорально в дозе 40 яиц *A. suum* на 1 грамм массы тела животного на 7-й день после введения опухолевых клеток C6. Таким образом, 7-й день после заражения соответствовал 14-му дню развития опухоли, 14-й день после инвазии – 21-му дню развития опухоли, 21-й после заражения – 28-му дню развития глиомы, 28-й – 35-му дню развития опухоли.

Инвазионные яйца аскарид получали по методике В.Я. Бекиша [12].

Материал, полученный в двух сериях эксперимента, фиксировали в течение 24 часов в забуференном формалине, после чего осуществляли заливку материала в парафин [11, 13]. Затем готовили гистологические препараты для обзорного изучения, которые окрашивали гематоксилин-эозином и заключали срезы в полистирол [11, 13].

Серийные парафиновые срезы для оценки ИГХ-реакции готовили на стеклах, обработанных поли-L-лизин, толщиной 5–7 мкм с помощью микротомы Leica RM 2125 RT (Германия). Депарафинирование и обезживание осуществляли ксилолом и этанолом. Предобработку срезов для демаскировки антигенов осуществляли демаскировочным буфером (Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company). Иммуногистохимическую реакцию в готовом материале к рецепторам GFAP (E-AB-10345), S100 (E-AB-32841), Ki-67 (E-AB-22027) проводили в соответствии с инструкциями фирмы-производителя и системы визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System (with DAB Solution, Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай, E-IR-R213).

Результат ИГХ-окрашивания оценивали с применением светового микроскопа Leica DM 2500 в 1000 клетках каждого среза. Для всех маркеров учитывали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма и/или мембрана), интенсивность окрашивания (в области с максимальной экспрессией) и процент окрашенных клеток [11]. Результат считали отрицательным при отсутствии цитоплазматического окрашивания или при окрашивании менее 10% клеток; опухоль оценивали в 1 балл (1+) при окрашивании цитоплазмы от 10 до 25% клеток; в 2 балла (2+) – при окрашивании цитоплазмы от 26 до 50% клеток; в 3 балла (3+) – при окрашивании цитоплазмы более чем у 50% клеток (GFAP, S 100).

Пролиферативную активность опухоли (Ki-67) оценивали как процент положительных ядер в клетках опухоли. Результат считали отрицательным, если в ткани отсутствует ядерная экспрессия с антителами или количество окрашенных ядер менее 10%; положительной – при окраске более 10% опухолевых клеток, оцениваемых в области максимальной экспрессии маркера; опухолью с высокой пролиферативной активностью считали при экспрессии Ki-67 в более чем 40% клеток; низкая пролиферативная активность была характерна при экспрессии Ki-67 в менее 40% клеток [11].

Immune reactivity (IRS) рассчитывали при суммировании баллов доли окрашенных клеток и интенсивности их окраски. Опухоль считали позитивной при суммарном балле более или равном трем [11].

Различия между группами оценивали по критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты

Оценку результатов первой серии эксперимента (забор опухоли на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни) показала, что новообразования расположены в правой паховой области. Они имели округлую, бугристую форму, размер от 3 до 5 см³, плотную, упругую консистенцию, розово-красный цвет, хорошо видимые сосуды, легко отделяемые от окружающей ткани. При вскрытии опухоли имели несколько полостей, заполненных прозрачной красновато-желтой жидкостью; поверхность разреза – влажная, блестящая, шероховатая с полнокровными сосудами.

Гистологически опухолевый материал (14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни забора) характеризовался следующим образом: по краю гистосреза волокна ткани представлены в виде отдельных фрагментов, которые сдавлены в результате пролиферации опухолевых клеток, формирующих комплексы с очагами некроза в глубине. Опухолевые клетки располагались вокруг некротических очагов в виде частоты. Наблюдалась высокая степень васкуляризации опухолевых очагов; отдельные сосуды были сужены из-за внутрисосудистой пролиферации эндотелиальных клеток. Опухоль характеризовалась полиморфизмом, состояла из мелких клеток с гиперхроматическими

ядрами и частыми митозами. Гистологическое заключение: глиома.

