

УДК 616:595.122

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49

Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы)

Оксана Ивановна Библик

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, e-mail: ok.bibik@yandex.ru

Поступила в редакцию: 30.06.2020; принята в печать: 11.10.2020

Аннотация

Цель исследований: провести анализ литературных источников на установление роли описторхоза в здравоохранении, оценке актуальности гистологических и гистохимических методов при определении эффективности препаратов против гельминтов – возбудителей описторхоза.

Материалы и методы. Проведён анализ источников литературы по изучению описторхоза, распространению его возбудителя и значению для здравоохранения. Изучена официальная документация годовых отчетов, представленных на официальных сайтах.

Результаты и обсуждение. В 2018 г. в стране зарегистрировано более 19,0 тыс. случаев описторхоза (показатель 12,99 на 100 тыс. населения), что от числа всех зарегистрированных биогельминтозов у населения составило 79,5%. Описторхоз характеризуется длительным течением, протекает с частыми обострениями. Наиболее серьезным осложнением является рак печени, желчных протоков и поджелудочной железы – органов паразитирования описторхов. Работы многих авторов раскрывают связь и высокую частоту возникновения холангиокарциномы при заболевании описторхозом в странах с эндемическими очагами инвазии представителей семейства *Opisthorchiidae*. Длительная описторхозная инвазия снижает эффективность антигельминтной терапии, ведет к появлению рецидивных форм заболевания. *Opisthorchis viverrini* официально признан Международным агентством по исследованию рака как биологический канцероген 1-й группы в 2009 г. Канцерогенная роль *O. felineus* еще недостаточно изучена. Однако, жизненные циклы, морфология, локализация в организме человека *O. viverrini* и *O. felineus* схожи. В списке изученных препаратов, обладающих описторхоцидным действием, особое внимание и интерес уделяются средствам растительного происхождения. Гистологическими и гистохимическими методами исследования подтверждена эффективность против таких препаратов растительного происхождения, как экорсол, эрлим и артемизин.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchiidae*, *O. felineus*, эффективность, холангиокарцинома

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Библик О. И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 4. С. 38–49.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49>

© Библик О. И., 2020



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Opisthorchosis is a topical health problem (problem overview and analysis)

Oksana I. Bibik

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
22a Voroshilova st., Kemerovo, 650029, e-mail: ok.bibik@yandex.ru

Received on: 30.06.2020; accepted for printing on: 11.10.2020

Abstract

The purpose of the research is analyzing literature sources to establish the role of opisthorchosis in health care and assessing the relevance of histological and histochemical methods in determining the efficacy of drugs against helminths which are causative agents of opisthorchosis.

Materials and methods. We analyzed literature sources on the study of opisthorchosis, its pathogen spread and its significance for public health. We also reviewed the official documentation of the annual reports presented on the official websites.

Results and discussion. In 2018, more than 19.0 thousand cases of opisthorchosis were recorded in the country (rate is 12.99 per 100 thousand population), which made up 79.5% of all recorded bio-helminthosis in the population. Opisthorchosis is characterized by long course and proceeds with frequent exacerbations. The most serious complication is cancer in the liver, bile ducts and pancreas, which are organs of opisthorchis parasitism. The works of many authors reveal the connection and high incidence of cholangiocarcinoma in patients with opisthorchosis in countries with endemic sites of Opisthorchiidae family representative's infection. Long-term opisthorchosis infection reduces the efficacy of anthelmintic therapy and leads to the appearance of the disease recurrent forms. *Opisthorchis viverrini* was officially recognized as a Group 1 biological carcinogen by the International Agency for Research on Cancer in 2009. The carcinogenic role of *O. felineus* has not yet been sufficiently studied. However, life cycles, morphology and localization in the human body of *O. viverrini* and *O. felineus* are similar. In the list of established medicinal products with opisthorchocidal action, special attention and interest are paid to herbal products. Histological and histochemical research methods confirmed the efficacy against such herbal preparations as ecorcol, erlim and artemisin.

