

УДК: 616-006:616-006.6-022: 616-002.2

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ В ХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНВАЗИИ ПЕЧЕНОЧНЫМИ СОСАЛЬЩИКАМИ

А.О. Богданов, Д.В. Прокудина, А.Н. Байков, И.В. Салтыкова

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: AxBogdanov@gmail.com

Аннотация

Холангиокарцинома характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой пятилетней выживаемостью. Прослеживается связь между заболеваемостью описторхозом и высокой частотой возникновения холангиокарциномы в странах Юго-Восточной Азии. Печеночные сосальщики *Clonorchis Sinensis* и *Opisthorchis viverrini* являются канцерогенами I класса. Известно, что в Российской Федерации также существует несколько эндемических очагов заболеваемости описторхозом. Важнейшим фактором, который обуславливает канцерогенез при описторхозной инвазии, является хроническое воспаление. В обзорной статье основное внимание уделено связи хронического воспаления, вызванного инвазией печеночных сосальщиков, и холангиокарциномы. Обобщены имеющиеся знания о факторах риска развития холангиокарциномы, а также данные о молекулярных аспектах индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками.

Ключевые слова: холангиокарцинома, печеночные сосальщики, хроническое воспаление, канцерогенез.

В Российской Федерации в 2013 г. было выявлено свыше 535 000 новых случаев заболевания раком, что на 15,0 % больше, чем в 2003 г. Злокачественные новообразования устойчиво занимают второе место среди причин смертности населения России. Их удельный вес в общей структуре смертности составляет около 14 % [7]. Холангиокарцинома (ХК) является сравнительно редкой формой рака и составляет менее 1 % от общего объема злокачественных новообразований. Тем не менее ХК является второй по распространенности формой первичного рака печени в некоторых регионах Америки, Европы и Азии. Первичный рак желчных протоков характеризуется неблагоприятным прогнозом, низкой эффективностью применяемых методов лечения, а также низким уровнем пятилетней выживаемости, не превышающим 5 %, что во многом обусловлено поздней диагностикой, до 60 % случаев ХК диагностируются на III–IV стадиях [8, 9].

Показана связь между высокой частотой возникновения ХК и заболеваемостью описторхозом и клонорхозом в странах с эндемическими очагами инвазии *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* [10]. По данным международных эпидемиологических исследований, заболеваемость ХК в европейских странах варьирует от 2 до 8 на 100 тыс. В регионах Китая и Республики Корея, являющихся эндемическими очагами инвазии *C. sinensis*, заболеваемость ХК составляет 32 случая на 100 тыс. В

Северных регионах Тайланда, которые являются эндемическими очагами инвазии *O. viverrini*, заболеваемость ХК достигает 96 случаев на 100 тыс. [3]. В Российской Федерации также существует несколько эндемических очагов заболеваемости описторхозом (*O. felinus*). Из них самые крупные находятся на территории Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов, а также Тюменской, Томской, Омской и Новосибирской областей [2].

Фундаментальных исследований, построенных на принципах доказательной медицины, о связи инвазии *O. felinus* и ХК в России не проводилось. Согласно госпитальным регистрам у больных описторхозом в 8–13 % случаев выявляется рак желчных протоков различных видов [4]. В эндемических очагах рак печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков встречается в 3–9 раз, а внепеченочных желчных протоков – в 13 раз чаще, чем на остальных территориях [5]. Канцерогенный потенциал *O. felinus* показан на экспериментальных моделях: мариты *O. felinus* способствуют возникновению у золотистых хомячков таких патологических изменений желчных протоков, как гиперплазия эпителия и перидуктальный фиброз, которые являются состоянием, предшествующим ХК [27].

Взаимосвязь между инвазией печеночными сосальщиками и ХК активно исследуется. Понимание этиологии ХК и молекулярных механизмов канце-

рогенеза позволит разработать новые методы ранней диагностики ХК с помощью молекул-маркеров. Кроме того, изучение молекулярных аспектов канцерогенеза при описторхозе в перспективе может привести к обнаружению новых терапевтических мишеней при ХК, а также существенно увеличить эффективность методов химиотерапии.

Факторы риска развития холангиокарциномы

В настоящее время определены основные факторы риска формирования холангиокарциномы, к которым, в первую очередь, относятся такие заболевания, как первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, кисты желчных протоков, желчнокаменная болезнь, гепатит В и С, алкоголизм, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Кроме того, риск развития ХК зависит от генетических особенностей организма и особенностей диеты (канцерогены, которые содержатся в пище или образуются в ходе ее приготовления) [43]. Могут увеличивать риск развития холангиокарциномы различные виды бактерий *Helicobacter* (*H. pylori*, *H. bilis*, *H. Hepaticus*, *H. ganmani*) [50] и инвазия печеночными сосальщиками. В ряде исследований доказана канцерогенность некоторых печеночных сосальщиков [10, 22]. В 2012 г. Международным агентством по изучению рака (МАИР) *O. viverrini* и *C. sinensis* были признаны канцерогенами 1 класса. Кроме того, развитие внутривисцеральной ХК может быть индуцировано инвазией *Fasciola gigantica* или *F. hepatica* [26]. По данным ВОЗ, по меньшей мере 56 млн человек в мире страдают от одной или более трематодных инфекций пищевого происхождения. Случаи подобных инфекций зарегистрированы более чем в 70 странах мира; однако наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Южной Америки [1].

