

Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время

Х.Г. Омарова, Н.И. Алешина, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов, В.В. Малеев, В.Г. Акимкин

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ опубликованных данных о взаимосвязи паразитарных заболеваний и онкопатологий. Современные знания об ассоциации паразитарных инфекций и онкогенеза выявили несколько канцерогенных механизмов, но выраженность связи между паразитами и формированием рака (кроме шистосомы, описторхиса и клонорхиса) должна быть подтверждена в будущих экспериментальных и популяционных исследованиях.

Ключевые слова: гельминтозы, онкология, паразиты.

Для цитирования: Омарова Х.Г., Алешина Н.И., Понежева Ж.Б. Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 82–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000710

Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time

Kh.G. Omarova, N.I. Aleshina, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov, V.V. Maleev, V.G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

An analysis of published literature data on the relationship of parasitic diseases and oncogenesis is carried out. Current knowledge about the association of parasitic infections and cancer formation has revealed several carcinogenic mechanisms, but the severity of the relationship between parasites and cancer formation (except for schistosome, opisthorchis and clonorchis) should be confirmed in future experimental and population studies.

Keywords: helminthiasis, oncology, parasites.

For citation: Omarova Kh.G., Aleshina N.I., Ponezheva Zh.B., et al. Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 82–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000710

HTLV-1 – человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1

Актуальность проблемы паразитарных заболеваний связана с их широкой распространенностью, многообразием негативных воздействий на организм человека, выраженным полиморфизмом клинических проявлений и длительным бессимптомным течением. По данным разных авторов, число видов гельминтов, способных инвазировать человека, составляет от 270 до 384 [1, 2]. Они относятся к трем типам: плоские черви (*Plathelminthes*), круглые черви (*Nemathelminthes*) и кольчатые черви (*Annelida*). Около 70 их видов имеют широкое распространение. Гельминтозами охвачены тропические и субтропические страны Азии, Африки и Америки. В странах СНГ около 30 видов гельминтов имеют обширный ареал в отдельных регионах или распространены повсеместно. На территории России всего встречается 70 видов гельминтов, из них наиболее часто – 20. Ежегодно регистрируется около 2 млн больных различными паразитозами, и 70% из них – дети [2–4].

По данным многих авторов, более 40 видов паразитов канцерогенны для человека и животных. Еще в начале XX в. указывалось на значение шистосом в возникновении раковых опухолей печени и мочевого пузыря у людей. Есть сообщения о развитии рака печени на фоне эхинококкоза и опухолей центральной нервной системы при токсоплазмозе. Для некоторых гельминтов разрастание тканей хозяина – обязательное условие их паразитирования. В патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Паразиты выделяют токсины, которые являются сильными ядами. При всасывании в кровь токсины распространяются и поражают нервные и мышечные ткани. Установлено, что для опухолевых процессов характерно участие

полипептидных факторов, и в ходе исследований выделен ростмодулирующий фактор в сыворотке крови больных, зараженных гельминтами. В связи с тем, что увеличивается заболеваемость в популяции, расширяется ареал гельминтов, все более актуальной становится проблема канцерогенности паразитов [3].

В настоящее время три многоклеточных паразита, трематоды *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*, признаны Международным агентством по исследованию рака IARC канцерогенами группы 1, способствующими развитию таких злокачественных новообразований, как плоскоклеточный рак мочевого пузыря, холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома соответственно [5, 6]. Во многих эндемичных регионах эти гельминты признаны ответственными в онкогенезе.

Как же эти инфекции могут вызывать рак и почему канцерогенно заражение только несколькими видами гельминтов? Большинство исследований подчеркивает, что хроническое воспаление является общим путем возникновения и развития рака [7, 8]. В ходе работ детализирован канцерогенный процесс при формировании холангиокарциномы и плоскоклеточного рака. Многие авторы подчеркивают активацию онкогенов, инактивацию супрессорных генов и соматические мутации как ключевые факторы в инициации и развитии онкопатологии.

Однако ряд авторов указывают на то, что повышенный риск развития рака связан с увеличением числа и других паразитов: *Echinococcus*, *Strongyloides*, *Fasciola*, *Heterakis*, *Platynosomum* и *Trichuris* [9], – которые в целом недооценены из-за бессимптомного, субклинического характера

этих инфекций, широкого распространения среди сообществ, где уровень медицинского обслуживания недостаточен. Коинфекция несколькими паразитами распространена в дикой природе и является нормой. Вирусы, бактерии, археи и эукариотические паразиты совместно обитали в течение сотен миллионов лет и могут взаимодействовать либо напрямую, когда они живут в одной и той же ткани хозяина, либо косвенно посредством модуляции иммунной системы хозяина. Эти взаимодействия могут влиять на развитие и прогрессирование опухоли.