Keywords: opisthorchosis, Opisthorchiidae, *O. felineus*, efficacy, cholangiocarcinoma

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

For citation: Bibik O. I. Opisthorchosis is a topical health problem (problem review and analysis). *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (4): 38–49. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49>

© Bibik O. I., 2020

Введение

Описторхоз, из группы биогельминтозов, наносит немалый ущерб здоровью населения [10]. Большая часть мирового ареала описторхоза находится на территории России [15], границы которого расширяются и, поэтому, описторхоз остается актуальной социально-значимой проблемой здравоохранения, стабильно занимая 4–5 место среди паразитарных болезней ежегодно [17, 25, 26]. Значимость данного трематодоза и его осложнений

определяется тем, что длительное течение болезни, быстрая по темпам и массовости вовлечения в процесс новых контингентов населения существенно снижают активность и потенциал жизни инвазированных [16]. Течение болезни при данной нозологии нередко сопровождается хронизацией процесса и необратимыми осложнениями, а в ряде случаев заканчивается летальным исходом.

Представители семейства Opisthorchiidae *Opisthorchis viverrini* и *O. felineus* давно призна-

ны причиной серьёзных проблем со здоровьем человека [14, 49]. Описторхоз, вызываемый *O. viverrini*, – эндемичный гельминтоз для территории долины реки Меконг. Заболевания, вызванные данным гельминтом, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения в таких странах как Таиланд, Лаос, Камбоджа, Вьетнам, где более 10 миллионов человек инвазированы в результате потребления рыбы, содержащей метацеркарии – возбудителей описторхоза [40]. В Таиланде данным гельминтом поражено 80% населения. В Российской Федерации, Украине и Казахстане возбудителем заболевания преимущественно выступает *O. felinus*, который приурочен к речным системам [15]. Увеличение потока иммигрантов, развитие туристических поездок и увеличение импорта продуктов рыболовства способствуют расширению границ описторхоза.

Возбудитель описторхоза передаётся через заражённую рыбу, следовательно, очаги заболевания распространены среди населения в бассейнах рек, где имеются благоприятные условия для существования и размножения моллюсков (промежуточных хозяев) и карповых рыб, вода которых подвергается значительному фекальному загрязнению, а население употребляет в пищу заражённую личинками описторхов рыбу. Заражение возбудителем заболевания происходит при приеме сырой или плохо термически приготовленной рыбы, содержащей метацеркарии трематод. Поэтому, проблема описторхоза в стране сохраняется и усложняется неконтролируемым увеличением числа рыбоперерабатывающих предприятий, грубо нарушающих технологический режим обеззараживания рыбы от личинок гельминта и реализующих населению эпидемиологически опасную продукцию [26].

Основной источник яиц описторхов – домашние плотоядные и всеядные животные (кошки, собаки, свиньи), особенно кошки и собаки. Кошки считаются хорошим индикатором ситуации по описторхозу на разных территориях [15]. Дикие животные играют дополнительную роль (норка, соболь, лиса, хорёк, волк, водяная крыса, бобры, ондатры, медведь).

В Российской Федерации существует несколько эндемических очагов заболеваемости описторхозом. Неблагополучными являются практически все территории, примыкающие к

бассейнам рек Оби, Иртыша, Томи и их притокам. Обь-Иртышский бассейн считается крупным, напряжённым, самым обширным и интенсивным мировым очагом описторхоза [4, 20]. Самые крупные очаги заболеваемости описторхозом находятся на территории Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов, а также Тюменской, Томской, Омской и Новосибирской областей [16]. Около 600 случаев на 100 тыс. населения в Ханты-Мансийском автономном округе, 200 случаев на 100 тысяч населения в Тюменской области [19]. Инвазирование населения в Западной Сибири *O. felinus* достигает 51,82%, в отдельных районах – свыше 95%. Причина такого распространения заключается в наличии чрезвычайно развитой речной поймы, обеспечивающей условия для циркуляции возбудителя болезни.

Кемеровская область относится к Обь-Иртышскому бассейну. Описторхоз в области занимает устойчиво третье место по распространённости заболеваний гельминтозами среди населения [9, 10]. Высокую инвазированность описторхозом жителей Кемеровской области авторы объясняют целым рядом факторов, среди которых недостаточно развитая и несовершенная санитарно-гигиеническая культура населения, а также отсутствующая система выявления гельминтозов из-за дорогостоящих лабораторных исследований, особенно недоступных для жителей, живущих в сельской местности.

