

Влияние экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи и процессы перекисного окисления липидов мембран соматических клеток при хроническом описторхозе

Н.М. Федоров¹, А.Г. Рыбка², П.Б. Зотов¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

² Тюменский государственный университет
625003, г. Тюмень, ул. Володарского, 6

Резюме

Эпидемиологически установлено, что в Обь-Иртышском бассейне, гиперэндемичном по распространению гельминта *Opisthorchis felineus*, значительно возрастает частота первичных холангиокарцином по сравнению с другими регионами, где население не инвазировано. В связи с этим хронический описторхоз рассматривают как факультативный предрак печени. Изучение механизмов холангиоканцерогенеза позволит разработать патогенетические подходы к его профилактике. Целью работы является изучение значения микрофлоры гепатобилиарного тракта больных хроническим описторхозом в изменении биохимического состава желчи и исследование ее биологического воздействия на мембрану соматических клеток. **Материал и методы.** Объекты исследования: бактерии; инбредные мыши, инвазированные описторхами; образцы желчи, культуры фибробластов эмбриона человека и спленоцитов инбредных мышей *in vitro*; плазма крови; стандартные первичные и вторичные желчные кислоты. Изучали: виды бактерий, колонизирующих желчные протоки; количественный и качественный состав желчных кислот, а также уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в образцах протоковой желчи; биологическое действие желчи на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран *in vitro*; влияние желчи и продуктов ПОЛ на проницаемость цитомембран; активность антиоксидантных систем организма. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что желчь больных хроническим описторхозом в большинстве случаев (77,0 %) инфицирована различными видами бактерий. В 30,0 % случаев определенные виды кишечных бактерий (*Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*) изменяют биохимический состав протоковой желчи – обнаруживаются деконъюгированные первичные и вторичные желчные кислоты, а также высокий уровень общего количества желчных кислот. Желчь указанного биохимического состава на фоне истощения антиоксидантной системы организма индуцирует активацию процессов ПОЛ цитомембран и значительно повышает их проницаемость для токсичных компонентов желчи. Указанные процессы являются промоторными в холангиоканцерогенезе.

Ключевые слова: описторхоз, холангиоциты, микрофлора, желчные кислоты, перекисное окисление липидов, проницаемость мембран, холангиоканцерогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рыбка А.Г., e-mail: a.g.rybka@utmn.ru

Для цитирования: Федоров Н.М., Рыбка А.Г., Зотов П.Б. Влияние экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи и процессы перекисного окисления липидов мембран соматических клеток при хроническом описторхозе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (5): 68–74. doi: 10.18699/SSMJ20210509

Effect of exogenous microflora of the hepatobiliary system on the biochemical composition of bile and lipid peroxidation processes of somatic cell membranes in chronic opisthorchiasis

N.M. Fedorov¹, A.G. Rybka², P.B. Zotov¹

¹ Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia
625023, Tyumen, Odesskaya str., 54

² Tyumen State University
625003, Tyumen, Volodarsky str., 6

Abstract

It has been epidemiologically established that the rate of primary cholangiocarcinomas increases greatly in the Ob-Irtysh basin which is hyperendemic for helminth *Opisthorchis felinus* in comparison with other regions where the population is not infested. In this connection chronic opisthorchiasis is considered as facultative liver precancer. The study of cholangiocarcinogenesis mechanisms will allow developing pathogenetic approaches to prevention of this tumor. Aim of the study was to investigate the significance of microbiota of the hepatobiliary tract of chronic opisthorchiasis patients in changing of biochemical composition of bile and investigation of its biological influence on somatic cells membrane. **Material and methods.** Objects of research: bacteria; inbred mice infected by opisthorchis; samples of bile, cultures of human embryo fibroblasts and splenocytes of inbred mice *in vitro*; blood plasma; standard primary and secondary bile acids. We studied: species of bacteria colonizing bile ducts; quantitative and qualitative composition of bile acids, and level of diene conjugates and malondialdehyde in duct bile samples; biological activity of bile on processes of lipid peroxidation of cell membranes *in vitro*; influence of bile and lipid peroxidation products on cytomembrane permeability; activity of antioxidant systems of the body. **Results and discussion.** It was found out, that bile of patients with chronic opisthorchiasis in majority of cases (77.0 %) was infected by different species of bacteria. In 30.0 % of cases certain types of intestinal bacteria (*Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*) change biochemical composition of duct bile - deconjugated primary and secondary bile acids and also high level of total bile acids are detected. Bile of the above biochemical composition, against the background of depletion of antioxidant system, induces activation of cell membrane lipid peroxidation processes and significantly increases their permeability to toxic components of bile. These processes are promotor in cholangiocarcinogenesis.

