

СИСТЕМА «МАТЬ – ПАРАЗИТ – ПЛОД». СЕКРЕТОМ ТРЕМАТОД

Яна Александровна Карпова^{1✉}, Владимир Леонидович Янин², Елена Дмитриевна Хадиева³,
Юлия Геннадьевна Заикина⁴, Жаксылык Туранович Ибраев⁵, Юлия Викторовна Алексеева⁶

^{1,2,3,4,5,6}Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

¹ya.karpova@hmgma.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0006-7338-2670>

²vl.yanin@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0009-2798-2060>

³hadievaed@okbhmao.ru <https://orcid.org/0000-0002-8717-0162>

⁴ug.zaikina@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0000-8091-9831>

⁵ibraevgt@mail.ru <https://orcid.org/0009-0002-1696-9265>

⁶uv.alekseeva@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0009-3351-7122>

Аннотация. Проведен анализ публикаций в электронных библиотеках eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, базе данных PubMed о проблемах влияния описторхозной инвазии секретом гельминтов на систему «мать – плод», процессах эмбриональных морфогенезов и генеративного потенциала потомства, рожденного от матерей с описторхозной инвазией. Показано, что описторхозная инвазия у беременных изменяет взаимоотношения в системе «мать – плод», воздействуя экскреторно-секреторными продуктами паразита, повышает риски преэклампсии, невынашивания и развитие осложнений в родах. Изменения в гормональном фоне, нарушения функции печени, наличие компонентов секретом паразитов в крови матери может рассматриваться как фактор влияния на плод. Предлагается концепция формирования функциональной системы «мать – плод – паразит» на фоне описторхозной инвазии в условиях беременности и ее оценка с позиций эмерджентизма.

Ключевые слова: трематоды, *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis sinensis*, секретом, описторхоз, клонорхоз, беременность, гематоплацентарный барьер, эмбрион, эмбриогенез, плод, фетогенез, эмбриональный морфогенез, пренатальный онтогенез, функциональная система «мать – плод», плацента, гонады, яичник, семенник, яичко, генеративный потенциал

Финансирование: гос. задание по теме «Влияние описторхозной инвазии материнского организма на эмбриональный морфогенез органов мочеполовой системы и генеративный потенциал потомства».

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Карпова Я. А., Янин В. Л., Хадиева Е. Д., Заикина Ю. Г., Ибраев Ж. Т., Алексеева Ю. В. Система «мать – паразит – плод». Секретом трематод // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 3. С. 49–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-3-8>.

Review

MOTHER-PARASITE-FETUS SYSTEM. SECRETOME OF FLUKES

Yana A. Karpova^{1✉}, Vladimir L. Yanin², Elena D. Khadieva³,
Yuliya G. Zaikina⁴, Zhaksylyk T. Ibraev⁵, Yuliya V. Alekseeva⁶

^{1,2,3,4,5,6}Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

¹ya.karpova@hmgma.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0006-7338-2670>

²vl.yanin@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0009-2798-2060>

³hadievaed@okbhmao.ru <https://orcid.org/0000-0002-8717-0162>

⁴ug.zaikina@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0000-8091-9831>

⁵ibraevgt@mail.ru <https://orcid.org/0009-0002-1696-9265>

⁶uv.alekseeva@hmgma.ru <https://orcid.org/0009-0009-3351-7122>

Abstract. The article analyses the problem of opisthorchiasis invasion influence by helminths secretome on the mother-fetus system. The analysis is made using published papers in the electronic libraries eLIBRARY.RU, CyberLeninka, and PubMed database. The article touches upon the processes of embryonic morphogenesis and the generative potential of offspring born from mothers with opisthorchiasis invasion as well. Studies

have shown that opisthorchiasis in pregnant women alters the relationships within the mother-fetus system. It increases the risks of preeclampsia, miscarriage and the development of complications in childbirth by the excretory-secretory products of parasites. Changes in the endocrine profile, liver dysfunctions, and the presence of parasite secretome in the mother's blood can be considered as influence factors on the fetus. We propose the concept of a mother-fetus-parasite functional system, which is affected by opisthorchiasis invasion during pregnancy and requires urgent evaluation.

Keywords: flukes, *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis sinensis*, secretome, opisthorchiasis, clonorchiasis, pregnancy, blood placenta barrier, embryo, embryogenesis, fetus, fetogenesis, embryonic morphogenesis, prenatal ontogenesis, mother-fetus functional system, placenta, gonads, ovary, testis, testicle, generative potential

Funding: state assignment on the topic "The effect of opisthorchiasis invasion of the maternal organism on the embryonic morphogenesis of the genitourinary system and the generative potential of offspring".