Исследование посвящено анализу литературных источников на установление роли описторхоза в здравоохранении, оценке актуальности гистологических и гистохимических методов при определении эффективности препаратов против гельминтов – возбудителей описторхоза.

Материалы и методы

Проанализированы источники литературы и научные статьи по описторхозу, распространению его возбудителя и значению для здравоохранения. Изучена официальная документация годовых отчетов, представленных на официальных сайтах.

Результаты и обсуждение

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического

благополучия населения в Российской Федерации», описторхоз устойчиво является лидирующим биогельминтозом, оставаясь актуальной социально-значимой проблемой здравоохранения страны [25, 26]. В 2018 г. в стране зарегистрировано более 19,0 тыс. случаев описторхоза (12,99 на 100 тыс. населения), что от числа всех зарегистрированных биогельминтозов у населения в 2018 г. составило 79,5% (рис. 1). При сравнении с 2017 г., зарегистрировано более 18,7 тыс. случаев (12,79 на 100 тыс. населения); отмечается рост заболевания населения описторхозом в стране. Но истинное число больных гельминтозом всегда значительно превышает данные официальной статистики [29].

Высокие показатели заболеваемости населения описторхозом усугубляются социальными факторами: увеличением в рационе питания населения прибрежных городов и поселков рыбы и рыбопродуктов домашнего приготовления (не удается преодолеть привычки местного населения употреблять в пищу сырую рыбу); увеличением числа рыбаков-любителей. По данным лабораторных исследований, удельный вес обнаружения личинок гельминтов в рыбе в 2018 г. составил 0,77% и при сравнении с предыдущими годами показатель уменьшается (рис. 1) (в 2017 г. – 1,07%, в 2016 г. – 1,26%, в 2012 г. – 2,8%) [25, 26].



Рис. 1. Удельный вес обнаружения личинок *O. felineus* в рыбе и показатель заболеваемости описторхозом на 100 тысяч населения в стране

Заболевание описторхозом характеризуется длительным течением, протекает с частыми обострениями. Хронический описторхоз при длительном течении заболевания сопровождается развитием ряда серьезных осложне-

ний, требующих хирургического лечения [32]. Наиболее серьезным осложнением является рак печени, желчных протоков и поджелудочной железы – органов паразитирования описторхов [3, 14]. Особенностью опухолей печени у больных описторхозом является развитие их преимущественно из эпителия желчных протоков. Морфологически до 80% опухолей являются холангиокарциномами [28].

Работы многих авторов раскрывают связь и высокую частоту возникновения холангиокарциномы при заболеваемости описторхозом в странах с эндемическими очагами инвазии *O. viverrini* [34]. Это подтверждается международными эпидемиологическими исследованиями, по данным которых в Северных регионах Тайланда, являющихся эндемическими очагами инвазии *O. viverrini*, заболеваемость холангиокарциномы достигает 96 случаев на 100 тыс. [27].

Холангиокарцинома считается фатальной опухолью и распространена в эндемичных районах присутствия возбудителя описторхоза. Возникновение первичного рака печени коррелирует с длительностью и интенсивностью описторхозной инвазии [50]. Длительная и особенно массивная паразитарная инвазия сопровождается выраженными дистрофическими и некротическими изменениями стенок желчевывделительной и панкреатической систем с патологической интенсивной регенерацией эпителия и образованием аденоматозных разрастаний, метаплазией эпителия вплоть до клеточного и тканевого атипизма [16, 18, 34]. Рак может развиваться через 30–40 лет после заражения, а смерть наступает через 3–6 мес. после постановки диагноза [31, 51, 52].

Длительная описторхозная инвазия снижает эффективность антигельминтной терапии, ведет к появлению рецидивных форм заболевания. Реинвазии и суперинвазии постоянно вызывают дополнительные очаги пролиферации и повышают риск злокачественного перерождения эпителия желчных протоков [34].

O. viverrini официально признан Международным агентством по исследованию рака как биологический канцероген 1-й группы в 2009 г. [51]. Канцерогенная роль *O. felineus* еще недостаточно изучена [54]. Однако, жизненные

циклы, морфология, локализация в организме человека *O. viverrini* и *O. felineus* схожи.