Key words: opisthorchiasis, cholangiocytes, microflora, bile acids, lipid peroxidation, membrane permeability, cholangiocarcinogenesis.

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

Correspondence author: Rybka A.G., e-mail: a.g.rybka@utmn.ru

Citation: Fedorov N.M., Rybka A.G., Zotov P.B. Effect of exogenous microflora of the hepatobiliary system on the biochemical composition of bile and lipid peroxidation processes of somatic cell membranes in chronic opisthorchiasis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (5): 68–74. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210509

Введение

На основании эпидемиологических исследований показано, что в местах наибольшего распространения описторхоза заболеваемость первичным раком печени значительно выше [1]. На территориях, совпадающих с высоким уровнем пораженности населения гельминтом *Opisthorchis felinus*, паразитирующим во внутрипеченочных желчных протоках, в большинстве случаев выявляется одна из разновидностей первичного рака печени – холангиокарцинома. К числу таких регионов относится Обь-Иртышский бассейн, который является самым крупным в мире [2, 3]. Описторхоз широко распространен во многих других регионах России: Томская, Новосибирская, Курганская, Брянская, Архангельская, Московская, Владимирская, Пермская, Свердловская, Челябинская область и др., а также в странах ближнего и дальнего зарубежья. Кроме того, выявлено увеличение заболеваемости раком печени параллельно возрастанию частоты опи-

торхозной инвазии у населения, в связи с чем хронический описторхоз (ХО) рассматривается как факультативный предрак печени [1].

В последнее десятилетие многие авторы уверены в том, что ХО опосредует развитие злокачественного процесса в гепатобилиарной системе [4–13], однако конкретные факторы инициации и промоции последнего не указываются. Установлено, что непосредственное отношение к патогенезу злокачественных опухолей имеет нарушение структурно-функционального состояния мембран соматических клеток, опосредующего дестабилизацию их барьерных функций [14–16]. Одним из основных механизмов нарушения барьерной функции цитомембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ) [16, 17]. Важную роль в развитии патологических процессов играет недостаточность факторов антиоксидантной защиты организма, т.е. дисбаланс в системе «ПОЛ – антиоксиданты» [16]. В качестве маркеров активации процессов ПОЛ цитомембран ис-

пользуются диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА).

Показано значительное усиление процессов ПОЛ в печени животных при моделировании описторхозной инвазии на хомяках, что приводит к деструкции и пролиферации гепатоцитов [18]; у больных описторхозом отмечаются активация процессов ПОЛ клеточных мембран эритроцитов и снижение содержания антиоксидантов в сыворотке крови [19]. Необходимо отметить, что гепатоциты и эритроциты не соприкасаются со средой обитания трематоды *O. felineus*. Следовательно, по данным работам о роли продуктов ПОЛ биологических мембран в патогенезе именно холангиоцеллюлярного рака печени можно судить относительно. Хотя многие исследователи придерживаются мнения о системном характере мембранных нарушений.

В связи с тем что изучить процессы ПОЛ мембран непосредственно холангиоцитов не представляется возможным, целесообразным является исследование уровня продуктов ПОЛ мембран в образцах протоковой желчи больных ХО в зависимости от ее биохимического состава или в супернатантах культур соматических клеток после воздействия желчи больных ХО. Это обуславливает актуальность исследования.

По содержанию основных ингредиентов желчи можно судить о физиологическом состоянии желчевыводящих путей и о патологических процессах гепатобилиарной системы. Определение биохимического состава желчи может служить ценным диагностическим тестом при различных заболеваниях печени. Кроме того, изучению влияния экзогенной микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи при ХО не было уделено должного внимания. В связи с этим исследование биохимических показателей желчи организмов, длительно инвазированных трематодой *O. felineus*, представляет значимый практический интерес для выяснения роли состава желчи в трансформации холангиоцитов.

