

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОМЫ C6 В СОЧЕТАНИИ С ТРИХИНЕЛЛЕЗОМ

ПОБЯРЖИН В.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 99-104.

## CHANGES OF GENE EXPRESSION INDICES IN RAT TISSUES DURING REPRODUCTION OF EXPERIMENTAL C6 GLIOMA IN COMBINATION WITH TRICHINOSIS

PABIARZHYN V.V.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(6):99-104.

---

### Резюме.

Цель – изучить изменение показателей экспрессии генов в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы C6 в сочетании с трихинеллезом.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 90 самках крыс линии Wistar массой 180-200 г. У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй групп («глиома в сочетании с трихинеллезом», заражение в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 грамм массы тела животного) моделировали опухоль глиомы C6 in situ.

У животных первой группы эксперимента забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно (опухоль, печень, легкие, головной мозг), а у самок второй группы на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли).

Животные третьей группы были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β* с помощью амплификатора Real-Time Bio-Rad. Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Результаты. Заражение животных в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 г массы тела животного приводит к увеличению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* и *TP53* в тканях легких, печени, головного мозга по сравнению с данными групп «контроль с опухолью» и здоровыми животными.

**Ключевые слова:** крыса, глиома, трихинеллы, экспрессия, гены.

### Abstract.

Objectives. To study changes of gene expression indices in rat tissues during reproduction of experimental C6 glioma in combination with trichinosis.

Material and methods. The experiment was conducted on 90 female Wistar rats weighing 180-200 g. In female rats of the first («control with tumor») and the second groups («glioma combined with trichinosis», the infection at a dose of 10 *Trichinella spiralis* larvae per 1 gram of the animal body weight ) C6 glioma tumor was simulated in situ.

In animals of the first group of the experiment, material was taken on the 14th, the 21st, the 28th, the 35th days of tumor development, respectively (tumor, the liver, the lungs, the brain), and in females of the second group – on the 7th (the 14th day of tumor development), the 14th (the 21st day of tumor development), the 21st (the 28th day of tumor development), the 28th day after infection (the 35th day of tumor development).

The animals of the third group were healthy (10 head of rats). Tissue biopsies were taken in them once (the liver, the lungs, the brain).

The comparative expression of the studied genes was carried out after normalization of each of the samples to the level of the control genes *GAPDH* and *ACTIN-β* with the help of the Real-Time Bio-Rad amplifier. The expression analysis was performed using qbase + and CFX Maestro software.

Results. The infection of animals at a dose of 10 *Trichinella spiralis* larvae per 1 g of the animal body weight leads to an increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* and *TP53* in the tissues of the lungs, the liver, and the brain compared with the data of the groups «control with tumor» and healthy animals.

Key words: rat, glioma, *Trichinella*, expression, genes.

Трихинеллез – это паразитарная инвазия, которая может поражать людей и животных. Этот паразитоз встречается повсеместно. С медико-социальной точки зрения для человека это заболевание опасно потерей трудоспособности и летальным исходом [1-3].

В процессе паразитирования трихинеллы выделяют метаболиты, которые являются чужеродными для организма хозяина. Метаболиты могут оказывать негативное воздействие на различных уровнях организации организма. Не исключением является молекулярно-генетический и клеточный. За счет нарушения различных процессов может произойти запуск или прогрессия канцерогенных процессов [1-3].

Цель – изучить изменение показателей экспрессии генов в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6 в сочетании с трихинеллезом.

## Материал и методы

Эксперимент проводили на 90 самках крыс линии Wistar массой 180-200 г. 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 ме-

дицинский университет», и мерах по реализации требований биомедицинской этики», 2010.

Экспериментальных животных разделяли на 3 группы. У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй групп («глиома в сочетании с трихинеллезом», заражение в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 грамм массы тела животного) моделировали опухоль глиомы С6 in situ [4].

У крыс первой группы эксперимента забирал материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно (опухоль, печень, легкие, головной мозг), а у самок второй группы на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли).