Установлены механизмы индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками [14]. Выделяют три пути инициации канцерогенеза хронической инвазией описторхов:

1. *Иммуновоспалительный путь*, при котором в ответ на антигены описторхов развивается воспалительный иммунный ответ организма хозяина [36, 44]. Хроническое воспаление характеризуется длительной стимуляцией клеток иммунной системы, изменением профиля продуцируемых ими цитокинов, а также миграцией активированных макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаг воспаления, которые продуцируют активные формы кислорода, протеолитические ферменты и ростовые факторы. Наличие этих продуктов в очаге воспаления приводит к активной регенерации поврежденных тканей [45], к развитию холангиокарциномы [52].

2. *Механический путь* за счет воздействия сосальщиками в процессе питания и передвижения, что нарушает целостность холангиоцитов и способствует поддержанию хронического воспаления [51]. Мариты описторхов механически препятствуют нормальному оттоку желчи, застоявшиеся компоненты которой, взаимодействуя друг с другом, а также с активными формами кислорода в очаге воспаления, образуют эндогенные канцерогены, оказывающие мутагенное воздействие на ДНК холангиоцитов [37, 47]. Яйца описторхов могут вызывать гранулематозное воспаление, что приводит к развитию перидуктального фиброза [38]. Паразиты увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам и ускоряют канцерогенез за счет хронического раздражения [46].

3. *Воздействие секреторных и экскреторных продуктов описторхов на эпителиальные клетки желчных протоков* – описторхи, находясь вблизи эпителия желчных протоков, продуцируют низкомолекулярные продукты метаболизма, которые, взаимодействуя с компонентами желчи или с активными формами кислорода, проникая через мембраны клеток эпителия желчных протоков, оказывают токсическое и канцерогенное воздействие на хозяина [53]. В процессе жизнедеятельности описторхи секретируют множество белковых продуктов [33, 35]. Они могут способство-

вать созданию онкогенной среды в организме, стимулируя пролиферацию клеток хозяина, препятствуя апоптозу, вызывая гиперплазию и метаплазию эпителия желчных протоков, способствуя возникновению холангиокарциномы [42, 48]. Но, окончательно механизм канцерогенеза при описторхозе не изучен.

В настоящее время единственным препаратом, обеспечивающим эффективную химиотерапию при описторхозе, считается празиквантел (билтрицид) [43]. Эффективное действие празиквантела на организм описторхов и их яйцепродукцию подтверждено микроморфологическими и гистохимическими исследованиями. Гистологические и гистохимические методы позволяют подробно изучить микроморфологию и обмен веществ гельминтов, подвергшихся действию препарата. Они дают возможность оценить действие препарата, выявить пути его проникновения в организм паразита и раскрыть механизм, предоставляя информативную картину и подтверждая возможность его эффективности против возбудителя заболевания.

Многими отечественными учёными подробно изучались морфофункциональные изменения органов и тканей *O. felineus* после действия лекарственных препаратов из разных химических групп [7, 8]. Микроморфологическая картина органов и тканей описторхов была изучена после действия хлосила, битина-S, мениклофолана, гетолина, мебендазола, альбендазола, флюбендазола, мебендазола, празиквантела, азинокса, медамина, билтрицида [2, 5, 8, 10, 11, 22, 24]. Много работ посвящено выявлению нарушения обмена веществ в организме описторхов после действия лекарственных средств [7, 23]. Авторы, изучавшие пути проникновения препаратов в организм описторхов, отмечали сильные изменения после действия антигельминтиков в тегументе, паренхиме, кишечнике и мускулатуре присосок паразита. Гистохимически обнаруживалось уменьшение гликогена в тканях трематод, перераспределение белков и жиров.

Имеются работы по выявлению действия препаратов и на организм *O. viverrini* [39, 41].