Целью настоящего исследования является определение значения микрофлоры, сопутствующей описторхозной инвазии, в изменении биохимического состава протоковой желчи и исследование ее биологического воздействия на мембрану соматических клеток.

Материал и методы

Бактериологические исследования по определению микробиоты в желчи больных ХО и групп сравнения выполнены на базе микробиологической лаборатории Роспотребнадзора Тюменской области с использованием стандартных методов. Качественный состав желчных кислот

(ЖК) в желчи определяли с помощью метода тонкослойной хроматографии (на пластинах «Silufol-154», Чехия). Общее количество желчных кислот исследовали методом спектрофотометрии ($\lambda = 347$ нм). Концентрацию ДК и МДА определяли спектрофотометрически соответственно в хлороформном экстракте ($\lambda = 232$ нм) и по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой ($\lambda = 532$ нм).

Изучение биологического действия желчи на процессы ПОЛ клеточных мембран выполняли на культуре фибробластов. К 2 мл клеточной суспензии ($7,5 \times 10^5$ /мл) добавляли по 0,2 мл исследуемой желчи в разведении 1/10000, контролем служила проба с 0,2 мл физиологического раствора. Через 48–72 ч в супернатантах экспериментальных культур определяли содержание МДА. Биологическое действие стандартных ЖК (холевой и дезоксихолевой (ДХ)) на процессы ПОЛ мембран соматических клеток исследовали на первичной культуре спленоцитов нелинейных мышей. ЖК растворяли в 5%-м растворе ДМСО (на 0,9%-м растворе NaCl) в дозе 50, 100, 200 мг в 0,1 мл на 1 мл клеток (2×10^6). Контролем служили пробы с добавлением 0,9%-го раствора NaCl и 5%-го раствора ДМСО (на 0,9%-м растворе NaCl). Уровень церулоплазмينا определяли спектрофотометрически по окислению *para*-фенилендиамина ($\lambda = 530$ нм).

Активность монооксигеназной системы печени исследовали по длительности барбитуратового сна на инбредных мышцах CBA/Lac и DBA/2 (Y) с хронической инвазией (4–8 мес.) трематодой *O. felineus*. Животных инвазировали с использованием глазной пипетки метацеркариями, выделенными из рыбы стандартным способом, по 40 шт. в 0,9%-м растворе NaCl. Инвазию животных констатировали по наличию взрослых гельминтов в гепатобилиарном тракте.

Проницаемость клеточных мембран изучали на культуре фибробластов эмбриона человека и спленоцитов инбредных мышей *in vitro* по накоплению Н³-тимидина в цитоплазме клеток с последующей радиометрией в жидком сцинтилляторе (имп./мин.).

Результаты и их обсуждение

Исследования, выполненные *in vivo* и *in vitro*, показали, что билиарные штаммы кишечных бактерий *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Bacteroides alcaligues faecalis*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* участвуют в метаболизме ЖК в гепатобилиарной системе – деконъюгации первичных (таурохолевой, гликохолевой, гликодезоксихолевой, гликохенодезоксихолевой кислот) и образовании

вторичных (литохоловой, ДХ) в 30,0 % случаев. Этот процесс в норме осуществляется в кишечнике. Также установлено значительное достоверное возрастание уровня общего количества ЖК (на 67,2 %; $p < 0,001$) по сравнению с контролем. Наличие бактерий в желчи больных с различной патологией печени отмечает и ряд других исследователей [20, 21]. М.И. Hill в экспериментах *in vitro* показал, что многие штаммы *Bacteroides* spp., *Streptococcus*, *Baccalis*, *Clostridium* spp. и др. обладают свойствами удалять 7 α -оксигруппу у некоторых солей первичных желчных солей (холовой и ХДХ), образуя вторичные [22]. Таким образом, инфицирование гепатобилиарной системы при ХО кишечной микрофлорой обуславливает метаболизм ЖК до мутагенных и канцерогенных веществ – деконъюгированных первичных и вторичных желчных кислот.