Макроскопический и гистологический анализ печени, легких, головного мозга, забранных на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития глиомы крыс С6 in situ первой серии эксперимента, изменений не выявил.

Иммуногистохимические исследования проводили только в опухолевых образцах, так как морфологических и гистологических изменений в печени, легких, головном мозге животных первой серии эксперимента не обнаружено.

При оценке результатов тканей глиом, полученных на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й развития опухоли от самок крыс линии Wistar первой серии опытов, выявлено следующее: экспрессия GFAP к 14-му дню составила 1+ (12%; 95% ДИ : 108,96-144,63; IRS=4); к 21-му дню – 1+ (17%; 95% ДИ : 137,04-206,15; IRS=4); к 28-му дню – 1+ (12%; 95% ДИ : 112,81-134,58; IRS=4); на 35-й день – 1+ (10%; 95% ДИ : 100,48-114,71; IRS=4).

Экспрессия S 100 в этих же образцах к 14-му дню находилась на уровне 1+ (15%; 95 % ДИ : 128,57-173,22; IRS=4); к 21-му дню – 1+ (17%; 95% ДИ : 153,51-191,51; IRS=4); к 28-му дню – 1+ (13%; 95% ДИ : 119,8-142,96; IRS=4); на 35-й день – 1+ (10%; 95% ДИ : 100,13-106,46; IRS=4).

Пролиферативная активность опухоли (Ki-67) была оценена следующим образом: 14-й день развития – 35% (95% ДИ : 321,66-391,33); к 21-му дню – 36% (95% ДИ : 332,76-389,23); к 28-му дню – 15% (95% ДИ : 142,28-155,71); на 35-й день – 10% (95% ДИ : 100,45-104,14).

Анализ данных самок второй серии после оценки материала на всех сроках развития инвазии показал, что гистологически глиома не отличалась от опухоли, полученной в первой серии опытов.

Гистологический анализ легких показал неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием венозно-капиллярного полнокровия, наличие эритроцитов. Межальвеолярные перегородки были утолщены в результате клеточной инфильтрации. Стенки ряда сосудов были утолщены, разрыхлены, разволокнены за счёт отёка, варьирующего от слабого до выраженного. Вокруг отдельных сосудов обнаружены слабо выраженные периваскулярные полиморфноклеточные инфильтраты. Воздушность лёгочной ткани на всей площади срезов была снижена: на фоне слабо выраженного альвеолярного отёка более 1/3 просветов альвеол с наличием небольших скоплений слушенных альвеоцитов, немногочис-

ленных лимфоцитов. Представлены небольшие бронхи со слабо выраженными отёком и умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, отдельные бронхи резко сужены из-за перибронхиальной инфильтрации полиморфными клетками. Просветы бронхов содержат слушенный эпителий в виде отдельных клеток.

При анализе гистосрезов печени выявлено, что в срезах печени кровенаполнение синусоидных капилляров варьирует от слабого и слабоумеренного кровенаполнения их до очагового полнокровия, расширение пространства Диссе. Очаговое полнокровие центральных вен (эритроцитозы, слажд-феномен). Балочно-радиальное строение долек начинает стираться на фоне умеренно выраженной крупнокапельной жировой дистрофии в центре долек, остальные гепатоциты в состоянии выраженной зернистой и гидропической дистрофий. Портальные тракты обычных размеров, в строме наблюдалась слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация и слабо выраженный склероз, обнаружены единичные мелкие лимфоцитарные инфильтраты. Капсула печени не изменена. Наблюдался отек и умеренно выраженные крупнокапельная, зернистая и гидропическая дистрофии гепатоцитов, слабая картина персистирующего гепатита.

Анализ гистологических срезов головного мозга патологических изменений не выявил.

Так как в образцах органов (печень, легкие, головной мозг) не было обнаружено соответствующего материала для проведения иммуногистохимических исследований, определение ИГХ-маркеров и индекса пролиферативной активности проводили в опухоли и сравнивали с первой группой первой серии эксперимента.