Механизмы индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками

Установлено, что хроническая инвазия *C. sinensis* или *O. viverrini* может инициировать или способствовать канцерогенезу тремя путями [37]:

1. Иммуновоспалительный путь. В эксперименте с инвазией *O. viverrini* показано, что в ответ на антигены описторхов развивается воспалительный иммунный ответ организма хозяина. Иммунный ответ направлен на устранение патогена и его элиминацию из организма, однако в случае инвазии печеночными сосальщиками элиминации гельминта не происходит и в результате развивается вторично-хроническое воспаление [29]. Хроническое воспаление характеризуется длительной стимуляцией клеток иммунной системы, изменением профиля продуцируемых ими цитокинов, а также миграцией активированных макрофагов

и полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в очаг воспаления. Активированные макрофаги и ПЯЛ продуцируют активные формы кислорода, протеолитические ферменты, цитокины с провоспалительным эффектом и ростовые факторы. Наличие этих продуктов в очаге воспаления приводит к параллельному развитию двух процессов: альтерации окружающих клеток и в то же время активной регенерации поврежденных тканей [30]. Известно, что наличие длительного повреждения холангиоцитов и митогенное действие ростовых факторов являются промежуточными звеньями формирования таких гепатобилиарных патологий при описторхозе, как перидуктальный фиброз, стриктуры и кисты желчных протоков с развитием холестаза, а также приводят к развитию холангиокарциномы [38].

2. Механический путь. Альтерация и воспаление желчных протоков происходят за счет механического воздействия сосальщиками в процессе питания и передвижения. Обе, ротовая и вентральная, присоски паразита присасываются к стенке желчного протока и нарушают целостность холангиоцитов, что способствует поддержанию хронического воспаления [37]. Помимо повреждения эпителия желчных протоков присосками, мариты описторхов механически препятствуют нормальному оттоку желчи. Есть данные о том, что компоненты застоявшейся желчи могут взаимодействовать друг с другом, а также с активными формами кислорода в очаге воспаления, в результате чего образуются эндогенные канцерогены, которые оказывают мутагенное воздействие на ДНК холангиоцитов [20, 47]. Со временем повреждение стенок желчных протоков становятся более выраженными, происходит изъязвление в местах присасывания паразитов. Яйца описторхов могут проникать в перидуктальные ткани через язвы и вызывать гранулематозное воспаление, что приводит к развитию перидуктального фиброза [22]. Кроме того, показано, что паразиты увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам и ускоряют канцерогенез за счет хронического раздражения [31].

3. Воздействие секреторных и экскреторных продуктов описторхов на эпителиальные клетки желчных протоков. Паразиты экскретируют низкомолекулярные продукты метаболизма, которые сами по себе или после взаимодействия с компонентами желчи или с активными формами кислорода могут проникать через мембраны клеток эпителия желчных протоков и оказывать свое токсическое и канцерогенное воздействие [42]. Кроме того, в процессе жизнедеятельности описторхи секретируют множество белковых продуктов, которые выполняют функции защиты паразита от иммунной системы хозяина, участвуют в поглощении пищи, облегчают внедрение паразита в ткани хозяина [29]. Секреторные продукты

описторхов также могут способствовать созданию онкогенной среды в организме. Установлено, что некоторые из этих продуктов являются митогенами и способны нарушать регуляцию клеток организма хозяина. Например, в эксперименте на мышинных фибробластах клетки, которые культивировали с маридами *O. viverrini* пролиферировали в 4 раза быстрее, чем в культуре без марит. Доказано, что *O. viverrini* выделяет в желчь гранулиноподобный фактор роста-1 (Ov-GRN-1), который стимулирует пролиферацию клеток хозяина, препятствует апоптозу, вызывает гиперплазию и метаплазию эпителия желчных протоков [35]. Помимо этого установлено, что цистеиновые протеиназы (катепсин F и катепсин B), секретлируемые *O. viverrini* способствуют возникновению ХК в результате повреждения желчных протоков [40]. Естественно, что все секреторные белковые продукты паразитов являются иммуногенными и способствуют поддержанию хронического воспаления.

Согласно последним данным, существует еще один путь индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками. Мариты *O. viverrini* являются переносчиками онкогенной микробиоты, в частности бактерий рода *Helicobacter*. Известно, что *H. hepaticus* и *H. bilis* являются факторами развития заболеваний гепатобилиарной системы, а также способствуют возникновению колоректального рака и опухолей желчных протоков [12]. Таким образом, паразиты могут способствовать возникновению ХК за счет переноса в организм хозяина онкогенной микрофлоры или создания условий для ее существования.