Кроме того, нами выявлены и другие значимые закономерности. При наличии в образцах желчи вторичных ЖК (литохоловой, ДХ) общее количество ЖК на 137,2 % ($p < 0,01$) превышает их уровень в образцах желчи, где вторичные ЖК не обнаружены. Необходимо также отметить, что желчестаз, индуцированный длительной жизнедеятельностью описторхов в протоках, обуславливает высокую концентрацию ЖК в протоковой желчи, в том числе вторичных, и длительность их контакта с холангиоцитами, обеспечивая механизм действия «доза – эффект».

В первую очередь биологическое действие желчи на соматическую клетку начинается с ее мембраны. Функционально-структурное состояния мембран соматических клеток характеризуют процессы перекисного окисления входящих в их состав липидов. В образцах протоковой желчи больных ХО было выявлено увеличение содержания МДА (на 102,6 %, $p < 0,001$), вероятно, за счет высокой скорости метаболизма первичных продуктов ПОЛ клеточных мембран (ДК) во вторичные (МДА); соответственно этому уровень ДК существенно снижен (на 52,6 %, $p < 0,01$). Также нами установлено, что при высокой концентрации общего количества ЖК в образцах желчи содержание ДК и МДА превышает в 2 раза их уровень в желчи с низкой концентрацией ЖК.

Необходимо отметить, что метаболические показатели процессов ПОЛ цитомембран в секрете желчи отражают в первую очередь физико-химическое состояние мембран клеток, выстилающих желчные протоки. Приведенные выше результаты свидетельствуют об активации свободнорадикального окисления мембранных липидов в клетках протокового эпителия. Чем выше концентрация общего количества ЖК в образцах желчи, тем интенсивнее протекают процессы

ПОЛ клеточных мембран. Липидная пероксидация детерминирует нарушение структуры и функции холангиоцеллюлярной ткани. В экспериментах *in vitro* нами показано, что пулированная желчь больных ХО стимулирует процессы ПОЛ в мембранах фибробластов: в супернатанте экспериментальных культур (48 ч) концентрация МДА повышается на 96,7 %.

В дополнение к вышеизложенному нами исследовано биологическое действие стандартных ЖК на процессы ПОЛ мембран в первичной культуре спленоцитов нелинейных мышей. Полученные данные показывают, что стандартная холовая кислота усиливает процессы ПОЛ мембран соматических клеток (в супернатанте культур определено увеличение содержания МДА и ДК в среднем на 200,0 %), при этом эффект прямо зависит от дозы. Аналогичные результаты получены и при исследовании стандартной ДХ кислоты: в супернатанте экспериментальных культур (48–72 ч) она увеличивает концентрацию ДК (на 30,0–150,0 %) и МДА (на 145,0–370,0 %), эффект зависит от дозы.

Таким образом, в экспериментах *in vitro* на культурах соматических клеток выявлена зависимость уровня продуктов ПОЛ мембран от дозы стандартных желчных кислот как первичной (холовой) так и вторичной ЖК (ДХ), что подтверждает корреляцию, установленную в образцах желчи больных ХО в отношении концентрации общего количества ЖК и уровня продуктов ПОЛ клеточных мембран. Из этого следует, что высокая концентрация ЖК в желчи в большей степени активизирует процессы ПОЛ клеточных мембран, чем низкая. Накопление в секрете желчи продуктов ПОЛ запускает цепную реакцию постоянной активации процессов ПОЛ мембран холангиоцитов, опосредующих дестабилизацию их структурно-функциональной организации. Повышение уровня токсических продуктов ПОЛ приводит также к повреждению структуры и функции мембран митохондрий и дезорганизации их ферментных комплексов.

Активация процессов ПОЛ мембран клеток у больных ХО приводит антиоксидантную систему организма в состояние напряжения. Содержание в плазме крови медьсодержащего белка церулоплазмينا, выполняющего ключевые антиоксидантные функции [23], значительно увеличено (на 114 %, $p < 0,0001$), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию. Но даже высокий уровень церулоплазмينا в плазме крови не нормализует окислительные процессы в печени, что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей разных звеньев антиоксидантных систем организма.