Животные третьей группы были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

В материале изучали экспрессию генов. Для выделения РНК полученные образцы тканей подвергались гомогенизации ультразвуковым дезинтегратором «SONOPULS HD 2070.2» (BANDELIN, Германия) в условиях ингибирования ДНКаз и РНКаз. Непосредственно выделение РНК из полученного материала осуществляли колоночным методом с применением комплекта ReliaPrep RNA Cell Miniprep System (Promega Corporation, USA). Качество выделенной РНК проверялось спектрофотометрически. Обратная транскрипция выполнялась с использованием M-MuLV RT (New England BioLabs Inc, USA). Праймеры, специфичные генам, были подготовлены с помощью Primer3 и базы NCBI Nucleotide. Амплификация проводилась на термоциклере Real-Time PCR Detection System CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием ПЦР-смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, РФ). Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β*. Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Статистическое сравнение данных, полученных у второй группы, проводили с данными, полученными у первой группы («контроль с опухолью») и у третьей группы (здоровые животные).

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 12.

## Результаты

В материале первой группы («контроль с опухолью», опухоль, печень, легкие, головной мозг), забранном на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки после введения опухолевой культуры С6, нами были зафиксированы следующие показатели: экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в ткани глиомы (опухоль): на 14-е сутки составила 0,48 относительных единиц (95% ДИ: 0,35-0,66), на 21-е сутки – 0,45 (95% ДИ: 0,33-0,62), к 28-м суткам – 0,45 (95% ДИ: 0,34-0,60), а 35-м суткам – 0,35 (95% ДИ: 0,23-0,54) относительных единиц.

Экспрессия *GLI* в опухолевой ткани к 14-м суткам зафиксирована на уровне 0,47 относительных единиц (95% ДИ: 0,36-0,63), к 21-м суткам – 0,54 (95% ДИ: 0,42-0,70), к 28-м – 0,40 (95% ДИ: 0,23-0,69), к 35-м – 0,26 (95% ДИ: 0,19-0,36) относительных единиц.

Показатель экспрессии *VEGF* в тканях глиомы (опухоль) на 14-е сутки составил 0,032 относительных единицы (95% ДИ: 0,0057-0,18), на 21-е сутки – 0,039 (95% ДИ: 0,0037-0,40), к 28-м суткам – 0,10 (95% ДИ: 0,015-0,72) и к 35-м суткам 0,038 (95% ДИ: 0,0057-0,26).

В тканях лёгких, печени, головного мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* обнаружено не было.

При анализе экспрессии гена-супрессора *TP53* выявлено, что в тканях опухоли на 14-е сутки она фиксировалась на уровне 0,34 относительных единицы (95% ДИ: 0,24-0,47), на 21-е – 0,26 (95% ДИ: 0,19-0,35), 28-е – 0,38 (95% ДИ: 0,32-0,46), а на 35-е – 0,27 относительных единиц (95% ДИ: 0,20-0,38).

В свою очередь, уровень экспрессии *TP53* в лёгких составил к 14-м суткам 0,19 относительных единиц (95% ДИ: 0,13-0,30), к 21-м – 0,11 (95% ДИ: 0,045-0,26), к 28-м – 0,13 (95% ДИ: 0,051-0,34), к 35-м – 0,10 (95% ДИ: 0,037-0,27) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия *TP53* к 14-м

суткам находилась на уровне 0,16 (95% ДИ: 0,12-0,22), к 21-м – 0,18 (95% ДИ: 0,11-0,28), к 28-м – 0,18 (95% ДИ: 0,098-0,34), к 35-м – 0,22 (95% ДИ: 0,15-0,31) относительных единиц.

В биоптатах головного мозга экспрессия *TP53* на 14-е сутки составила 0,16 (95% ДИ: 0,12-0,21), на 21-е – 0,18 (95% ДИ: 0,12-0,25), 28-е сутки – 0,20 (95% ДИ: 0,12-0,33), на 35-е сутки – 0,21 (95% ДИ: 0,13-0,34) относительных единиц.