Таким образом, несмотря на то, что механизмы взаимоотношений в системе паразит – хозяин пока досконально не изучены, можно утверждать, что инвазия печеночных сосальщиков существенно увеличивает риск возникновения холангиокарциномы, главным образом путем модуляции воспалительного иммунного ответа организма хозяина.

Хроническое воспаление и холангиокарцинома

Важнейшим фактором, который обуславливает формирование ХК при описторхозной инвазии, является хроническое воспаление. Эти молекулярные процессы основываются на нескольких основных механизмах. В первую очередь, хроническое воспаление при описторхозной инвазии приводит к активации ядерного фактора транскрипции каппа б (NF-κB) различными путями, а также индуцирует продукцию провоспалительных интерлейкинов (IL) [30]. Этот фактор контролирует экспрессию генов, участвующих в регуляции воспаления, апоптоза и клеточного цикла. Известно, что изменение регуляции этого транскрипционного фактора способствует развитию инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также раковых опухолей. NF-κB может быть активирован раз-

личными стимулами, такими как цитокины (IL-1, TNF), лиганды толл-подобных рецепторов, активные формы кислорода [19].

Роль IL-6 в канцерогенезе

Цитокины и факторы роста, обладающие провоспалительным и пролиферативным действием, такие как IL-6, IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли (TNF-α), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α и TGF-β), эпидермальный фактор роста (EGF), а также фактор роста фибробластов (FGF) участвуют в патогенезе ХК [28]. Исследователи отмечают, что IL-6 играет центральную роль в малигнизации холангиоцитов [39, 41]. Установлено, что ответ на стимуляцию IL-6 различается у нормальных и злокачественных клеток. В клетках ХК наблюдается гиперэкспрессия гена, кодирующего интерлейкин 6, и гена, кодирующего рецептор к IL-6, а также высокое содержание митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK). IL-6 способствует канцерогенезу эпителия желчных протоков несколькими путями [8]. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии микроРНК, что приводит к нарушению клеточного цикла и препятствует апоптозу аномальных клеток. Показано, что активация p38 MAPK посредством IL-6 приводит к снижению экспрессии микроРНК-373, а также есть сведения о значительном снижении уровня экспрессии микроРНК-214 [11, 24]. Результаты других исследований свидетельствуют об увеличении экспрессии микроРНК-21 [44]. IL-6 также может изменять статус метилирования ДНК в холангиоцитах путем увеличения экспрессии гена ДНК метилтрансферазы-1 (DNMT-1). Активация DNMT-1 приводит к метилированию генов-онкосупрессоров (*p14(ARF)*, *DAPK*, *ASC*), что способствует накоплению онкогенных мутаций с последующей бесконтрольной пролиферацией аномальных клеток [45]. Кроме того, IL-6 способствует выживанию клеток с поврежденной ДНК, за счет увеличения содержания антиапоптотического белка Mcl-1 в результате активации p38 MAPK и белка STAT3. Таким образом, активация рецептора IL-6, приводит к запуску нескольких молекулярных путей, которые опосредуют развитие рака: JAK/STAT3, p38MAPK, ERK1/2 и PI3K/Akt [18].

Роль оксидативного стресса в формировании рака желчных протоков

При воспалении происходит цитокинзависимая активация эффекторных клеток иммунной системы. Активированные макрофаги и ПЯЛ продуцируют активные формы кислорода и азота (АФК), вызывая окислительный стресс клеток желчных протоков [32]. В экспериментах было показано, что антигены паразитов могут стимулировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы не только в клетках иммунной системы, но и в самих

клетках эпителия желчных протоков, что также приводит к окислительным модификациям ДНК холангиоцитов. Избыточные концентрации NO и других активных форм кислорода оказывают прямой цитотоксический и мутагенный эффект, могут приводить к нарушению клеточного цикла. АФК также могут способствовать формированию холангиокарциномы путем активации NF-κB и угнетения апоптоза поврежденных клеток, например в результате нитрозирования каспазы 9 [33]. В эксперименте было показано, что инвазия *O. viverrini* у хомяков приводит к накоплению в клетках эпителия желчных протоков 8-нитрогуанина и 8-оксо-7,8-дигидрокси-2-дезоксигуанина, которые являются маркерами окислительного повреждения ДНК [34]. К тому же окислительный стресс приводит к запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ также могут повреждать ДНК, что приводит к возникновению онкогенных мутаций [13].