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Karpova Ya. A., Yanin V. L., Khadieva E. D., Zaikina Yu. G., Ibraev Zh. T., Alekseeva Yu. V. Mother-parasite-fetus system. Secretome of flukes. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(3):49–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-3-8>.

ВВЕДЕНИЕ

Паразитозы – актуальная фундаментальная медико-биологическая проблема. В настоящее время паразитами разных видов поражено более полутора миллиардов человек, идентифицировано более 250 видов паразитов, представляющих угрозу для человека. В Российской Федерации выявлено 65 видов паразитов, в том числе часто встречающихся – 24 вида [1], и наблюдается рост заражения населения простейшими [2].

В целом в структуре паразитозов 89,5 % составляют гельминтозы [3]. Трематодозы – гельминтозы, вызываемые плоскими червями класса Trematoda. Трематоды семейства Opisthorchiidae, видов *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* (синоним – *Opisthorchis sinensis*) являются ключевыми возбудителями описторхоза, формируя «костякописторхозной триады мира» [4–7]. В России находится крупнейший и наиболее активный очаг описторхоза в мире – в бассейнах рек Обь и Иртыш [8–11].

Описторхоз – распространенное паразитарное заболевание, передающееся через зараженную пресноводную рыбу. В 2023 г. было зарегистрировано свыше 14 000 случаев заражения описторхозом, при этом показатель заболеваемости составил 9,72 на 100 тыс. населения, что превышает показатель 2022 г. на 23,0 %. Повышение среднего показателя заболеваемости описторхозом наблюдается в 12 субъектах Российской Федерации и колеблется в интервале от 0,04 (Московская область) до 107,07 на 100 тыс. населения (Ямало-Ненецкий автономный округ). Наивысшая пораженность населения паразитозом выявлена на территории Обь-Иртышского бассейна [12].

Opisthorchis felinus, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* паразитируют в желчных протоках печени и протоках поджелудочной железы окончательного хозяина [8, 13, 14]. Патогенез описторхоза обусловлен механическим и токсическим воздействием паразитов, иммунологическими и иммунопатологическими реакциями, вторично-инфекционным фактором. Механическое воздействие заключается в повреждении маридами гельминтов эпителия желчных протоков, формировании геморрагических

эрозий, регенеративно-гиперпластической реакции эпителия. Ведущую роль в патогенезе описторхоза играют иммунологические реакции немедленного и замедленного типа, при этом в ответ на поступление антигенов гельминтов происходит образование антител классов Ig M, Ig G, Ig E. Наличие комплекса «антиген – антитело» обуславливает выделение медиаторов воспаления, что приводит к поражению ряда жизненно важных систем. Во многом поражение органов вне локализации гельминта является следствием проникновения в сосудистую систему его токсических метаболитов через эпителиальный холангиоцитарный барьер [15].

В течение длительного времени паразитозы рассматриваются с позицией системы «паразит – хозяин», где в качестве окончательного или промежуточного хозяина выступает человек на этапах постнатального онтогенеза. Значительно меньше внимания уделяется взаимоотношениям «паразит – хозяин», где в качестве хозяина паразита выступает человек на этапах пренатального онтогенеза (эмбрион, плод), при этом ежегодно гельминтозами поражается более 40 миллионов беременных женщин [16]. Недостаточно сведений о воздействии метаболитов описторхов на организм хозяина, в том числе в системе «мать – плод».

Цель – оценить результаты опубликованных научных исследований по проблеме влияния описторхозной инвазии, секретомы гельминтов на систему «мать – плод», процессы эмбриональных морфогенезов и генеративный потенциал потомства, рожденного от матерей с описторхозной инвазией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ публикаций в научных электронных библиотеках eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, базе данных PubMed и др. с использованием ключевых слов: трематоды, *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis sinensis*, секретом, описторхоз, клонорхоз, беременность, гематоцитарный барьер, эмбрион, эмбриогенез, плод, фетогенез, эмбриональный морфогенез, пренатальный онтогенез, функциональная система «мать – плод»,

плацента, гонады, яичник, семенник, яичко, генеративный потенциал. Исследование было одобрено комитетом по этике Ханты-Мансийской государственной медицинской академии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

История вопроса. В период с 2006 по 2010 гг. опубликованы исследования о негативном влиянии паразитарного поражения *O. felineus* гепатобилиарной системы беременных женщин на течение гестации, что проявлялось в увеличении риска возникновения преэклампсии и невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты, слабости родовой деятельности. Следующим этапом изучения вопроса в период с 2008 по 2013 гг. было эмбриотоксическое и тератогенное воздействие *O. felineus* с оценкой чувствительности зародышей к воздействию ксенобиотиков. *O. felineus* – факультативный анаэроб, гематофаг, паразитирующий в протоках гепатобилиарно-панкреатического органокомплекса окончательного хозяина [17–19].