В группе контрольных здоровых (группа №3) животных в тканях лёгких, печени, головного мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* не обнаружено. Экспрессия *TP53* в лёгких составила 0,026 (95% ДИ: 0,016-0,043), в печени – 0,023 (95% ДИ: 0,013-0,040), в головном мозге – 0,023 (95% ДИ: 0,013-0,040) относительных единиц.

Экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани животных, инвазированных в дозе 10 личинок *T. spiralis* на 1 грамм массы тела животного, на 7-е сутки составила 0,72 относительных единицы (95% ДИ: 0,56-0,91), на 14-е сутки – 0,70 (95% ДИ: 0,60-0,81), на 21-е – 0,68 (95% ДИ: 0,58-0,80), на 28-е – 0,66 (95% ДИ: 0,55-0,78) относительных единиц. Полученные результаты достоверно превышали экспрессию в ткани глиомы самок крыс первой группы эксперимента на всех сроках наблюдения ( $p = 0,019-0,049$ ).

Уровень *BIRC5* в тканях легких имел следующие значения: к 7-м суткам – 0,036 (95% ДИ: 0,019-0,066), к 14-м суткам – 0,036 (95% ДИ: 0,024-0,052); к 21-м суткам – 0,037 (95% ДИ: 0,024-0,057), к 28-м суткам – 0,74 (95% ДИ: 0,64-0,84) относительных единиц. Наблюдался рост экспрессии исследуемого гена по отношению к данным первой и третьей групп с максимальной выраженностью к 28-м суткам после заражения ( $p = 0,0001-0,0003$ ) относительных единиц.

В биоптатах печени экспериментальных самок второй группы экспрессия сурвивина составила 0,036 относительных единиц (95% ДИ: 0,019-0,066) к 7-м суткам после заражения, к 14-м суткам – 0,038 (95% ДИ: 0,024-0,059), 21-м – 0,030 (95% ДИ: 0,016-0,055), к 28-м суткам – 0,028 (95% ДИ: 0,015-0,053) относительных единиц. Отмечен рост показателя при сравнении с данными неинвазированных животных с глиомой (первая группа) и здоровыми (третья группа,  $p = 0,0001-0,0003$ ).

Уровень экспрессии исследуемого гена *BIRC5* в головном мозге животных зафиксирован на уровне 0,017 относительных единиц (95%

ДИ: 0,0066-0,044) на 7-е сутки после заражения, на 14-сутки – 0,027 (95% ДИ: 0,016-0,045), 21-е сутки – 0,027 (95% ДИ: 0,015-0,048), 28-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,0074-0,036). Данные достоверно отличались от результатов первой и третьей группы в сторону повышения ( $p=0,0001-0,0003$ ).

Экспрессия *GLI* в ткани опухоли второй группы составила 0,73 относительных единиц (95% ДИ: 0,52-0,77) к 7- суткам после заражения, к 14-м – 0,83 (95% ДИ: 0,62-0,86), на 21-е сутки – 0,77 (95% ДИ: 0,56-0,81), на 28-е сутки – 0,61 (95% ДИ: 0,54-0,68). Сравнение с первой группой эксперимента показало достоверное отличие в сторону увеличения на всех сроках развития паразита ( $p=0,0002-0,013$ ).

При заражении животных в дозе 10 личинок трихинелл на 1 г массы тела в тканях легких уровень *GLI* составил 0,037 относительных единиц (95% ДИ: 0,028-0,047) к 7-м суткам, к 14-м суткам – 0,037 (95% ДИ: 0,028-0,047), к 21-м суткам – 0,035 (95% ДИ: 0,026-0,046), к 28-м – 0,77 (95% ДИ: 0,66-0,88) относительных единиц.

Уровень экспрессии *GLI* в печени животных находился к 7-м суткам после инвазии на уровне 0,032 (95% ДИ: 0,022-0,047) относительных единиц, к 14-м – 0,033 (95% ДИ: 0,022-0,047), к 21-м – 0,034 (95% ДИ: 0,022-0,047), к 28-м – 0,027 (95% ДИ: 0,018-0,041) относительных единиц.