Это подтверждается и другими данными [22] – ингибированием системы монооксигеназ печени при ХО, состояние которой зависит от длительности инвазии и генотипа хозяина (экспериментальные данные, полученные на инбредных мышках линий СВА/Лас, DBA/2, Y). Хотя ферменты, обладающие антиоксидантным действием, наиболее активны в органах с высоким содержанием митохондрий, цитохрома Р450 и пероксисом – в печени, надпочечниках, почках [24].

Накопление в протоковой желчи продуктов ПОЛ мембран соматических клеток в результате усиленной липидной перекисидации обуславливает мембранную патологию клеток протокового эпителия и сказывается на непрерывных процессах обмена веществ между клеткой и межклеточной средой для поддержания химического и ионного гомеостаза. В данном случае существенное значение имеет состояние проницаемости цитомембран. С этим связаны все процессы жизнедеятельности клетки: метаболизм, генерация, секреция, рецепция и др. Нарушение проницаемости клеточных мембран приводит к патологическим изменениям мембранного транспорта, а также клеток тканей. Это играет решающую роль в возникновении и развитии канцерогенного процесса [25].

На культуре фибробластов эмбриона человека и спленоцитов инбредных мышей *in vitro* установлено (по накоплению Н³-тимидина в цитоплазме), что желчь больных ХО повышает проницаемость клеточных мембран в среднем на 65,0 %. Степень проницаемости мембран зависит от дозы желчи. Увеличение проницаемости мембран обуславливает активный транспорт в клетки токсичных ингредиентов протоковой желчи, которые на клетки могут оказывать неблагоприятное воздействие – инактивировать репаративный синтез ДНК, индуцировать дефекты ДНК с развитием мутационных событий и др. Роль нарушения структуры и функций клеточных мембран, опосредованных активацией ПОЛ цитомембран, в развитии мутаций и злокачественной трансформации клеток отмечают многие авторы [9, 10, 15, 16].

Таким образом, полученные результаты исследования дают основание полагать, что изменение биохимического состава протоковой желчи больных ХО в неблагоприятную сторону (деконъюгация первичных ЖК, образование вторичных ЖК, ассоциированных с высокой концентрацией общего количества ЖК) под воздействием кишечной микрофлоры (сопутствующей инвазии трематоды *O. felineus*), истощение антиоксидантной системы организма опосредуют значительную активацию процессов ПОЛ мембран холангиоцитов с существенным повышением их проницаемости

для токсичных ингредиентов желчи. Эти процессы можно рассматривать как промоторный фактор в механизме холангиоканцерогенеза.

Список литературы / References

1. 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. *Тюмен. мед. ж.* 2010; (2): 8–11.
2. Shain A.A., Shanazarov N.A., Babinov B.N., Fedorov N.M., Levina E.S., Sabirov A.K., Sinyakov A.G., Shunko E.L., Kondratyev N.P. Department of Oncology Tyumen State Medical Academy. Forty years of research and teaching. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*. 2010; (2): 8–11. [In Russian].
3. Байкова О.А., Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В. Трематодозы печени – описторхоз и клонорхоз: актуальность проблемы и принципы диагностики в современной клинической практике (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2016; 1 (6): 182–190. doi: 10.12737/23825
4. Baikova O.A., Nikolaeva N.N., Grischenko E.G., Nikolaeva L.V. Trematodeases of the liver – opisthorchiasis and clonorchiasis: relevance of the problem and diagnostic principles in modern clinical practice (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 1 (6): 182–190. [In Russian]. doi: 10.12737/23825
5. Григорьева И.Н. Описторхоз: традиции и инновации. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2012; (4): 54–59.
6. Grigoryeva I.N. Opisthorchosis: traditions and innovations. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012; (4): 54–59. [In Russian].
7. Хамидуллин Р.И., Аглуллин И.Р., Рахманин Ю.А., Погорельцев В.И., Хамидуллин А.Р., Галкина И.В., Хамидуллин И.Р., Султанаева Е.Г. Паразитарный фактор и рак. *Гигиена и сан.* 2011; (6): 8–11.
8. Khamidullin R.I., Aglullin I.R., Rakhmanin Yu.A., Pogoreltsev V.I., Khamidullin A.R., Galkina I.V., Khamidullin I.R., Sultanaeva E.G. Parasitic factor and cancer. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2011; (6): 8–11 [In Russian].
9. Максимова Т.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., Львова М.Н., Катохин А.В., Толстикова Т.Т., Мордвинов В.А. Роль *Opisthorchis felineus* в индукции рака желчевыводящих путей. *Паразитология*. 2015; 49 (1): 3–11.
10. Maksimova T.A., Zhukova N.A., Kashina E.B., Lvova M.N., Katokhin A.B., Tolstikova T.T., Mordvi-