Одним из патогенетических факторов является комплекс метаболитов описторхисов, воздействующих на организм человека [15, 20]. *O. felineus* в процессе паразитирования выделяют комплекс биологически активных веществ, определяемых как экскреторно-секреторный продукт (ЭСП, секретом). Мариты секретируют тегументом по мерокриновому типу на поверхность везикулы (экзосомы), электронно-плотные образования [17, 20], выделяют несекретируемые белки в виде микровезикул с двойной мембраной диаметром 80–200 нм, составляющие более 40 % белков секретомы [20].

В составе секретомы *O. felineus* выделено значительное количество белков, участвующих в формировании цитоскелета, регуляции углеводного обмена, обладающих антиоксидантными, ферментными, транспортными свойствами, ряд белков не идентифицировано [18, 19].

К структурным белкам относятся бета-тубулин и парамиозин: тубулин – белок микротрубочек цитоскелета, характеризуется несколькими изоформами и динамической нестабильностью, играет важную роль в клеточном цикле, обладает канцерогенным эффектом [21–23]; парамиозин – фибриллярный белок, выполняющий функцию иммуномодулятора. Наличие структурных белков цитоскелета следует расценивать как свидетельство разрушения клеток тегумента либо как результат экзоцитоза [24, 25].

Антиоксидантные белки подавляют окислительный стресс в клетках, снижая уровень супероксидных анионов. Окислительный стресс рассматривается как одна из причин привычного выкидыша. В эксперименте у мышей с нокаутом SOD1 (Superoxide dismutase) предполагаемыми причинами бесплодия являются дисфункция яичников и нарушение продукции половых гормонов [25, 26].

Глутатион – S-трансфераза (GSTs) – обеспечивает детоксикацию у мари́т белков метаболизма ксенобиотиков, ингибирует перекисное окисление липидов.

Тиоредоксин пероксидаза обнаружен в секретоме у всех видов семейства *Opisthorchiidae*, проявляет иммуномодулирующие свойства, активирует макро-

фаги, выявляется в тканях *O. viverrini* и клетках холангиоцитарного эпителия, ингибирует апоптоз в холангиоцитах [27–29].

Рядом авторов в период с 2007 по 2011 гг. было установлено, что антиоксидантные ферменты широко представлены в секретоме паразитов-гематофагов и защищают их от активных форм кислорода [30–34]. Ферменты углеводного обмена – цитозольные ферменты секретомы у представителей семейства *Opisthorchiidae*, выполняют метаболическую функцию. Енолаза, фруктозо-1,6-бисфосфатаза-гликолитические ферменты, взаимодействующие с клетками Купфера, стимулируют их пролиферацию.

В секретоме *O. felineus* выявлены протеазы: катепсины F и B1, цистеиновая протеаза и лейцинаминопептидаза-2. В секретоме *C. sinensis* присутствуют катепсины B, B2, F, цистеиновая протеаза, аминопептидаза, легумин. Протеазы выполняют катаболические функции, участвуют в эксцитировании, расщеплении иммуноглобулинов, альтерации окружающих тканей.

Миоглобин является важным фактором жизнеобеспечения *O. felineus* в обедненной кислородом среде.

Ферритин обеспечивает наличие железа в растворимой и нетоксичной форме, снижая свободно-радикальные реакции и риск повреждения клеток [35]. Сочетание белков хозяина и паразита в секретоме *O. felineus* определяет взаимоотношения паразита и хозяина. Регрессия гемоглобина ведет к образованию токсичных для гельминтов гема и железа. У описторхид отсутствуют ферменты синтеза гема. Одной из наиболее экспрессируемых мРНК в транскриптоме мари́ты *O. felineus* является мРНК миоглобина, который присутствует и в ЭСП гельминта.

В секретоме *O. felineus* помимо белков паразита обнаружены белки, фрагменты и метаболиты (гемоэрин) крови окончательного хозяина [17, 19].

В значительном количестве в секретоме присутствует белки хозяина: альбумин, аполипопротеин A-I, комплемент C3, гемоглобин субъединица альфа, субъединица бета гемоглобина, гаптоглобин, предшественник серотрансферрина.

Часть белков секретомы *O. felineus* и других трематод – это белки с неизвестной функцией, вероятно они обуславливают длительного существования паразитов в организме окончательного хозяина [36].

Установлено, что метаболиты мари́т *O. felineus* обладают цитотоксическим эффектом, что проявляется в повышении апоптоза клеток костного мозга, печени, гено- и цитотоксическими эффектами в лимфоцитах (увеличение одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК) [37, 38].