Широко признанным примером является роль *Plasmodium falciparum* в качестве косвенного фактора риска развития лимфомы Беркитта, моноклонального рака В-клеток, для которого EBV-инфекция обычно считается существенной [10]. Недавние исследования выявили механизмы, с помощью которых *P. falciparum* способствует онкогенезу. Иммуносупрессия, вызванная *Plasmodium falciparum malaria*, приводит к увеличению EBV-инфицированных В-клеток в герминативном центре. При этом через ряд механизмов EBV спасает инфицированную клетку, ингибируя апоптоз, эффективно приводя к лимфоме Беркитта [11–13].

Сходным образом заражение *Strongyloides stercoralis*, распространенной паразитарной нематодой, ускоряет возникновение Т-клеточного лейкоза у носителей HTLV-1-инфекции (человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1) [14]. *S. stercoralis* способствует пролиферативному размножению именно клеток, инфицированных HTLV-1, что и является причиной рака [15]. Заражение HTLV-1 приводит к подавлению иммунной реакции против гельминтов и способствует более высокой распространенности *S. stercoralis*-инфекции у лиц, инфицированных HTLV-1 [16]. Накапливаются доказательства того, что члены кишечного, орального и вагинального микробиомов могут инициировать или влиять на прогрессирование онкогенеза различными процессами, включая индукцию хронического воспалительного состояния или иммунного ответа, изменение динамики стволовых клеток, биосинтез токсических и генотоксических метаболитов, а также и влиять на метаболизм хозяина [17–19]. Многие паразиты значительно изменяют состав микробиома хозяина [20]. Таким образом, предполагается, что исход будет зависеть от состава микробиома индивидуума во время заражения, что и определит переход паразитоза в рак.

S. haematobium – возбудитель урогенитального шистосомоза. Этот трематодный паразит является эндемическим заболеванием в 76 странах Африки и Ближнего Востока, его можно найти и в Европе [21, 22]. Урогенитальный шистосомоз – основной фактор риска развития плоскоклеточного рака мочевого пузыря [23]. Ранее в исследованиях показано, что урогенитальный шистосомоз стимулирует бактериальную коинфекцию, и он связан с высокой концентрацией N-нитрозосоединений в моче, благоприятствующей

являющейся нитратредуцирующим бактериям, которые продуцируют канцерогенные нитрозамины. Более поздние исследования микробиома неинфицированных и инфицированных пациентов также выявили заметные различия [24, 25]. Кроме того, шистосомы могут напрямую взаимодействовать с бактериями: известно, например, что сальмонелла легко прикрепляется к целому ряду разных видов шистосом [26].

Заражение печени трематодой *O. viverrini* считается основной причиной рака, так как эта инфекция часто приводит к холангиокарциноме (рак желчных протоков). Факторы, приводящие к развитию рака, еще четко не определены [27]. Предложена гипотеза о потенцирующем влиянии на онкогенную бактерию *Helicobacter pylori* и другие бактерии в билиарном дереве, что, возможно, вызывает злокачественную трансформацию холангиоцитов, [28] и действительно, *H. pylori* найдена в кишечнике *O. viverrini* [29], а так как коинфекция связана с более высокой экспрессией провоспалительных цитокинов и более тяжелой гепатобилиарной заболеваемостью, можно предположить, что бактерии способствуют ассоциированной с описторхозом холангиокарциноме [30, 31]. Секвенирование прокариотических генов *16S* из *O. viverrini* выявило присутствие различных бактерий, в том числе *Bordetella*, *Brochothrix*, *Burkholderia*, *Lemnora*, *Pseudomonas*, *Serratia* и *Sphingomonas* [32], также роль других микробов и вирусов в заболевании не может быть исключена, учитывая способность *O. viverrini* переносить бактерии в желчные пути.