Помимо этого, АФК могут вызывать дуктальный холестаз путем ингибирования ионных транспортеров желчевыводящих клеток [36]. Известно, что в желчи пациентов с воспалительными заболеваниями печени, сопровождающимися холестазом, содержатся оксистеролы в высоких концентрациях: 7-α-гидроксихолестерол, 7-β-гидроксихолестерол, холестантриол и 7-кетохолестерол, а также повышенные концентрации желчных кислот [21]. Оксистеролы способствуют возникновению рака желчных протоков путем угнетения антиоксидантных механизмов защиты клеток и непосредственного окислительного повреждения ДНК [25]. Желчные кислоты вызывают гиперэкспрессию гена циклооксигеназы-2 (COX-2), подавляют экспрессию гена E-кадгерина, а также активируют рецептор к эпидермальному фактору роста, что приводит к нарушению деградации антиапоптотического белка Mcl-1. Тем самым желчные кислоты способствуют формированию ХК, путем выживания поврежденных клеток и стимуляции их пролиферации [14, 46, 48]. Описан еще один путь, благодаря которому воспаление может привести к развитию рака. Запуск NF-κB АФК и провоспалительными цитокинами может привести к избыточной активации цитидин-деаминазы, которая оказывает прямое мутагенное действие на ДНК холангиоцитов [23].

Роль рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) в канцерогенезе холангиокарциномы

В эксперименте показано, что в ходе воспаления активируется рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) и увеличивается экспрессия гена, кодирующего этот белок. RAGE является мультилигандным паттерн-распознающим рецептором и может быть активирован конечными продуктами гликирования, молекулами семейства S100 или

молекулой белка B1 высокомолекулярной группы (HMGB1). Взаимодействие RAGE с лигандом приводит к активации NF-κB с помощью белка MyD88, а также активирует сигнальные пути, опосредованные p38 MAPK, ERK 1/2, JNK, JAK, STAT и Rac-Cdc42. Массовая активация сигнальных путей приводит к генерации активных форм кислорода и синтезу провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8. Таким образом, RAGE замыкает «порочный круг» и способствует поддержанию хронического воспаления [16].

Роль матриксных металлопротеиназ в формировании ХК

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые играют важную роль в развитии различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований [6]. Воспаление может приводить к увеличению экспрессии генов некоторых ММП, таких как ММП-2, ММП-7 и ММП-9 [49]. Установлено, что ММП-7 может способствовать развитию ХК, за счет индукции пролиферации клеток путем активации рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR). Кроме того, матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в метастазировании раковых клеток. Показано, что в сформированной ХК матриксные металлопротеиназы ММП-7, ММП-9 способствуют пролиферации и метастазированию клеток опухоли за счет деградации коллагена IV типа, фибронектина и ламинина [15]. По результатам других исследований установлено, что активация RAGE приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и гена, кодирующего ММП-2. VEGF и ММП-2 способствуют формированию капилляров в растущей опухоли [17].

Заключение

Инвазия печеночными сосальщиками является одним из факторов, способствующих развитию рака желчных протоков. Выделяют три основных пути, способствующих канцерогенезу желчных протоков при хронической описторхозной инвазии: иммуновоспалительный механизм, механическое воздействие, а также влияние экскреторных и секреторных продуктов паразитов на клетки желчных протоков. Кроме того, изучается возможность переноса паразитами в организм хозяина онкогенной микрофлоры.

Важными молекулярными звеньями и механизмами, которые обуславливают развитие ХК в результате хронического воспаления, вызванного описторхозной инвазией, являются запуск сигнального пути, опосредованного NF-κB, дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов, в частности, центральная роль отводится IL-6, активация рецептора для конечных продуктов гликирования

RAGE, который способствует поддержанию хронического воспаления, и экспрессия матричных металлопротеиназ (ММП-7 и ММП-9), которые обладают митогенным эффектом. Помимо этого, известно, что важным фактором в формировании ХК при описторхозе является окислительный стресс. Генерация АФК, оксида азота II (NO) и продукция оксистеролов играют решающую роль в формировании онкогенных мутаций в ДНК клеток печени.