Молекулы, выделяемые паразитом, во многом обуславливают в совокупности с другими патогенетическими факторами перестройку гепатобилиарной системы хозяина [39].

Выделение специфических белков паразита индуцирует бласттрансформацию В-лимфоцитов с дифференцировкой их в плазматические клетки и продукцией иммуноглобулинов класса E [40].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы по проблемам влияния описторхозной инвазии и секретомы трематод на си-

стему «мать – плод», эмбриональные морфогенезы и генеративный потенциал потомства, рожденного от матерей с описторхозной инвазией, показал, что в настоящее время в целом системные сведения по данной проблематике отсутствуют. Имеются подробные сведения о составе секрета гельминтов семейства *Opisthorchiidae*, химической природе и метаболической активности компонентов секрета, но не во взаимосвязи с проницаемостью через гемато-плацентарный барьер и влиянием на эмбриональные морфогенезы. Секретом следует рассматривать как функциональный метаболический фактор, целью которого является как существования паразита во взаимоотношении с окончательным хозяином, так и деструктивный фактор.

Установлено, что при беременности на фоне описторхозной инвазии отношения в функциональной системе «мать – плод» не вписываются в функциональные системы «хозяин – паразит», «трансплантат – реципиент» и «мать – плод» [41, 42]. При физиологической беременности в системе «мать – плод» плод является системообразующим фактором, а материнский организм адаптируется для обеспечения роста и развития плода. В системе «мать – плод» формируются динамические системы гомологичных органов, при этом материнские органы могут моделировать функцию соименных органов плода. Плод может выступать и чувствительным элементом системы и компенсировать динамику гомеостаза всей функциональной системы. Описторхоз приводит к нарушениям гормонального баланса, что может снижать уровень фертильности.

В процессе описторхозной инвазии формируется система «паразит – хозяин», которая в настоящее время рассматривается с позиций концепции эмерджентизма [43]. Биологическую систему нельзя описать исключительно терминами и понятиями любого другого уровня [44], свойства системы не равны сумме свойств ее компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описторхозная инвазия у беременных изменяет взаимоотношения в системе «мать – плод», воздействуя экскреторно-секреторными продуктами паразита, повышает риски преэклампсии, невынашивания и развитие осложнений в родах. Изменения в гормональном фоне, нарушения функции печени, наличие компонентов секрета паразитов в крови матери может рассматриваться как фактор влияния на плод.

Правомочно говорить о формировании при паразитарной описторхозной инвазии в условиях беременности функциональной системы «мать – плод – паразит». Возникает вопрос, следует ли рассматривать эмбрион или плод в данной системе как окончательного хозяина гельминта, или он играет иную роль? Кроме того, функциональную систему «мать – плод – паразит» следует оценивать с позиций эмерджентизма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гаврилова Е. П., Кирпичникова Г. И., Кузнецов Н. И. и др. Гельминтозы: общая характеристика, диагностика, лечение // Российский семейный врач. 2016. Т. 20, № 4. С. 26–34.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень «Улучшение охраны материнского здоровья». Сентябрь, 2017 // Социальные аспекты здоровья населения. 2017 № 5. С. 12.
3. Перевозчикова Н. Г., Костюкевич С. В. Возрастные особенности реактивных изменений печени при экспериментальном ларвальном цестодозе. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44126> (дата обращения: 01.11.2024).
4. Wunderink H. F., Rozemeijer W., Wever P. C. et al. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy // *Emerging Infectious Diseases*. 2014. Vol. 20, no. 1. P. 154–155.
5. Saijuntha W., Sithithaworn P., Kiatsopit N. et al. Liver flukes: *Clonorchis* and *opisthorchis* // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. No. 1154. P. 139–180.
6. Saijuntha W., Sithithaworn P., Petney T. N. et al. Foodborne zoonotic parasites of the family *Opisthorchiidae* // *Research in Veterinary Science*. 2021.
7. Li X., Ding J., Zhang X. et al. MicroRNAs in *opisthorchiids* and their definitive hosts: Current status and perspectives // *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2024. Vol. 260. P. 111636.
8. Маюрова А. С. Геоэкологическая оценка природного очага описторхоза на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры : автореф. дис. ... канд. геогр. наук. СПб., 2021. 159 с.
9. Августиневич Д. Ф., Орловская И. А., Топоркова Л. Б. и др. Экспериментальный описторхоз: исследование состава форменных элементов крови, гемопоэза и стартл-рефлекса у ла-