В списке изученных препаратов, обладающих описторхоцидным действием, особое внимание и интерес уделяется средствам растительного происхождения, так как при рассмотрении активности антигельминти-

ков внимание исследователей направлено не только на их гелминтоцидное действие, но и на снижение токсичности [1]. Препараты растительного происхождения исторически были первыми средствами для лечения гелминтозов, их состав не дает возможности паразитам адаптироваться к ним [30]. Многие антигельминтные растительные препараты можно применять достаточно долго (от 2–3 мес. до года) без ущерба для организма хозяина, чего нельзя сказать о синтетических средствах. Гистологическими и гистохимическими методами исследования подтверждена эффективность против *O. felineus* таких препаратов растительного происхождения, как экорсол, эрлим и артемизин [6, 12, 21]. Поиск эффективных средств против описторхоза продолжается и в настоящее время [13].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые по теоретическим и практическим вопросам заболевания человека описторхозом, напряжённая эпидемиологическая ситуация населения по заболеваниям, вызываемым представителями *Opisthorchiidae*, их канцерогенным воздействием на организм человека подчеркивает важность профилактики описторхоза, необходимость его своевременного выявления, лечения и требует дальнейшего изыскания эффективных препаратов, обладающих противоописторхозной активностью. В связи с этим гистологические, гистохимические и морфометрические исследования тканей и органов трематод в современной медицине остаются актуальными и сохраняют необходимый интерес со стороны исследователей, способствуя выяснению механизма действия применяемого вещества при его поступлении в организм паразита, позволяя установить степень структурных нарушений и прогнозировать их «обратимость» или «необратимость» [8].

Заключение

Анализ литературных источников показал, что эпидемиологическая ситуация населения по описторхозу является напряжённой и описторхоз остаётся серьёзной проблемой здравоохранения не только в России, но и в мире. Представители *Opisthorchiidae*, паразитируя в гепатобилиарном тракте хозяина, продуцируя токсичные и иммуногенные продукты жизнедеятельности, нарушая метаболизм клеток, являются одним из факторов, способствующих развитию рака желчных протоков.

Литература

1. Бабаева Е. Ю., Чернышёва Е. С., Николаева С. А. Комплексное использование синтетических антигельминтиков и растительных препаратов при глистных инвазиях // Вестник РУДН, серия Медицина. 2015. № 2. С. 93–99.
2. Базалий О. А., Евтифеева М. С., Перфильева Н. В., Сергеева М. Ю. Морфофункциональные исследования органов и тканей описторхов после действия антигельминтиков // «Лучшая студенческая статья 2019»: сб. статей XXV междунар. научно-исследовательского конкурса. Пенза, 2019. Ч. 1. С. 261–264.
3. 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.
4. Балашева И. И., Миронова З. Г. Особенности течения и терапии описторхоза у детей. Томск. 1990. 152 с.
5. Бибик О. И. Патоморфологические изменения органов и тканей *Opisthorchis felineus* после действия азинокса // «Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактики»: материалы докладов научной конференции. М., 1994. С. 27–9.
6. Бибик О. И. Патоморфологический и гистохимический контроль оценки эффективности действия артемизина на органы и ткани описторхисов (*Opisthorchis felineus*) // «Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии»: материалы докладов научной конференции. М., 1995. С. 23–25.
7. Бибик О. И. Патоморфология и гистохимическая реактивность органов и тканей трематод после действия антигельминтиков: автореф. дис... канд. биол. наук. М., 1997. 13 с.
8. Бибик О. И. Морфофункциональная характеристика органов и тканей паразита и хозяина при трематодозах после химиотерапии антигельминтиками // Российский паразитологический журнал. 2008. № 1. С. 99–106.
9. Бибик О. И., Кирсанова Д. В., Барсукова В. И. Гельминтозы встречаются гораздо чаще чем принято об этом думать // «Организм и среда жизни»: материалы 2 межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 205 со дня рождения К. Ф. Рулье. Кемерово, 2019. С. 9–17.
10. Бибик О. И., Начева Л. В. Паразитарные болезни, распространённые на территории Кузбасса (распространённость, меры борьбы и профилактики). Методические рекомендации (для врачей практического здравоохранения).