Для большинства паразитов присутствие микробов, находящихся в них или непосредственно с ними связанных, не исследовано, а если микробы и обнаружены, их вклад в онкогенез не оценивался. Так, вирусоподобные частицы обнаружены в *Trypanosoma cruzi* [33], вирус dsRNA выявлен в *Cryptosporidium*, причем вирусная нагрузка коррелировала с плодовитостью паразитов [34], *Heterakis gallinarum* является вектором патогенной бактерии *Histomonas meleagridis* [35], *Trichuris muris* содержит сложный бактериальный микробиом [36], *Schistosoma mansoni* может быть вектором HCV [37], а секвенирование генома *Fasciola hepatica* выявило присутствие эндобактерии *Neorickettsia* [38]. В свете этих примеров общий недостаток информации подчеркивает ценность комплексной характеристики вирусных и бактериальных сообществ, связанных с паразитами [39], а эпидемиологических исследований, в которых оценивается наличие паразитов, распространенность известных микробов и передача их хозяину, практически нет. Эти исследования позволили бы выявить предполагаемые паразитарные и микробные кофакторы онкогенеза.

Задача определения вклада паразитов и микробов в возникновение рака может показаться сложной, но выявление причинно-следственной связи возможно при комбинации экспериментальных и эпидемиологических исследований. Исследования роли микробов в раке, приписываемом паразитам, может способствовать выявлению кофакторов, способствующих развитию предраковых поражений и переходу от доброкачественного процесса к злокачественному раку [40].

Принимая во внимание, что ряд паразитов являются общепризнанными факторами риска для некоторых видов

Сведения об авторах:

Омарова Хадиджат Гаджиевна – к.м.н., науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии. ORCID: 0000-0002-9682-2230

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., зав. клиническим отд. инфекционной патологии. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Горелов Александр Васильевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., советник дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Акимкин Василий Геннадьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Контактная информация:

Алешина Нина Игоревна – к.м.н., ст. науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии. Тел.: +7(495)365-00-18; e-mail: nina_aleshina@list.ru; ORCID: 0000-0001-5599-1970

рака у хозяев млекопитающих, отмечается наличие ограниченной информации о способности паразитических организмов вызывать и противораковые эффекты. В последние годы появляется все больше доказательств того, что некоторые инфекционные агенты вызывают противоопухолевую активность [41]. Так, эксперименты *in vitro* показали, что некоторые паразиты, в том числе такие простейшие, как *T. cruzi* [42], *Toxoplasma gondii* [43], *Acanthamoeba castellanii* и гельминты *Echinococcus granulosus* [44] и *S. stercoralis*, проявляют противоопухолевую активность. Также существуют противоречивые сообщения в литературе, что *E. granulosus* способна снизить рост рака [45, 46]. В большом ретроспективном исследовании в Турции сообщалось о значительно более низкой распространенности рака у пациентов с болезнью гидатиды [47]. В то же время пилотное ретроспективное исследование, проведенное на Кипре, показало, что эхинококкоз может увеличить риск развития рака у пациентов [48]. S. Ferreira и соавт. [49] показали, что экстракты *Fasciola hepatica* вызывают гибель клеток рака яичника китайского хомячка, что позволяет авторам предположить наличие некоторых молекул в *F. hepatica*, которые могут иметь профилактическое или даже лечебное противораковое действие [50].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень ВОЗ №366, май 2014 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. [Soil-borne helminth infections. Information WHO Bulletin No. 366, May 2014 Geneva: World Health Organization, 2014 (In Russ.)]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/>.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. 3-е изд. СПб.: Фолиант, 2016 [Human parasitic diseases (protozoan and helminthiasis). A guide for doctors. Ed. VP Sergiev, YuV Lobzin, SS. Kozlov. 3rd ed. Saint Petersburg, Foliant; 2016 (In Russ.)].