REFERENCES

1. Gavrilova E. P., Kirpichnikova G. I., Kuznetsov N. I. et al. Helminthiasis: General characteristics, diagnostics, treatment. *Russian Family Doctor*. 2016;20(4):26–34. (In Russ.).
2. WHO. Information Bulletin. September, 2017. *Social Aspects of Population Health*. 2017;(5):12. (In Russ.).
3. Perevozchikova N. G., Kostiukevich S. V. Vozrastnye osobennosti reaktivnykh izmenenii pecheni pri eksperimentalnom larvalnom tsetodoze. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44126> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
4. Wunderink H. F., Rozemeijer W., Wever P. C. et al. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(1):154–155.
5. Saijuntha W., Sithithaworn P., Kiatsopit N. et al. Liver flukes: *Clonorchis* and *opisthorchis*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;(1154):139–180.
6. Saijuntha W., Sithithaworn P., Petney T. N. et al. Foodborne zoonotic parasites of the family *Opisthorchiidae* // *Research in Veterinary Science*. 2021.
7. Li X., Ding J., Zhang X. et al. MicroRNAs in *opisthorchiids* and their definitive hosts: Current status and perspectives. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2024;260:111636.
8. Mayurova A. S. Geoekologicheskaya otsenka prirodnogo ochaga opistorkhoza na territorii Khanty-Mansiiskogo avtonomnogo okruga – Yugry: Extended abstract of Thesis (Geography). Saint Petersburg; 2021. 159 p. (In Russ.).
9. Avgustinovitch D. F., Orlovskaya I. A., Toporkova L. B. et al. Experimental opisthorchiasis: a study of blood cells, hematopoiesis and startle reflex in laboratory animals. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):155–164. (In Russ.).