Экспрессия GFAP в биоптатах опухолевой ткани к 7-му дню развития инвазии составила 2+ (26%; 95% ДИ : 229,73-296,46; IRS=6); к 14-му дню – 1+ (18%; 95% ДИ : 154,18-207,44; IRS=4); к 21-му дню – 1+ (16%; 95% ДИ : 137,41-181,18; IRS=4); на 28-й день – 1+ (11%; 95% ДИ : 102,86-112,73; IRS=4).

Экспрессия S 100 в этих же образцах к 7-му дню после заражения A. suum находилась на уровне 2+ (38%; 95% ДИ : 334,06-425,13; IRS=6); к 14-му дню – 2+ (35%; 95% ДИ : 292,92-414,30; IRS=4); к 21-му дню – 1+ (15%; 95% ДИ : 130,93-165,66; IRS=4); на 28-й день – 1+ (11%; 95% ДИ : 109,65-118,34; IRS=4).

Пролиферативная активность опухоли (Ki-67) на 7-й день развития инвазии составила 80%

(95% ДИ : 735,67-860,72); к 14-му дню – 80% (95% ДИ : 719,60-867,79); к 21-му дню – 14% (95% ДИ : 136,65-148,34); на 28-й день – 10% (95% ДИ : 100,84-116,35).

Обсуждение

В литературе встречаются публикации, посвященные исследованию взаимосвязи гельминтозов и злокачественных новообразований [14, 15]. В основном речь идет об описторхозной и шистосомозных инвазиях [17-19]. Данных о влиянии аскаридоза на возникновение и течение онкологических заболеваний в литературе практически не встречается. Однако имеются многочисленные сведения о влиянии аскарид на организм млекопитающих на молекулярно-генетическом уровне (мутагенное, цитотоксическое, генотоксическое и эмбриотоксическое действие), что позволяет предположить связь этого гельминтоза с развитием заболеваний, в основе развития которых лежат эти механизмы [21-24]. Новые методы, внедренные в последние годы в практику научных исследований, позволяют раскрыть более тонкие звенья патогенеза различных заболеваний и их взаимосвязей. Впервые на разработанной нами экспериментальной модели опухоли крысиной глиомы C6 *in situ* было показано, что инвазия A. suum 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию GFAP в биоптатах опухолевой ткани крысиной глиомы C6 *in situ* к 7-му дню развития инвазии в 2,16 раза; экспрессию S 100 к 7-му дню развития инвазии в 2,53 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,05 раза; индекс пролиферативной активности Ki 67 к 7-му дню развития инвазии в 2,28 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,22 раза.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что инвазия аскаридами в дозе 40 яиц на 1 грамм массы животного повышает экспрессию GFAP (glial fibrillary acidic protein), S 100, а также маркера пролиферативной активности Ki-67) в тканях крысиной глиомы C6 *in situ* в период высокой биологической активности паразита.