В тканях головного мозга выраженность экспрессии *GLI* составила к 7-м суткам после инвазии трихинеллами 0,021 относительных единиц (95% ДИ: 0,011-0,038), на 14-е сутки – 0,022 (95% ДИ: 0,011-0,038), на 21-е сутки – 0,024 (95% ДИ: 0,011-0,039), а на 28-е сутки – 0,017 (95% ДИ: 0,0094-0,031) относительных единиц.

Анализ статистической значимости различий экспрессии *GLI* в легких, печени, головном мозге показал достоверный рост изучаемого показателя по сравнению с группами №1 и №3 ( $p=0,0001-0,021$ ).

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани экспериментальной глиомы в второй группы к 7-м суткам после заражения животных трихинеллами составила 0,46 (95% ДИ: 0,34-0,62) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,63 (95% ДИ: 0,38-0,74), к 21-м суткам – 0,73 (95% ДИ: 0,51-0,79), на 28-сутки – 0,61 (95% ДИ: 0,53-0,70) относительных единиц.

В биоптатах легких экспрессия исследуемого протоонкогена *VEGF* составила 0,036 (95% ДИ: 0,024-0,052) относительных единиц на 7-е

сутки исследования, на 14-е сутки – 0,037 (95% ДИ: 0,024-0,057), на 21-е сутки 0,038 (95% ДИ: 0,019-0,066), на 28-е сутки – 0,71 (95% ДИ: 0,62-0,83) относительных единиц.

Уровень *VEGF* в тканях печени животных, зараженных в дозе 10 личинок трихинелл, зафиксирован на следующем уровне: к 7-м суткам – 0,038 (95% ДИ: 0,024-0,059), к 14-м – 0,030 (95% ДИ: 0,016-0,055), к 21-м – 0,036 (95% ДИ: 0,019-0,066), к 28-м суткам – 0,032 (95% ДИ: 0,016-0,062) относительных единиц.

Экспрессия *VEGF* в головном мозге самок крыс второй группы к 7-м и 14-м суткам после инвазии составила 0,027 (95% ДИ: 0,016-0,045; 95% ДИ: 0,015-0,048) относительных единиц, к 21-м суткам – 0,017 (95% ДИ: 0,0066-0,044), к 28-м – 0,028 (95% ДИ: 0,015-0,051) относительных единиц.

Статистический анализ показал, что экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани, тканях легких, печени и головного мозга достоверно превышает данные групп №1 (незараженные животные с глиомой) и №3 на всех сроках развития паразита ( $p=0,0001-0,0003$ ).

Экспрессия *TP53* в тканях глиомы крыс второй группы составила: 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) относительных единиц на 7-е сутки после заражения, 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) относительных единиц на 14-е, 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) – на 21-е и 0,61 (95% ДИ: 0,54-0,70) относительных единиц на 28-е сутки.

В легких уровень экспрессии *TP53* находился на уровне 0,46 (95% ДИ: 0,39-0,55) относительных единиц на 7-е, 14-е, 21-е сутки после инвазии трихинеллами, а на 28-е – 0,62 (95% ДИ: 0,54-0,73) относительных единиц.

Уровень экспрессии *TP53* в печени зафиксирован на 7-е, 14-е, 21-е сутки в количестве 0,38 (95% ДИ: 0,31-0,47) относительных единиц, а на 28-е сутки – 0,36 (95% ДИ: 0,28-0,47) относительных единиц.

В головном мозге самок крыс изучаемый показатель выраженности экспрессии к 7-м, 14-м, 21-м суткам находился на уровне 0,43 (95% ДИ: 0,41-0,46) относительных единиц, а к 28-м суткам – 0,45 (95% ДИ: 0,39-0,52) относительных единиц. Показано, что экспрессия *TP53* в опухоли, легких, печени и головном мозге достоверно возросли по сравнению с результатами групп сравнения №1 и №3 ( $p=0,0002-0,0041$ ).

## Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что заражение животных в дозе 10 личинок *T. spiralis* на 1 г массы тела животного приводит к достоверному росту экспрессии сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани животных от 0,66 до 0,72 относительных единиц; в тканях легких – от 0,036 до 0,74 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,028 до 0,038 относительных единиц; в головном мозге животных – от 0,017 до 0,027 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *GLI* в ткани опухоли увеличивается от 0,61 до 0,83 относительных единиц; в тканях легких – от 0,035 до 0,77 относительных единиц; в печени животных – от 0,027 до 0,034 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,017 до 0,024 относительных единиц и достоверно отличается от показателей крыс «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани экспериментальной глиомы возрастает от 0,46 до 0,73 относительных единиц; в биоптатах легких – от 0,036 до 0,71 относительных единиц; в тканях печени – от 0,030 до 0,038 относительных единиц; в головном мозге – от 0,017 до 0,027 относительных единиц. Выявлен рост экспрессии по сравнению с самками «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *TP53* в тканях глиомы увеличивается от 0,55 до 0,61 относительных единиц; в легких – от 0,46 до 0,62 относительных единиц; в печени – от 0,36 до 0,38 относительных единиц; в головном мозге – от 0,43 до 0,45 относительных единиц. Отмечается достоверный рост показателя при сравнении с данными «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

## Заключение

Воздействие гельминтов на процесс blastomagenesis на данный момент изучено слабо. Изредка встречаются публикации, которые содержат информацию о негативном влиянии описторхозной или шистосомозной инвазий [5-9]. Что касается трихинелл, то описание их влияния на течение онкологических заболеваний не встречается. Представленные исследования проведены впервые. Таким образом, показано, что инвазия трихинеллами в дозе 10 личинок на 1 грамм массы тела животного приводит к повышению экспрессии генов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53*.

## Литература

1. Trichinella spiralis and tumors: cause, coincidence or treatment? / C. Liao [et al.] // Anticancer Agents Med. Chem. – 2018. – Vol. 18, N 8. – P. 1091–1099.
2. Zarlenga, D. Trichinella spiralis: adaptation and parasitism / D. Zarlenga, Z. Wang, M. Mitreva // Vet. Parasitol. – 2016 Nov. – Vol. 231. – P. 8–21.
3. Trichinella spiralis muscle larvae release extracellular vesicles with immunomodulatory properties / M. Kosanović [et al.] // Parasite Immunol. – 2019 Oct. – Vol. 41, N 10. – e12665.
4. Пашинская, Е. С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е. С. Пашинская, В. В. Побяжнин // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
5. 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.
6. Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. H. Aben, L. A. Kiemeny // World. J. Urol. – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289–293.
7. 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.
8. 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.
9. Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrini / M. J. Smout [et al.] // Mol. Biosyst. – 2011 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1367–1375.

Поступила 05.10.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

## References

1. Liao C, Cheng X, Liu M, Wang X, Boireau P. Trichinella spiralis and tumors: cause, coincidence or treatment? Anticancer Agents Med Chem. 2018;18(8):1091-1099. doi: 10.2174/1871520617666171121115847
2. Zarlenga D, Wang Z, Mitreva M. Trichinella spiralis: adaptation and parasitism. Vet Parasitol. 2016 Nov;231:8-21. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.07.003
3. Kosanović M, Cvetković J, Gruden-Movsesijan A, Vasilev S, Milanović S, Ilić N, et al. Trichinella spiralis muscle larvae release extracellular vesicles with immunomodulatory properties. Parasite Immunol. 2019 Oct;41(10):e12665. doi: 10.1111/pim.12665
4. Pashinskaia ES, Pobiarchyn VV. Method for in situ reproduction of experimental rat C6 glioma. Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti. 2019;(2):50-5. (In Russ.)
5. Honeycutt J, Hammam O, Fu C-L, 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
6. Ploeg M, Aben KKH, 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
7. 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
8. 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
9. Smout MJ, Srija B, Laha T, Mulvanna 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

Submitted 05.10.2020

Accepted 11.12.2020

## Сведения об авторах:

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

## Information about authors:

Pobiarchyn V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, 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 с курсом ФПК и ПК. 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 with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Viachaslau V. Pobiarchyn.