- бораторных животных // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 2. С. 155–164.
10. Давыдова И. В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 8. С. 32–40.
 11. Домацкий В. Н., Корникова А. Н. Распространение описторхоза в Тюменской области // АПК: Инновационные технологии. 2020. № 3. С. 6–10.
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : государственн- ный доклад. М., 2024. URL: <https://www.rosпотреbnadzor.ru/> (дата обращения: 01.11.2024).
 13. Бабкин А. М., Ходкевич Н. Е., Симакова А. В. Зараженность мышечными трематодами рыб семейства Cyprinidae в бассейне Средней Оби // Школа по теоретической и морской паразитологии : тез. докл. VII Всерос. конф. с междунар. участием, 9–14 сентября 2019 г. г. Севастополь. 2019. С. 89.
 14. Запарина О. Г., Ковнер А. В., Мордвинов В. А., и др. Окислительные повреждения в печени при экспериментальном описторхозе накапливаются в зависимости от времени течения инфекции // Паразитологические исследования в Сибири и на Дальнем Востоке : материалы VI межрегион. науч. конф. паразитологов Сибири и Дальнего Востока, 4–6 сентября 2019 г. Новосибирск : Гарамонд, 2019. С. 56–58.
 15. Описторхоз у взрослых : клинич. рекомендации: 2014 г. URL: <https://inlnk.ru/Pmp9R1>. (дата обращения: 01.11.2024).
 16. Salam R. A., Haider B. A., Humayun Q. et al. Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Vol. 18, no. 6. P. CD005547.
 17. Львова М. Н., Дужак Т. Г., Центалович Ю. П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus* // Паразитология. 2014. Т. 48, № 3. С. 169–184.
 18. Пахарукова М. Е., Ковнер А. В., Триголубов А. Н. и др. Механизмы патогенеза трематодозов: присутствие секреторных белков кошачьей двуустки *Opisthorchis felinus* в тканях желчного пузыря у больных хроническим описторхозом // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, № 3. С. 312–316.
 19. Салтыкова И. В., Петров В. А., Дорофеева Ю. Б., и др. Исследование распределения гемозоина при инвазии *O. felinus* и оценка его роли в модификации микробиоты желчных протоков // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2017. № 4. С. 70–78.
 20. Львова М. Н. Экспериментальное исследование патогенеза описторхоза, вызванного трематодой *Opisthorchis felinus* : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск., 2019. 150 с.
 21. Chaiyadet S., Smout M., Johnson M. et al. Excretory/secretory products of the carcinogenic liver fluke are endocytosed by human cholangiocytes and drive cell proliferation and IL6 production // *International Journal for Parasitology*. 2015. Vol. 45, no. 12. P. 773–781.
 22. Lopes D., Maiato H. The tubulin code in mitosis and cancer // *Cells*. 2020. Vol. 9, no. 11. P. 2356.
 23. Maliekal T. T., Dharmapal D., Sengupta S. Tubulin isotypes: Emerging roles in defining cancer stem cell niche // *Frontiers in Immunology*. 2022. No. 13.
 24. Cwiklinski K., de la Torre-Escudero E., Trelis M. et al. The extracellular vesicles of the helminth pathogen, *Fasciola hepatica*: Biogenesis pathways and cargo molecules involved in parasite pathogenesis // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2015. Vol. 14, no. 12. P. 3258–3273.
 25. Davydova I. V. Helminthiasis registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, parasite biology, pathogenesis, clinic, diagnostics, etiotropic therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):32–40. (In Russ.).
 26. Domatskiy V. N., Kornikova A. N. Distribution of opisthorchosis in the Tyumen Region. *AIC: Innovative Technologies Journal*. 2020;(3):6–10. (In Russ.).
 27. On the state of sanitary and epidemiological changes in the population in the Russian Federation in 2023: state report. Moscow, 2024. URL: <https://clck.ru/3EfimC> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
 28. Babkin A. M., Khodkevich N. E., Simakova A. V. Zarazhennost myshechnymi trematodami ryb semeistva Cyprinidae v basseine Sredney Obi. In: *Abstracts of Papers of the 7th All-Russian Conference with international participation: "Shkola po teoreticheskoi i morskoi parazitologii"*, September 9–14, 2019. Sevastopol; 2019. p. 89. (In Russ.).
 29. Zaporina O. G., Kovner A. V., Mordvinov V. A. et al. Okislitelnye povrezhdeniia v pecheni pri eksperimentalnom opistorkhoze nakaplivaitsia v zavisimosti ot vremeni techeniia infektsii. In: *Proceedings of the 6th Interregional Scientific Conference of parasitologists of Siberia and the Far East: "Parazitologicheskie issledovaniia v Sibiri i na Dalnem Vostoke"*, September 4–6, 2019 Novosibirsk: Garamond; 2019. p. 56–58. (In Russ.).
 30. Opistorkhoz u vzroslykh: Clinical Recommendations: 2014. URL: <https://inlnk.ru/Pmp9R1>. (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
 31. Salam R. A., Haider B. A., Humayun Q. et al. Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;18(6):CD005547.
 32. Lvova M. N., Duzhak T. G., Tsentlovich Yu. P. et al. Secretome of the adult liver fluke *Opisthorchis felinus*. *Parazitologiya*. 2014;48(3):169–184. (In Russ.).
 33. Pakharukova M. Y., Kovner A. V., Trigolubov A. N. et al. Mechanisms of trematodiasis pathogenicity: the presence of the secretory proteins from the liver fluke *Opisthorchis felinus* in the gallbladder tissues of the patients with chronic opisthorchiasis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(3):312–316. (In Russ.).
 34. Saltykova I. V., Petrov V. A., Dorofeeva Yu. B. et al. Hemozoin accumulation associated with *Opisthorchis felinus* infection and the analysis of its role in changing the bile ducts microbiota. *Vestnik IKBFU. Natural and Medical Sciences*. 2017;(4):70–78 (In Russ.).
 35. Lvova M. N. Eksperimentalnoe issledovanie patogeneza opistorkhoza, vyzvannogo trematodoi *Opisthorchis felinus*: Cand. Sci. Thesis (Biology). Novosibirsk; 2019. 150 p. (In Russ.).
 36. Chaiyadet S., Smout M., Johnson M. et al. Excretory/secretory products of the carcinogenic liver fluke are endocytosed by human cholangiocytes and drive cell proliferation and IL6 production. *International Journal for Parasitology*. 2015;45(12):773–781.
 37. Lopes D., Maiato H. The tubulin code in mitosis and cancer. *Cells*. 2020;9(11):2356.
 38. Maliekal T. T., Dharmapal D., Sengupta S. Tubulin isotypes: Emerging roles in defining cancer stem cell niche. *Frontiers in Immunology*. 2022;(13).
 39. Cwiklinski K., de la Torre-Escudero E., Trelis M. et al. The extracellular vesicles of the helminth pathogen, *Fasciola hepatica*: Biogenesis pathways and cargo molecules involved in parasite pathogenesis. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2015;14(12):3258–3273.
 40. Kafle A., Tenorio J. C. B., Mahato R. K. et al. Construction and validation of a novel multi-epitope in silico vaccine design against the paramyosin protein of *Opisthorchis viverrini* using immunoinformatics analyses. *Acta Tropica*. 2024;7(260):107389.