- нения и ветеринарной медицины, студентов, ординаторов и аспирантов соответствующего профиля). Кемерово, 2010. 63 с.
11. Бибик О. И., Начева Л. В., Нестерок Ю. А. Сравнительные микроморфологические исследования органов и тканей *Opisthorchis felineus* после действия мебендазола и празиквантела в эксперименте // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции. М., 2016. Вып. 17. С. 71–74.
 12. Бибик О. И., Нестерок Ю. А. Препараты растительного происхождения против описторхоза // «Организм и среда жизни (к 206-летию со дня рождения Карла Францевича Рулье)»: сборник материалов III международной научно-практической конференции. Кемерово, 2020. С. 25–29.
 13. Боборыкин М. С., Сидельникова А. А. Терапевтическая эффективность препаратов синтетического и растительного происхождения при остром описторхозе у экспериментальных животных // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции. М., 2016. Вып. 17. С. 86–88.
 14. Богданов А. О., Прокудина Д. В., Байков А. Н., Салтыкова И. В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печёночными сосальщиками // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 83–90.
 15. Беэр С. А. Биология возбудителя описторхоза. М., 2005. 336 с.
 16. Бычков В. Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага. Новосибирск, 1992. 175 с.
 17. Гузеева Т. М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 1. С. 3–10.
 18. Додонов М. В. Микроморфологические особенности триады – печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка – как ксенопаразитарный барьер в системе «паразит – хозяин» при описторхозе: автореф. дис.... канд. биол. наук. М., 2007. 23 с.
 19. Летюшев А. Н. Критерии оценки активности эпидемического процесса описторхоза в крупном промышленном центре Западной Сибири и оптимизация системы эпидемиологического надзора: дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2017. 205 с.
 20. Либерман Е. Л., Медведева И. Н. Показатели инвазии массовых видов карповых рыб Нижнего Иртыша метацеркариями сем. *Opisthorchiidae* // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство. 2017. № 4. С. 37–42.
 21. Начева Л. В., Бибик О. И. Патоморфологические особенности влияния фитопрепарата артемизина на возбудителя описторхоза в эксперименте // «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии»: материалы докладов научной конференции. М., 1997. С. 100–101.
 22. Начева Л. В., Бибик О. И. Микроморфологические исследования органов и тканей разных видов трематод до и после воздействия антигельминтиками // Труды Всероссийского института гельминтологии им. К.И. Скрябина. 2006. Т. 44. С. 162–169.
 23. Начева Л.В., Бибик О.И., Нестерок Ю.А. Гистохимические исследования распределения гликогена в органах и тканях *Opisthorchis felineus*, взятых после лечения антигельминтиками // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции. М., 2010. Вып. 11. С. 312–314.
 24. Начева Л. В., Бибик О. И., Нестерок Ю. А. Патоморфология органов и тканей *Opisthorchis felineus* после лечения бильтрицидом золотистых хомяков при экспериментальном описторхозе // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции. М., 2014. Вып. 15. С. 179–181.
 25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053
 26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145
 27. Официальный сайт Европейского общества медицинской онкологии. (URL: <http://www.esmo.org> 27.06.2015).

28. Плотникова Е. Ю., Баранова Е. Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. С. 14–18.
29. Сергиев В. П. Регистрируемая и истинная распространенность паразитарных болезней // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1991. № 2. С. 3–5.
30. Щекина Е. Г. Гельминтозы: современный взгляд на проблему // Провизор. 2007. № 12. С. 30–34.
31. Andrews R. H., Sithithaworn P., Petney T. N. *Opisthorchis viverrini*: an underestimated parasite in world health. *Trends in Parasitology*. 2008. 24 (11): 497–501.
32. Chiu A., Neff M., Garcia G. Late complications of infection with *Opisthorchis viverrini*. *Western Journal of Medicine*. 1996; 164 (2): 174–176.
33. 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; 19 (1): 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
34. Elkins D. B., Mairiang E., Sithithaworn P., Mairiang P., Chaiyakum J., Chamadol N., Loapaiboon V., Haswell-Elkins M. R. Cross-sectional patterns of hepatobiliary abnormalities and possible precursor conditions of cholangiocarcinoma associated with *Opisthorchis viverrini* infection in humans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996; 55 (3): 295–301. DOI: 10.4269/ajtmh.1996.55.295
35. 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 Science*. 2008; 99 (9): 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
36. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment. *Molecules and Cells*. 2014; 37 (3): 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
37. 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. *Mutation Research*. 2012; 731 (1-2): 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
38. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S. J., Pengsaa P., Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14 (5): 666–674.
39. Kim S. S., Kim S. J., Rim H. J. Electron-microscopic studies on the effect of praziquantel to *Clonorchis sinensis*. *Korea University Medical Journal*. 1982; 19: 91–105.
40. Laha T., Sripa J., Sripa B., Pearson M., Tribolet L., Kaewkes S., Sithithaworn P., Brindley P. J., Loukas A. Asparaginyl endopeptidase from the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*, and its potential for serodiagnosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009; 12: 49–59. doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.033
41. Lovis L., Mak T. K., Phongluxa K., Ayé Soukhathammavong P., Vonghachack Y., Keiser J., Vounatsou P., Tanner M., Hatz C., Utzinger J., Odermatt P., Akkhavong K. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mekongi* and *Opisthorchis viverrini*: a randomized, single-blinded dose-comparison trial. *PLoS One*. 2012; 6:e 1726.
42. 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; 49 (1): 3–11.
43. Marcos L. A., Terashima A., Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008; 21(5): 523–30.
44. Mathema V. B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16 (4): 1307–1313.
45. 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. *Journal of Inflammation (London)*. 2014; 11: 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
46. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 3 (1): 33–42.
47. 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 nitrative DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis. *Nitric Oxide*. 2004; 11 (2): 175–183.
48. Pinlaor S., Hiraku Y., Yongvanit P., Tada-Oikawa S., Ma N., Pinlaor P., Sithithaworn P., Sripa B., Murata M., Oikawa S., Kawanishi S.