3. Рамочная программа контроля и профилактики геогельминтозов в Европейском регионе ВОЗ, 2016–2020 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016 [Framework for the Control and Prevention of Geohelminthiasis in the WHO European Region 2016–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. (In Russ.)]. uro.who.int/ru/publications/abstracts/framework-for-control-and-prevention-of-soil-transmitted-helminthiasis-in-the-who-european-region-20162020-2016
4. Плиева А.М., Айсханов С.К. Паразиты – как возможная основа развития онкологических заболеваний. *Теория и практика паразитарных болезней животных*. 2011;12 [Plieva AM, Ajshanov SK. Parazity – kak vozmozhnaya osnova razvitiya onkologicheskikh zaboлевanij. *Teorija i praktika parazitarnykh boleznej zhivotnykh*. 2011;12 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/parazity-kak-vozmozhnaya-osnova-razvitiya-onkologicheskikh-zaboлевanij>
5. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7
6. Рабочая группа МАИР по оценке канцерогенных рисков для людей. Биологические агенты. Обзор человеческих канцерогенов. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441 [Rabochaja grupa MAIR po ocenke kancerogennykh riskov dlja ljudej. Biologicheskie agenty. Obzor chelovecheskih kancerogenov. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441 (In Russ.)].
7. Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2011;305(2):239-49. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.008
8. Vennervald BJ, Polman K. Helminths and malignancy. *Parasite Immunol*. 2009;31(11):686-96. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01163.x
9. Machicado C, Marcos LA. Carcinogenesis associated with parasites other than Schistosoma, Opisthorchis and Clonorchis: A systematic review. *Inter J Cancer*. 2016;138(12):2915-21. doi: 10.1002/ijc.30028
10. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177-X
11. Thorley-Lawson D, Deitsch KW, Duca KA, Torgbor C. The Link between Plasmodium falciparum Malaria and Endemic Burkitt's Lymphoma-New Insight into a 50-Year-Old Enigma. *PLoS Pathog*. 2016;12(1):e1005331-e. doi: 10.1371/journal.ppat.1005331
12. Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N, et al. Plasmodium Infection Promotes Genomic Instability and AID-Dependent B Cell Lymphoma. *Cell*. 2015;162(4):27-37. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.019
13. Torgbor C, Awuah P, Deitsch K, et al. A Multifactorial Role for P. falciparum Malaria in Endemic Burkitt's Lymphoma Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004170. doi: 10.1371/journal.ppat.1004170
14. Montes M, Sawhney C, Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(5):500-4. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833df718
15. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene*. 2000;19:4954. doi: 10.1038/sj.onc.1203870
16. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and Strongyloides stercoralis. *Par Immunol*. 2004;26(11-12):487-97. doi: 10.1111/j.0141-9838.2004.00726.x
17. Fulbright LE, Ellermann M, Arthur JC. The microbiome and the hallmarks of cancer. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006480. doi: 10.1371/journal.ppat
18. Champer M, Wong A, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG: Inter J Obstet Gynaecol*. 2018;125(3):309-15. doi: 10.1111/1471-0528.14631
19. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science (New York, NY)*. 2015;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972
20. Leung JM, Graham AL, Knowles SCL. Parasite-Microbiota Interactions With the Vertebrate Gut: Synthesis Through an Ecological Lens. *Front Microbiol*. 2018;9:843. doi: 10.3389/fmicb.2018.00843