25. Kafle A., Tenorio J. C. B., Mahato R. K. et al. Construction and validation of a novel multi-epitope in silico vaccine design against the paramyosin protein of *Opisthorchis viverrini* using immunoinformatics analyses // *Acta Tropica*. 2024. Vol. 7, no. 260. P. 107389.
26. Ishii N., Homma T., Lee J. et al. Ascorbic acid and CoQ10 ameliorate the reproductive ability of superoxide dismutase 1-deficient female mice // *Biology of Reproduction*. 2020. Vol. 102, no. 1. P. 102–115.
27. Ghneim H. K., Al-Sheikh Y. A., Alshebly M. M. et al. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage // *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 2606–2612.
28. Di Maggio L. S., Tirloni L., Pinto A. F. et al. Across intra-mammalian stages of the liver fluke *Fasciola hepatica*: a proteomic study // *Scientific Reports*. 2016. No. 6. P. 32796.
29. Matchimakul P., Rinaldi G., Suttiaprapa S. et al. Apoptosis of cholangiocytes modulated by thioredoxin of carcinogenic liver fluke // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2015. No. 65. P. 72–80.
30. Delcroix M., Medzihradsky K., Caffrey C. R. et al. Proteomic analysis of adult *S. mansoni* gut contents // *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2007. Vol. 154, no. 1. P. 95–97.
31. Liu F., Cui S. J., Hu W. et al. Excretory/secretory proteome of the adult developmental stage of human blood fluke, *Schistosoma japonicum* // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2009. Vol. 8, no. 6. P. 1236–1251.
32. Mulvenna J., Srija B., Brindley P. J. et al. The secreted and surface proteomes of the adult stage of the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini* // *Proteomics*. 2010. Vol. 10, no. 5. P. 1063–1078.
33. Suttiaprapa S., Matchimakul P., Loukas A. et al. Molecular expression and enzymatic characterization of thioredoxin from the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrine* // *Parasitology International*. 2012. Vol. 61, no. 1. P. 101–106.
34. Zheng M., Hu K., Liu W. et al. Proteomic analysis of excretory secretory products from *Clonorchis sinensis* adult worms: molecular characterization and serological reactivity of a excretory-secretory antigen-fructose-1,6-bisphosphatase // *Parasitology Research*. 2011. Vol. 109, no. 3. P. 737–744.
35. Mao Q., Xie Z., Wang X. et al. *Clonorchis sinensis* ferritin heavy chain triggers free radicals and mediates inflammation signaling in human hepatic stellate cells // *Parasitology Research*. 2015. Vol. 114, no. 2. P. 659–670.
36. Pomaznoy M. Y., Logacheva M. D., Young N. D. et al. Whole transcriptome profiling of adult and infective stages of the trematode *Opisthorchis felinus* // *Parasitology International*. 2016. Vol. 65, no. 1. P. 12–19.
37. Кужель Д. К., Зорина В. В., Бекиш В. Я. Изменения показателей щелочного геля электрофореза соматических клеток хозяина при экспериментальном описторхозе // *Российский паразитологический журнал*. 2014. № 3. С. 52–58.
38. Кужель Д. К., Бекиш В. Я., Семенов В. М. и др. Разработка комбинированного метода лечения описторхоза человека // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014. Т. 13, № 1. С. 70–76.
39. Srija B., Tangkawattana S., Brindley P. J. Update on pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma // *Advances in Parasitology*. 2018. Vol. 102. P. 97–113.
40. Сидельникова А. А., Начева Л. В. Цитологические особенности крови кроликов при экспериментальном описторхозе // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24028> (дата обращения: 01.11.2024).
41. Ishii N., Homma T., Lee J. et al. Ascorbic acid and CoQ10 ameliorate the reproductive ability of superoxide dismutase 1-deficient female mice. *Biology of Reproduction*. 2020;102(1):102–115.
42. Ghneim H. K., Al-Sheikh Y. A., Alshebly M. M. et al. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(3):2606–2612.
43. Di Maggio L. S., Tirloni L., Pinto A. F. et al. Across intra-mammalian stages of the liver fluke *Fasciola hepatica*: A proteomic study. *Scientific Reports*. 2016;(6):32796.
44. Matchimakul P., Rinaldi G., Suttiaprapa S. et al. Apoptosis of cholangiocytes modulated by thioredoxin of carcinogenic liver fluke. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2015;(65):72–80.
45. Delcroix M., Medzihradsky K., Caffrey C. R. et al. Proteomic analysis of adult *S. mansoni* gut contents. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2007;154(1):95–97.
46. Liu F., Cui S. J., Hu W. et al. Excretory/secretory proteome of the adult developmental stage of human blood fluke, *Schistosoma japonicum*. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2009;8(6):1236–1251.
47. Mulvenna J., Srija B., Brindley P. J. et al. The secreted and surface proteomes of the adult stage of the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini*. *Proteomics*. 2010;10(5):1063–1078.
48. Suttiaprapa S., Matchimakul P., Loukas A. et al. Molecular expression and enzymatic characterization of thioredoxin from the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrine*. *Parasitology International*. 2012;61(1):101–106.
49. Zheng M., Hu K., Liu W. et al. Proteomic analysis of excretory secretory products from *Clonorchis sinensis* adult worms: molecular characterization and serological reactivity of a excretory-secretory antigen-fructose-1,6-bisphosphatase. *Parasitology Research*. 2011;109(3):737–744.
50. Mao Q., Xie Z., Wang X. et al. *Clonorchis sinensis* ferritin heavy chain triggers free radicals and mediates inflammation signaling in human hepatic stellate cells. *Parasitology Research*. 2015;114(2):659–670.
51. Pomaznoy M. Y., Logacheva M. D., Young N. D. et al. Whole transcriptome profiling of adult and infective stages of the trematode *Opisthorchis felinus*. *Parasitology International*. 2016;65(1):12–19.
52. Kuzhel D. K., Zorina V. V., Bekish V. J. Changes of values obtained in Single Cell Gel Electrophoresis of host somatic cells at experimental opisthorchiasis. *Russian Journal of Parasitology*. 2014;(3):52–58. (In Russ.).
53. Kuzhel D. K., Bekish V. Ya., Semenov V. M. et al. Razrabotka kombinirovannogo metoda lecheniya opistorkhoza cheloveka. *Vitebsk Medical Journal*. 2014;13(1):70–76. (In Russ.).
54. Srija B., Tangkawattana S., Brindley P. J. Update on pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma. *Advances in Parasitology*. 2018;102:97–113.
55. Sidelnikova A. A., Nacheva L. V. Cytologic features blood of rabbits in experimental opisthorchiasis. *Modern problems of science and education*. 2015;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24028> (accessed: 01.11.2024). (In Russ.).
56. Barbarash N. A., Barbarash O. L., Kalentjeva S. V. Female organism during pregnancy: Extragenital changes (Literature review). *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2005;25(2):107–111. (In Russ.).
57. Bekirova N. S., Ismakova D. E., Madaminova Kh. F. et al. Disgormonalnye narusheniia reproduktivnogo apparata zhenshchin pri superinvazionnom opistorkhoze. In: *Proceedings of the All-Russian Scientific Forum with International Participation: "Nedelia molodezhnoi nauki – 2022"*, March 24–26, 2022. Tyumen; 2022. p. 339–340. (In Russ.).