Современные исследования молекулярных основ формирования ХК на фоне описторхоза

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения (URL: <http://www.who.int> 25.04.2015)
2. Официальный сайт Роспотребнадзора (URL: <http://77.rospotrebнадzor.ru> 30.04.2015)
3. Официальный сайт Европейского общества медицинской онкологии (URL: <http://www.esmo.org> 27.06.2015)
4. Базин И.С., Гарин А.М. Лечение холангиоцеллюлярного рака желчных протоков, рака желчного пузыря и рака Фатерова сосочка // Русский медицинский журнал. 2002. № 24. С. 1103–1108.
5. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе // Бюллетень сибирской медицины. 2002. № 2. С. 71–77.
6. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Чижжевская С.Ю. Роль матричных металлопротеиназ в развитии и прогнозе плоскоклеточных карцином головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 48–53.
7. Старинский В.В., Каприн А.Д., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. С. 4–8.
8. Braconi C., Patel T. Cholangiocarcinoma: new insights into disease pathogenesis and biology // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010. Vol. 24 (4). P. 871–884. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.006.
9. Cardinale V., Wang Y., Carpino G., Reid L.M., Gaudio E., Avaro D. Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2041–2042. doi: 10.1002/hep.25587.
10. Choi B.I., Han J.K., Hong S.T., Lee K.H. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17 (3). P. 540–552.
11. Chen Y.J., Luo J., Yang G.Y., Yang K., Wen S.Q., Zou S.Q. Mutual regulation between microRNA-373 and methyl-CpG-binding domain protein 2 in hilar cholangiocarcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (29). P. 3849–3861. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3849.
12. Deenonpoe R., Chomvarin C., Pairojkul C., Chamgramol Y., Loukas A., Brindley P.J., Sripa B. The Carcinogenic Liver Fluke *Opisthorchis viverrini* is a Reservoir for Species of *Helicobacter* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (5). P. 1751–1758.
13. Dechakhamphu S., Pinlaor S., Sithithaworn P., Nair J., Bartsch H., Yongvanit P. Lipid peroxidation and etheno DNA adducts in white blood cells of liver fluke-infected patients: protection by plasma alpha-tocopherol and praziquantel // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (1). P. 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
14. Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Ii T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T., Unno M. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99 (9). P. 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
15. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M., Komori Y., Eguchi H., Yada K., Kitano S. Expression of Matrix Metalloproteinase-7 is an Unfavorable Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16 (4). P. 842–848. doi: 10.1007/s11605-011-1813-2.
16. Hirata K., Takada M., Suzuki Y., Kuroda Y. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human biliary cancer cells // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50 (53). P. 1200–1207.
17. Hoffmann S., Friedrichs U., Eichler W., Rosenthal A., Wiedemann P. Advanced glycation end products induce choroidal endothelial cell proliferation, matrix metalloproteinase-2 and VEGF upregulation in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002. Vol. 240 (12). P. 996–1002.
18. Isomoto H., Kobayashi S., Werneburg N.W., Bronk S.F., Guicciardi M.E., Frank D.A., Gores G.J. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells // *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (6). P. 1329–1338.
19. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment // *Mol. Cells*. 2014. Vol. 37 (3). P. 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
20. Jusakul A., Loilome W., Namwat N., Haigh W.G., Kuver R., Dechakhamphu S., Sukontawarin P., Pinlaor S., Lee S.P., Yongvanit P. Liver fluke-induced hepatic oxysterols stimulate DNA damage and apoptosis in cultured human cholangiocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 731 (1–2). P. 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
21. Jusakul A., Yongvanit P., Loilome W., Namwat N., Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 1–8. doi: 10.1186/1476-511X-10-44.
22. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S.J., Pengsaa P., Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (5). P. 666–674.
23. Komori J., Marusawa H., Machimoto T., Endo Y., Kinoshita K., Kou T., Haga H., Imai I., Uemoto S., Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (3). P. 888–896. doi: 10.1002/hep.22125.
24. Li B., Han Q., Zhu Y., Yu Y., Wang J., Jiang X. Down-regulation of miR-214 contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by targeting Twist // *FEBS J.* 2012. Vol. 79 (13). P. 2393–2398. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08618.x.
25. Lizard G., Gueldry S., Sordet O., Monier S., Athias A., Miguet C., Bessede G., Lemaire S., Solary E., Gambert P. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production // *Faseb J.* 1998. Vol. 12 (15). P. 1651–1663.
26. Losada H., Hirsch M., Guzmán P., Fonseca F., Hofmann E., Alanis M. Fascioliasis simulating an intrahepatic cholangiocarcinoma-Case report with imaging and pathology correlation // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2015. Vol. 4 (1). E. 1–7. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.15.
27. Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V., Lvova M.N., Katokhin A.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A. Role of *Opisthorchis felinus* on induction of bile duct cancer // *Parazitologiya*. 2015. Vol. 49 (1). P. 3–11.
28. Mathema V.B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (4). P. 1307–1313.
29. Ninlawan K., O'Hara S.P., Splinter P.L., Yongvanit P., Kaewkes S., Surapaatoo A., LaRusso N.F., Sripa B. *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte // *Parasitol. Int.* 2010. Vol. 59 (4). P.616–621. doi: 10.1016/j.parint.2010.09.008.
30. Pal S., Bhattacharjee A., Ali A., Mandal N.C., Mandal S.C., Pal M. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism // *J. Inflamm. (Lond)*. 2014. Vol. 11. P. 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
31. Patel T. Cholangiocarcinoma // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3 (1). P. 33–42.
32. Pinlaor S., Hiraku Y., Ma N., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrate DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis // *Nitric Oxide*. 2004. Vol. 11 (2). P. 175–183.
33. Pinlaor S., Hiraku Y., Yongvanit P., Tada-Oikawa S., Ma N., Pinlaor P., Sithithaworn P., Sripa B., Murata M., Oikawa S., Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage via NF- κ B expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119 (5). P. 1067–1072.
34. Pinlaor S., Ma N., Hiraku Y., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-

7,8-dihydro-20-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25 (8). P. 1535–1542.

35. Smout M.J., Laha T., Mulvenna J., Srija B., Suttiprapa S., Jones A., Brindley P.J., Loukas A. A Granulin-Like Growth Factor Secreted by the Carcinogenic Liver Fluke, *Opisthorchis viverrini*, Promotes Proliferation of Host Cells // *PLoS Pathogens*. 2009. Vol. 5 (10). P. 3–13. doi: 10.1371/journal.ppat.1000611.