nov B.A. The role of *Opisthorchis felinus* in the induction of biliary cancer. *Parazitologiya = Parasitology*. 2015; 49 (1): 3–11 [In Russian].

6. Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Зуевский В.П., Лазарев С.Д., Барышников А.П., Симонов А.В., Лукманов И.Р., Урузбаев Р.М., Золотухина Е.В., Шидин В.А. Закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазионного описторхоза. *Тюмен. мед. ж.* 2015; 17 (3): 11–13.

Bychkov V.G., Khadieva E.D., Zuevsky V.P., Lazarev S.D., Baryshnikov A.P., Simonov A.V., Lukmanov I.R., Uruzbaev R.M., Zolotukhina E.V., Shidin V.A. Regularities of carcinogenesis against the background of a superinvasive opisthorchiasis. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*. 2015; 17 (3): 11–13. [In Russian].

7. 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 felinus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации. *Бюл. сиб. мед.* 2016; 15 (5): 147–158. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-147-158

Fedorova O.S., Kovshirina U.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovsky F.I., Filimonov A.V., Dmitrieva A.I., Kudyakov L.A., Saltykova I.V., Mikhalev E.V., Odermatt P., Ogorodova L.M. Analysis of the incidence of *Opisthorchis felinus* invasion and malignant neoplasms of the hepatobiliary system in the Russian Federation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 147–158 [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-147-158

8. Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками. *Сиб. онкол. ж.* 2015; (6): 83–90.

Bogdanov A.O., Prokudina D.V., Baikov A.N., Saltykova I.V. Molecular mechanisms mediating cholangiocarcinoma development during chronic invasion by hepatic suckers. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015; (6): 83–90. [In Russian].

9. Бибик О.И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы). *Рос. паразитол. ж.* 2020; 14 (4): 38–49. doi: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49

Bibik O.I. Opisthorchiasis – an urgent public health problem (review and analysis of the problem). *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (4): 38–49. [In Russian]. doi: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49

10. Аринжанов А.Е., Лядова А.Ю. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение. *Территория науки*. 2016; (6): 7–13.

Arinzhanov A.E., Lyadova A.Yu. Opisthorchosis: epidemiology, prevention, treatment. *Territoriya nauki = Territory of Science*. 2016; (6): 7–13. [In Russian].

11. Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., Bethony J.M., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* - multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol.* 2012; 28 (10): 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006

12. Smout M.J., Sripa B., Laha T., Mulvenna J., Gasser R.B., Young N.D., Bethony J.M., Brindley P.J., Loukas A. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Mol. Biosyst.* 2011; 7 (5): 1367–1375. doi: 10.1039/c0mb00295j

13. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. *Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга*. 2018; (3): 14–18.

Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchosis: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg*. 2018; (3): 14–18. [In Russian].

14. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975. 304 с.

Shapot V.S. Biochemical aspects of tumor growth. Moscow: Meditsina, 1975. 304 p. [In Russian].

15. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Применко Л.Л. Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1979; 88 (10): 404–406.

Meerson F.Z., Kagan V.E., Primenko L.L. Activation of lipid peroxidation under emotional pain stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Bull. Exp. Biol. Med.)*. 1979; 88 (10): 404–406. [In Russian].

16. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюл. сиб. мед.* 2017; 16 (4): 16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free-radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 16–29. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

17. Yongvanit P., Pinlaor S., Bartsch H. Oxidative and nitra-tive DNA damage: Key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis. *Parasitol. Int.* 2012; 61 (1): 130–135. doi: 10.1016/j.parint.2011.06.011

18. Бычков В.Г., Кашуба Э.А., Терсенов О.А. Биохимические и морфологические обоснования риска канцерогенеза при описторхозе. В сб.: *Региональные особенности описторхоза*. Омск, 1985. 69–72.

Bychkov V.G., Kashuba E.A., Tersenev O.A. Biochemical and morphological substantiation of the risk of carcinogenesis in opisthorchosis. In: *Regional features of opisthorchosis*. Omsk, 1985. 69–72. [In Russian].

19. Жмуров В.А., Налобин А.В., Налобин В.А. Показатели перекисного окисления липидов клеточных мембран и состояние анти-

окислительных систем организма у больных описторхозом. Сб.: *Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки*. Тюмень, 1987: 280–284.

Zhmurov V.A., Nalobin A.V., Nalobin V.A. Indicators of lipid peroxidation of cell membranes and the state of antioxidant systems in opisthorchosis patients. In: *Diagnosis and treatment of liver, pancreas, spleen and duodenum diseases*. Tyumen, 1987: 280–284. [In Russian].

20. Кашаева М.Д. Микрофлора желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии. *Успехи соврем. естествозн.* 2011; (1): 135–137.

Kashayeva M.D. Microflora of bile in acute purulent cholangitis on the background of mechanical jaundice of non-tumor etiology. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2011; (1): 135–137. [In Russian].

21. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы). *Арх. внутр. мед.* 2020; 10 (1): 31–37. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashovich A.P., Vakhrushev Ya.M., Kosareva T.S. The role of intestinal microflora in the development of cholelithiasis (review of literature). *Arkhiv vnutrnney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2020; 10 (1): 31–37. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

22. Hill M.J. The effect of some factors on the faecal concentration of acid steroids, neutral steroids and urobilins. *J. Pathol.* 1971; 104 (4): 239–245. doi: 10.1002/path.1711040405

23. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Мень-

шенина А.П., Сергеева М.М., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В., Кит О.И. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. н.* 2017; (4): 10–19.

Goroshinskaya I.A., Surikova E.A., Shalashnaya E.V., Nerodo G.A., Maximova N.A., Menshenina A.P., Sergeeva M.M., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Chudilova A.V., Kit O.I. Status of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennyye nauki = University News. North-Caucasian Region. Natural Sciences Series*. 2017; (4): 10–19. [In Russian].

24. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов. *Изв. Оренбург. гос. аграр. ун-та.* 2011; 29 (1): 231–234.

Makhanova R.S. To the study of lipid peroxidation. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Proceedings of the Orenburg State Agrarian University*. 2011; 29 (1): 231–234. [In Russian].

25. Агейченко А.В., Калущий П.В., Медведева О.А., Королев В.А. Изменение состава микробиоценоза толстого кишечника и антиоксидантных свойств колоноцитов в условиях экспериментального дисбиоза и профилактики эмоксипином. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2015; (4): 84–88.

Ageychenko A.V., Kalutsky P.V., Medvedeva O.A., Korolev V.A. Changes in colon microbiocenosis composition and antioxidant properties of colonocytes under the condition of experimental dysbiosis and emoxipin prophylaxis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015; (4): 84–88. [In Russian].

Сведения об авторах:

Николай Михайлович Федоров, к.м.н., e-mail: FNM1948@mail.ru

Ангелина Григорьевна Рыбка, к.б.н., e-mail: a.g.rybka@utmn.ru

Павел Борисович Зотов, д.м.н., проф., e-mail: ZotovPB@tyumsmu.ru

Information about the authors:

Nikolay M. Fedorov, candidate of medical sciences, e-mail: FNM1948@mail.ru

Angelina G. Rybka, candidate of biological sciences, e-mail: a.g.rybka@utmn.ru

Pavel B. Zotov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: ZotovPB@tyumsmu.ru

Поступила в редакцию 26.07.2021

Принята к публикации 21.09.2021

Received 26.07.2021

Accepted 21.09.2021