41. Барбараш Н. А., Барбараш О. Л., Калентьева С. В. Организм женщины при беременности: экстрагенитальные изменения: обзор литературы // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. Т. 25, № 2. С. 107–111.
42. Бекирова Н. С., Исмакова Д. Е., Мадаминаева Х. Ф. и др. Дисгормональные нарушения репродуктивного аппарата женщин при суперинвазивном описторхозе // Неделя молодежной науки – 2022 : сб. тр. конф. Всерос. науч. форума с международ. участием, 24–26 марта 2022 г. Тюмень, 2022. С. 339–340.
43. Бычков В. Г., Хадиева Е. Д., Морозов Е. Н. и др. Сигнальные молекулы. роль в организации эмерджентных состояний системы «паразит – хозяин» при суперинвазивном описторхозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2023. № 2. С. 23–31.
44. Альбеков Н. Н. Эмерджентность как объект современной науки // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. С. 421.
43. Bychkov V. G., Khadieva E. D., Morozov E. N. et al. Signal molecules. Role in the organization of emergent states of the “parasite-host” system in superinvasive opisthorchiasis. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2023;(2):23–31. (In Russ.).
44. Albekov N. N. Emergence as an object of modern science. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(2–1):421. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Я. А. Карпова – кандидат ветеринарных наук, доцент, член Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

В. Л. Янин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, биологии и патологической анатомии, член Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

Е. Д. Хадиева – кандидат медицинских наук, член Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

Ю. Г. Заикина – старший преподаватель, член Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

Ж. Т. Ибраев – аспирант.

Ю. В. Алексеева – кандидат биологических наук, преподаватель, член Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

ABOUT THE AUTHORS

Ya. A. Karpova – Candidate of Sciences (Veterinary), Associate Professor, Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists.

V. L. Yanin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Histology, Biology and Anatomical Pathology Department, Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists.

E. D. Khadieva – Candidate of Sciences (Medicine), Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists.

Yu. G. Zaikina – Senior Lecturer, Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists.

Zh. T. Ibraev – Postgraduate.

Yu. V. Alekseeva – Candidate of Sciences (Biology), Lecturer, Member of the Scientific Medical Society of Anatomists, Histologists and Embryologists.