21. Berry A, Moné H, Iriart X, et al. Schistosomiasis haematobium, Corsica, France. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1595-7. doi: 10.3201/eid2009.140928
22. Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Tropica.* 2002;82(2):139-46. doi: 10.1016/s0001-706x(02)00045-1
23. IARC. Biological agents. Volume 100B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.
24. Adebayo AS, Survayanshi M, Bhute S, et al. The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(8):e0005826. doi: 10.1371/journal.pntd.0005826
25. Ajibola O, Rowan AD, Ogedengbe CO, et al. Urogenital schistosomiasis is associated with signatures of microbiome dysbiosis in Nigerian adolescents. *Sci Rep.* 2019;9(1):829. doi: 10.1038/s41598-018-36709-1
26. Hsiao A, Toy T, Seo HJ, Marks F. Interaction between Salmonella and Schistosomiasis: A Review. *PLoS Pathog.* 2016;12(12):e1005928. doi: 10.1371/journal.ppat.1005928
27. Van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Par Infect Carcinogen Hum Malign. *EBioMedicine.* 2016;15:12-23. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.034
28. Chng KR, Chan SH, Ng AHQ, et al. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in Opisthorchis viverrini associated cholangiocarcinoma. *EBioMedicine.* 2016 Jun;8:195-202. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034
29. Deenonpoe R, Chomvarin C, Pairojkul C, et al. The carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini is a reservoir for species of Helicobacter. *APJCP.* 2015;16(5):1751-8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.5.1751
30. Dangtakot R, Pinlaor S, Itthitetrakool U, et al. Coinfection with Helicobacter pylori and Opisthorchis viverrini Enhances the Severity of Hepatobiliary Abnormalities in Hamsters. *Infect Immun.* 2017;85(4):e00009-17. doi: 10.1128/IAI.00009-17
31. Deenonpoe R, Mairiang E, Mairiang P, et al. Elevated prevalence of Helicobacter species and virulence factors in opisthorchiasis and associated hepatobiliary disease. *Sci Rep.* 2017;7:42744. doi: 10.1038/srep42744
32. Plieskatt JL, Deenonpoe R, Mulvenna JP, et al. Infection with the carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini modifies intestinal and biliary microbiome. *FASEB J.* 2013;27(11):4572-84. doi: 10.1096/fj.13-232751
33. Fernández-Presas AM, Padilla-Noriega L, Becker I, et al. Enveloped and non-enveloped viral-like particles in Trypanosoma cruzi epimastigotes. *Rev Inst Med Trop.* 2017;59:e46-e. doi: 10.1590/S1678-9946201759046
34. Nibert ML, Woods KM, Upton SJ, Ghabrial SA. Crysposvirus: a new genus of protozoan viruses in the family Partitiviridae. *Arch Virol.* 2009;154(12):1959-65. doi: 10.1007/s00705-009-0513-7
35. Springer WT, Johnson J, Reid WM. Transmission of histomoniasis with male Heterakis gallinarum (Nematoda). *Parasitol.* 2009;59(2):401-5. doi: 10.1017/S0031182000082378
36. White EC, Houlden A, Bancroft AJ, et al. Manipulation of host and parasite microbiotas: Survival strategies during chronic nematode infection. *Sci Adv.* 2018;4(3):eaap7399. doi: 10.1126/sciadv.aap7399
37. Abou-Zied A, El-Beltagy T, Tantawy H, et al. Studies on the genomic association between schistosomiasis and hepatitis C virus infection. *Clin Cancer Invest J.* 2015;4(3):318-22. doi: 10.4103/2278-0513.151937
38. McNulty SN, Tort JF, Rinaldi G, et al. Genomes of Fasciola hepatica from the Americas Reveal Colonization with Neorickettsia Endobacteria Related to the Agents of Potomac Horse and Human Sennetsu Fevers. *PLoS Genet.* 2017;13(1):e1006537-e. doi: 10.1371/journal.pgen.1006537
39. Dheilly NM, Bolnick D, Bordenstein SR, et al. Parasite Microbiome Project: Systematic investigation of microbiome dynamics within and across parasite-host interactions. *mSystems.* 2017;2(4).
40. Dheilly NM, Ewald PW, Brindley PJ, et al. Parasite-microbe-host interactions and cancer risk. *PLoS Pathog.* 2019 Aug 15;15(8):e1007912. doi: 10.1371/journal.ppat.1007912
41. Oikonomopoulou K, Brinc D, Kyriacou K, Diamandis EP. Infection and cancer: reevaluation of the hygiene hypothesis. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):2834-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3661
42. Atayde VD, Jasiulionis MG, Cortez M, Yoshida N. A recombinant protein based on Trypanosoma cruzi surface molecule gp82 induces apoptotic cell death in melanoma cells. *Melanoma Res.* 2008;18(3):172-83. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282fecaab
43. Shirzad H, Khorami S, Soozangar N, et al. Toxoplasma gondii but not Leishmania major or Trichomonas vaginalis decreases cell proliferation and increases cell death on fibrosarcoma cancer cells in culture medium. *WJV.* 2012;2(2):105. doi: 10.4236/wjv.2012.22014
44. Yousofi Darani H, Soozangar N, Khorami S, et al. Hydatid cyst protoscolices induce cell death in WEHI-164 fibrosarcoma cells and inhibit the proliferation of baby hamster kidney fibroblasts in vitro. *J Parasitol Res.* 2012;2012:304183. doi: 10.1155/2012/304183
45. Akgul H, Tez M, Unal AE, et al. Echinococcus against cancer: why not? *Cancer.* 2003;98(9):1999-2000. doi: 10.1002/cncr.11752
46. Tez S, Tez M. Echinococcus and cancer: unsolved mystery. *Parasite Immunol.* 2015;37(8):426. doi: 10.1111/pim.12201
47. Turhan N, Esendagli G, Ozkayar O, et al. Co-existence of Echinococcus granulosus infection and cancer metastasis in the liver correlates with reduced Th1 immune responses. *Parasite Immunol.* 2015;37(1):16-22. doi: 10.1111/pim.12152
48. Oikonomopoulou K, Yu H, Wang Z, et al. Association between Echinococcus granulosus infection and cancer risk – a pilot study in Cyprus. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1955-61. doi: 10.1515/cclm-2016-0125
49. Ferreira S, Fernandes R, Botelho MC. Fasciola hepatica extract induces cell death of mammalian cells. *Antiinfect Agents.* 2018;16:144-6. doi: 10.2174/1570180815666180531102555
50. Fernandes R, Alves H, Botelho MC. The cancer hygiene hypothesis: from theory to therapeutic helminths. *Curr Cancer Ther Rev.* 2019. doi: 10.2174/1573394714666181003143717

Поступила 14.04.2020