36. Spirli C., Fabris L., Duner E., Fiorotto R., Ballardini G., Roskams T., Larusso N.F., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124 (3). P. 737–753.

37. Srija 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. Vol. 28 (10). P. 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.

38. Srija B., Kaewkes S., Sithithaworn P., Mairiang E., Laha T., Smout M., Pairojkul C., Bhudhisawasdi V., Tesana S., Thinkamrop B., Bethony J.M., Loukas A., Brindley P.J. Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma // *PLoS Medicine*. 2007. Vol. 4 (7). P. 1148–1155.

39. Srija B., Thinkamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., Periago M.V., Bhudhisawasdi V., Yonglithitpagon P., Mulvenna J., Brindley P.J., Loukas A., Bethony J.M. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. Vol. 6 (5). P. 1–9. doi: 10.1371/journal.pntd.0001654.

40. Srija J., Laha T., To J., Brindley P.J., Srija B., Kaewkes S., Dalton J.P., Robinson M.W. Secreted cysteine proteases of the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*: regulation of cathepsin F activation by autocatalysis and trans-processing by cathepsin B // *Cell Microbiol.* 2010. Vol. 12 (6). P. 781–795. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01433.x.

41. Sugawara H., Yasoshima M., Katayanagi K., Kono N., Watanabe Y., Harada K., Nakamura Y. Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma // *Histopathology*. 1998. Vol. 33 (2). P. 145–153.

42. Tielens A.G., van den Heuvel J.M., van den Bergh S.G. The energy metabolism of *Fasciola hepatica* during its development in the final host // *Mol. Biochem. Parasitol.* 1984. Vol. 13 (3). P. 301–307.

43. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2011. Vol. 54 (1). P. 173–184. doi: 10.1002/hep.24351.

44. Wang L.J., He C.C., Sui X., Cai M.J., Zhou C.Y., Ma J.L., Wu L., Wang H., Han S.X., Zhu Q. MiR-21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth in vitro and in vivo by targeting PTPN14 and PTEN // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (8). P. 5932–5946.

45. Wehbe H., Henson R., Meng F., Mize-Berge J., Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (21). P. 10517–10524.

46. Werneburg N.W., Yoon J.H., Higuchi H., Gores G.J. Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. Vol. 285 (1). P. 31–36.

47. Wonkchalee O., Boonmars T., Kaewkes S., Chamgramol Y., Pairojkul C., Wu Z., Juasook A., Sudsarn P., Boonjaraspinyo S. *Opisthorchis viverrini* infection causes liver and biliary cirrhosis in gerbils // *Parasitol. Res.* 2011. Vol. 109 (3). P. 545–551. doi: 10.1007/s00436-011-2282-y.

48. Yoon J.H., Werneburg N.W., Higuchi H., Canbay A.E., Kaufmann S.H., Akgul C., Edwards S.W., Gores G.J. Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62 (22). P. 6500–6505.

49. Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14 (2). P. 163–176.

50. Zhou D., Wang J.D., Weng M.Z., Zhang Y., Wang X.F., Gong W., Quan Z.W. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25 (4). P. 447–454. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.

Поступила 27.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Александр Олегович, студент медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: AxBogdanov@gmail.com. SPIN-код: 7566-5860.

Прокудина Дарья Владимировна, студентка медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: dariya1992@mail.ru. SPIN-код: 7768-5902.

Байков Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». SPIN-код: 3510-4400.

Салтыкова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: ira.saltikova@mail.ru. SPIN-код: 9432-3873.

MOLECULAR MECHANISMS THAT LEAD TO CHOLANGIOCARCINOMA, DURING CHRONIC INFECTION OF LIVER FLUKES

A.O. Bogdanov, D.V. Prokudina, A.N. Baykov, I.V. Saltykova

Siberian State Medical University, Tomsk
2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: AxBogdanov@gmail.com

Abstract

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor, characterized by poor prognosis and a low five-year survival rate. There is a clear correlation between the incidence of opisthorchiasis and high incidence of cholangiocarcinoma in South-East Asia. Liver flukes *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini* are I class carcinogens. There are some endemic regions of opisthorchiasis in the Russian Federation. The most important factor that leads to carcinogenesis during liver fluke infection is chronic inflammation. This review article focuses on the communication of chronic inflammation caused by invasion of liver flukes and cholangiocarcinoma. This paper summarizes the current knowledge about the risk factors for cholangiocarcinoma, as well as knowledge about the molecular aspects of the induction of carcinogenesis by liver flukes.

Key words: cholangiocarcinoma, liver flukes, chronic inflammation, carcinogenesis.