Литература

1. Долбин, Д. А. Распространенность аскаридоза у человека, возрастная и демографическая динамика / Д. А. Долбин, М. Х. Лутфуллин // Учен. зап. Казан. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н. Э. Баумана. – 2015. – Т. 222, № 2. – С. 83-85.
2. Тойгомбаева, В. С. Кишечные паразитарные заболевания населения Республики Кыргызстан / В. С. Тойгомбаева // Мед. паразитология. – 2009. – № 2. – С. 31-33.
3. Малютина, Т. А. Взаимоотношения в системе паразит – хозяин: биохимические и физиологические аспекты адаптации (ретроспективный обзор) / Т. А. Малютина // Рос. паразитол. журн. – 2008. – № 1. – С. 24-40.
4. Hopkin, J. Immune and genetic aspects of asthma allergy and parasitic worm infections evolutionary links / J. Hopkin // Parasite Immunol. – 2009 May. – Vol. 31, N 5. – P. 267-273.
5. Helminths: an unrecognised disease burden prevalent among migrants in the gastroenterology clinic / P. J. Smith [et al.] // Frontline Gastroenterol. – 2011 Apr. – Vol. 2, N 2. – P. 124-129.
6. Неспецифические проявления гельминтозов у детей / И. Б. Ершова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2015. – № 8. – С. 45-50.
7. Лобода, В. Ф. Роль санитарно-гигиенического воспитания в развитии хронической патологии пищеварительной системы у детей / В. Ф. Лобода, К. Т. Глушко // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2013. – № 3. – С. 43-45.
8. Ермоленко, А. Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза [Электронный ресурс] / А. Е. Ермоленко // Мат. морфология. Электрон. мат. и медико-биол. журн. – 2012. – Т. 11, вып. 2. – Режим доступа: <http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-34.html/ermolenko/ermolenko.htm>. – Дата доступа: 19.08.2019.
9. Аничков, Н. М. Учение об апоптозе на современном этапе / Н. М. Аничков // Уч. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 1999. – Вып. 4. – С. 31-40.
10. Butel, J. S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease / J. S. Butel // Carcinogenesis. – 2000 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 405-426.
11. Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза : инструкция по применению № 160-1110 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.02.2011 г. / Э. А. Надыров [и др.]. – Гомель, 2011. – 24 с.
12. Бекиш, В. Я. Методика получения инвазионных яиц аскарид / В. Я. Бекиш // Пятый Республиканский съезд специалистов лабораторной диагностики Беларуси : материалы съезда. – Минск, 1997. – С. 140-141.
13. Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 480 с.
14. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer / J. Honeycutt [et al.] // Trends Parasitol. – 2014 Jul. – Vol. 30, N 7. – P. 324-332.
15. Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. Aben, L. A. Kiemeny // World. J. Urol. – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289-293.
16. Salem, H. K. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade / H. K. Salem, S. Mahfouz // Urology. – 2012 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 379-383.
17. Shokeir, A. A. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment / A. A. Shokeir // BJU Int. – 2004 Jan. – Vol. 93, N 2. – P. 216-220.
18. Višnjar, T. Hyperplasia as a mechanism for rapid resealing urothelial injuries and maintaining high transepithelial

resistance / T. Višnar, P. Kocbek, M. E. Kreft // *Histochem. Cell Biol.* – 2012 Feb. – Vol. 137, N 2. – P. 177–186.

19. Buisson, Y. Control of *Opisthorchis viverrini* infection for cholangiocarcinoma prevention / Y. Buisson // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 2017 Feb. – Vol. 110, N 1. – P. 61–67.
20. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini* / J. M. Smout [et al.] // *Mol. Biosyst.* – 2011 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1367–1375.
21. Бекиш, О.-Я. Л. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (*Ascaris suum*) / О.-Я. Л. Бекиш, Вл. Я. Бекиш // *Вестн. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2000. – № 2. – С. 109–113.