REFERENCES

1. The official website of the World Health Organization (URL: <http://www.who.int> 25.04.2015)
2. The official website of Rospotrebnadzor (URL: <http://77.rospotreb-nadzor.ru> 30.04.2015)
3. The official website of European Society for Medical Oncology (URL: <http://www.esmo.org> 27.06.2015)
4. Bazin I.S., Garin A.M. Treatment of cholangiocellular bile duct-cancer, gallbladder cancer and cancer of the papilla of Vater // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002. № 24. P. 1103–1108. [in Russian]
5. Brazhnikova N.A., Tolkaeva M.V. Cancer of liver, biliary tracts and pancreas at chronic opisthorchosis // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2002. № 2. P. 71–77. [in Russian]
6. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu. Role of MMP-2 and MMP-9 in the development and prognosis of squamous cell head and neck carcinoma // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 6. P. 48–53. [in Russian]
7. Starinskij V.V., Kaprin A.D., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). M., 2015. P. 4–8. [in Russian]
8. Braconi C., Patel T. Cholangiocarcinoma: new insights into disease pathogenesis and biology // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010. Vol. 24 (4). P. 871–884. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.006.
9. Cardinale V., Wang Y., Carpino G., Reid L.M., Gaudio E., Alvaro D. Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2041–2042. doi: 10.1002/hep.25587.
10. Choi B.L., Han J.K., Hong S.T., Lee K.H. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17 (3). P. 540–552.
11. Chen Y.J., Luo J., Yang G.Y., Yang K., Wen S.Q., Zou S.Q. Mutual regulation between microRNA-373 and methyl-CpG-binding domain protein 2 in hilar cholangiocarcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (29). P. 3849–3861. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3849.
12. Deenonpoe R., Chomvarin C., Pairojkul C., Chamgramol Y., Loukas A., Brindley P.J., Sripa B. The Carcinogenic Liver Fluke *Opisthorchis viverrini* is a Reservoir for Species of *Helicobacter* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (5). P. 1751–1758.
13. Dechakhamphu S., Pinlaor S., Sithithaworn P., Nair J., Bartsch H., Yongvanit P. Lipid peroxidation and etheno DNA adducts in white blood cells of liver fluke-infected patients: protection by plasma alpha-tocopherol and praziquantel // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (1). P. 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
14. Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Ii T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T., Unno M. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99 (9). P. 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
15. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M., Komori Y., Eguchi H., Yada K., Kitano S. Expression of Matrix Metalloproteinase-7 is an Unfavorable Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16 (4). P. 842–848. doi: 10.1007/s11605-011-1813-2.
16. Hirata K., Takada M., Suzuki Y., Kuroda Y. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human biliary cancer cells // *Hepato-gastroenterology*. 2003. Vol. 50 (53). P. 1200–1207.
17. Hoffmann S., Friedrichs U., Eichler W., Rosenthal A., Wiedemann P. Advanced glycation end products induce choroidal endothelial cell proliferation, matrix metalloproteinase-2 and VEGF upregulation in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002. Vol. 240 (12). P. 996–1002.
18. Isomoto H., Kobayashi S., Werneburg N.W., Bronk S.F., Guicciardi M.E., Frank D.A., Gores G.J. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells // *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (6). P. 1329–1338.
19. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment // *Mol. Cells*. 2014. Vol. 37 (3). P. 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
20. Jusakul A., Loilome W., Namwat N., Haigh W.G., Kuver R., Dechakhamphu S., Sukontawarin P., Pinlaor S., Lee S.P., Yongvanit P. Liver fluke-induced hepatic oxysterols stimulate DNA damage and apoptosis in cultured human cholangiocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 731 (1–2). P. 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
21. Jusakul A., Yongvanit P., Loilome W., Namwat N., Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 1–8. doi: 10.1186/1476-511X-10-44.
22. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S.J., Pengsaa P., Sripa B. Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (5). P. 666–674.
23. Komori J., Marusawa H., Machimoto T., Endo Y., Kinoshita K., Kou T., Haga H., Ikai I., Uemoto S., Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (3). P. 888–896. doi: 10.1002/hep.22125.
24. Li B., Han Q., Zhu Y., Yu Y., Wang J., Jiang X. Down-regulation of miR-214 contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by targeting Twist // *FEBS J.* 2012. Vol. 79 (13). P. 2393–2398. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08618.x.
25. Lizard G., Gueldry S., Sordet O., Monier S., Athias A., Miguet C., Bessede G., Lemaire S., Solary E., Gambert P. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production // *Faseb J.* 1998. Vol. 12 (15). P. 1651–1663.
26. Losada H., Hirsch M., Guzmán P., Fonseca F., Hofmann E., Alanís M. Fascioliasis simulating an intrahepatic cholangiocarcinoma—Case report with imaging and pathology correlation // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2015. Vol. 4 (1). E. 1–7. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.15.
27. Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V., Lvova M.N., Katokhin A.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A. Role of opisthorchis felineus on induction of bile duct cancer // *Parazitologiya*. 2015. Vol. 49 (1). P. 3–11.
28. Mathema V.B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (4). P. 1307–1313.
29. Ninlawan K., O'Hara S.P., Splinter P.L., Yongvanit P., Kaewkes S., Surapaitoon A., Larusso N.F., Sripa B. Opisthorchis viverrini excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte // *Parasitol. Int.* 2010. Vol. 59 (4). P. 616–621. doi: 10.1016/j.parint.2010.09.008.
30. Pal S., Bhattacharjee A., Ali A., Mandal N.C., Mandal S.C., Pal M. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism // *J. Inflamm. (Lond)*. 2014. Vol. 11. P. 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
31. Patel T. Cholangiocarcinoma // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3 (1). P. 33–42.
32. Pinlaor S., Hiraku Y., Ma N., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrate DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis // *Nitric Oxide*. 2004. Vol. 11 (2). P. 175–183.
33. Pinlaor S., Hiraku Y., Yongvanit P., Tada-Oikawa S., Ma N., Pinlaor P., Sithithaworn P., Sripa B., Murata M., Oikawa S., Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage via NF-kappaB expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119 (5). P. 1067–1072.
34. Pinlaor S., Ma N., Hiraku Y., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25 (8). P. 1535–1542.
35. Smout M.J., Laha T., Mulvenna J., Sripa B., Suttiprapa S., Jones A., Brindley P.J., Loukas A. A Granulin-Like Growth Factor Secreted by the Carcinogenic Liver Fluke, *Opisthorchis viverrini*, Promotes Proliferation of Host Cells // *PLoS Pathogens*. 2009. Vol. 5 (10). P. 3–13. doi: 10.1371/journal.ppat.1000611.
36. Spirli C., Fabris L., Duner E., Fiorotto R., Ballardini G., Roskams T., Larusso N.F., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124 (3). P. 737–753.
37. 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. Vol. 28 (10). P. 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
38. Sripa B., Kaewkes S., Sithithaworn P., Mairiang E., Laha T., Smout M., Pairojkul C., Bhudhisawasdi V., Tesana S., Thinkamrop B., Bethony J.M., Loukas A., Brindley P.J. Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma // *PLoS Medicine*. 2007. Vol. 4 (7). P. 1148–1155.
39. Sripa B., Thinkamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., Periago M.V., Bhudhisawasdi V., Yonglithipagon P., Mulvenna J., Brindley P.J., Loukas A., Bethony J.M. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. Vol. 6 (5). P. 1–9. doi: 10.1371/journal.pntd.0001654.
40. Sripa J., Laha T., To J., Brindley P.J., Sripa B., Kaewkes S., Dalton J.P., Robinson M.W. Secreted cysteine proteases of the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*: regulation of cathepsin F activation by autocatalysis and trans-processing by cathepsin B // *Cell Microbiol.* 2010. Vol. 12 (6). P. 781–795. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01433.x.
41. Sugawara H., Yasoshima M., Katayanagi K., Kono N., Watanabe Y., Harada K., Nakanuma Y. Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma // *Histopathology*. 1998. Vol. 33 (2). P. 145–153.