References

1. Dolbin DA, Lutfullin MKh. The prevalence of ascaridosis in humans, age and demographic dynamics. *Uchen Zap Kazan Gos Akad Veterinar Meditsiny im NE Bauman.* 2015;222(2):83-5. (In Russ.)
2. Toygombaeva VS. Intestinal parasitic diseases of the population of the Republic of Kyrgyzstan. *Med Parazitologii.* 2009;(2):31-3. (In Russ.)
3. Malyutina TA. Relationships in the parasite-host system: biochemical and physiological aspects of adaptation (retrospective review). *Ros Parazit Zhurn.* 2008;(1):24-40. (In Russ.)
4. Hopkin J. Immune and genetic aspects of asthma allergy and parasitic worm infections evolutionary links. *Parasite Immunol.* 2009 May;31(5):267-73. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01104.x
5. Smith PJ, Theis B, McCartney S, Brown M. Helminths: an unrecognised disease burden prevalent among migrants in the gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterol.* 2011 Apr; 2(2):124-9. doi: 10.1136/fg.2010.003392
6. Ershova IB, Mochalova AA, Lokmatova IA, Manashova MG, Petrenko OV. Nonspecific manifestations of helminthiasis in children. *Zdorov'e Rebenka.* 2015;(8):45-50. (In Russ.)
7. Loboda VF, Glushko KT. The role of sanitary-hygienic education in the development of chronic digestive system pathology in children. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta.* 2013;(3):43-5. (In Russ.)
8. Ermolenko AE. Etiological classification of tumors and carcinogenesis mechanisms [Elektronnyi resurs]. *Mat Morfologii Elektron Mat Mediko-biol Zhurn.* 2012;11(vyp 2). Rezhim dostupa: <http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. Data dostupa: 19.08.2019. (In Russ.)
9. Anichkov NM. The doctrine of apoptosis at the present stage. *Uch Zap SPbGMU im akad IP Pavlova.* 1999;(vyp 4):31-40. (In Russ.)
10. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis.* 2000 Mar;21(3):405-26.
11. Nadyrov EA, Rogov YuI, Dubrovskiy ACh, Voropaev EV, Achinovich SL, Krylov AYu, i dr. Immunohistochemical methods for the study of neoplasms of various origins: instruktsiia po primeneniiu № 160-1110: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 11.02.2011 g. Gomel', RB; 2011. 24 p. (In Russ.)
22. Зорина, В. В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В. В. Зорина, О.-Я. Л. Бекиш // *Вестн. ВГМУ.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120–127.
23. Стибель, В. В. Влияние прижизненных выделений нематод на геном белых крыс / В. В. Стибель, Н. Н. Данко, О. А. Сварчевский // *Теория и практика паразитар. болезней животных.* – 2010. – № 11. – С. 463–466.
24. Blaszkowska, J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris homogenate* during early organogenesis / J. Blaszkowska // *Wiad. Parazytol.* – 2000. – Vol. 46, N 3. – P. 369–378.
12. Bekish VYa. Method for producing invasive *Ascaris* eggs. V: *Piatyi Respublikanskii s"ezd spetsialistov laboratornoi diagnostiki Belarusi: materialy s"ezda.* Minsk, RB; 1997. P. 140-1. (In Russ.)
13. Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. Histological and microscopic technique: *rukovodstvo.* Smolensk, RF: SAU; 2000. 480 p. (In Russ.)
14. Honeycutt J, Hammam O, Fu CL, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends Parasitol.* 2014 Jul;30(7):324-32. doi: 10.1016/j.pt.2014.05.004
15. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3
16. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology.* 2012 Feb;79(2):379-83. doi: 10.1016/j.urol.2011.08.072
17. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int.* 2004 Jan;93(2):216-20.
18. Višnar T, Kocbek P, Kreft ME. Hyperplasia as a mechanism for rapid resealing urothelial injuries and maintaining high transepithelial resistance. *Histochem Cell Biol.* 2012 Feb;137(2):177-86. doi: 10.1007/s00418-011-0893-0
19. Buisson Y. Control of *Opisthorchis viverrini* infection for cholangiocarcinoma prevention. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017 Feb;110(1):61-67. doi: 10.1007/s13149-017-0544-8
20. Smout MJ, Sripa B, Laha T, Mulvenna J, Gasser RB, Young ND, et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Mol Biosyst.* 2011 May;7(5):1367-75. doi: 10.1039/c0mb00295j
21. Bekish O-YaL, Bekish VIYa. Mutagenic effect of metabolites of migratory *Ascaris* larvae (*Ascaris suum*). *Vestsi Nats Akad Navuk Belarusi Ser Biial Navuk.* 2000;(2):109-13. (In Russ.)
22. Zorina VV, Bekish O-YaL. The effect of migratory *Ascaris* larvae on the host genome during pregnancy. *Vestn VGMU.* 2009;8(2):120-7. (In Russ.)
23. Stibel' VV, Danko NN, Svarchevskiy OA. The effect of intravital secretions of nematodes on the genome of white rats. *Teoriia Praktika Parazitar Bolezni Zhivotnykh.* 2010;(11):463-6. (In Russ.)
24. Blaszkowsk, J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis. *Wiad Parazytol.* 2000;46(3):369-78.

Поступила 28.05.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.

Submitted 28.05.2019

Accepted 25.07.2019

Сведения об авторах:

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pabiarzhyn V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Побяржин Вячеслав Войтехович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Vyacheslav V. Pobyarzhin.