42. Tielens A.G., van den Heuvel J.M., van den Bergh S.G. The energy metabolism of *Fasciola hepatica* during its development in the final host // *Mol. Biochem. Parasitol.* 1984. Vol. 13 (3). P. 301–307.
43. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2011. Vol. 54 (1). P. 173–184. doi: 10.1002/hep.24351.
44. Wang L.J., He C.C., Sui X., Cai M.J., Zhou C.Y., Ma J.L., Wu L., Wang H., Han S.X., Zhu Q. MiR-21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth in vitro and in vivo by targeting PTPN14 and PTEN // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (8). P. 5932–5946.
45. Wehbe H., Henson R., Meng F., Mize-Berge J., Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (21). P. 10517–10524.
46. Werneburg N.W., Yoon J.H., Higuchi H., Gores G.J. Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. Vol. 285 (1). P. 31–36.
47. Wonkchalee O., Boonmars T., Kaewkes S., Chamgramol Y., Pairojkul C., Wu Z., Juasook A., Sudsarn P., Boonjaraspinyo S. *Opisthorchis viverrini* infection causes liver and biliary cirrhosis in gerbils // *Parasitol. Res.* 2011. Vol. 109 (3). P. 545–551. doi: 10.1007/s00436-011-2282-y.
48. Yoon J.H., Werneburg N.W., Higuchi H., Canbay A.E., Kaufmann S.H., Akgul C., Edwards S.W., Gores G.J. Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62 (22). P. 6500–6505.
49. Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14 (2). P. 163–176.
50. Zhou D., Wang J.D., Weng M.Z., Zhang Y., Wang X.F., Gong W., Quan Z.W. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25 (4). P. 447–454. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.

ABOUT THE AUTHORS

Bogdanov Alexandr Olegovich, student, Medical-Biological Faculty, Siberian State Medical University. E-mail: AxeBogdanov@gmail.com. SPIN-code: 7566-5860.

Prokudina Daria Vladimirovna, student, Medical-Biological Faculty, Siberian State Medical University. E-mail: dariya1992@mail.ru. SPIN-code: 7768-5902.

Baikov Alexandr Nikolaevich, MD, DSc, Head of Central Research Laboratory, Siberian State Medical University. SPIN-code: 3510-4400.

Saltykova Irina Vladimirovna, MD, PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University. E-mail: ira.saltykova@mail.ru. SPIN-code: 9432-3873.