- iNOSdependent DNA damage via NF-kappaB expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel. *International Journal of Cancer*. 2006; 119 (5): 1067–1072.
49. Saijuntha W., Sithithaworn P., Wongkham S., Laha T., Pipitgool V., Tesana S., Chilton N. B., Petney T. N., Andrews R. H. Evidence of a species complex within the food-borne trematode *Opisthorchis viverrini* and possible co-evolution with their first intermediate hosts // *International Journal for Parasitology*. 2009; 37: 695–703. DOI: 10.1016/j.ijpara.2006.12.008
 50. Sriamporn S. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand. *Public Health Reports*. 1993; 5 (1): 51–58.
 51. Sriipa 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 in Parasitology*. 2012; 28 (10): 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
 52. Sriipa 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; 4 (7): 1148–1155.
 53. 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. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1984; 13 (3): 301–307.
 54. Watanapa P., Watanapa W. B. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2009; 962–970.
 3. Bazin I. S., Garin A. M. Treatment of cholangiocellular carcinoma of the bile ducts, cancer of the gallbladder and cancer of the Vater's papilla. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002; 24: 1103–1108.
 4. Balasheva I. I., Mironova Z. G. Features of the course and therapy of opisthorchiasis in children. Tomsk, 1990; 152. (In Russ.)
 5. Bibik O. I. Pathomorphological changes in organs and tissues of *Opisthorchis felinus* after the effect of azinox. «*Gel'mintoosnozy – mery bor'by i profilaktiki*»: *materialy dokladov nauchnoy konferentsii = "Helminthic zoonoses - control and prevention measures": Proceedings of the Scientific Conference*. M., 1994; 27–29. (In Russ.)
 6. Bibik O. I. Pathomorphological and histochemical control of assessing the artemisin efficacy on organs and tissues of opisthorchids (*Opisthorchis felinus*). «*Assotsiativnyye parazitarnyye bolezni, problemy ekologii i terapii*»: *materialy dokladov nauchnoy konferentsii = "Associative parasitic diseases, problems of ecology and therapy": proceedings of the scientific conference*. M., 1995; 23–25. (In Russ.)
 7. Bibik O. I. Pathomorphology and histochemical reactivity of trematode organs and tissues after the anthelmintic effect: avtoref. dis. ... Cand. of Biol. Sciences. M., 1997; 13. (In Russ.)
 8. Bibik O. I. Morphofunctional characteristics of the parasite's and host's organs and tissues in trematodiasis after anthelmintic chemotherapy. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2008; 1: 99–106. (In Russ.)
 9. Bibik O. I., Kirsanova D. V., Barsukova V. I. Helminthoses are much more common than is considered to. «*Organizm i sreda zhizni*»: *materialy 2 mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchonnoy 205 so dnya rozhdeniya K. F. Rul'ye = "Organism and the life environment": materials of the 2nd Interregional Scientific and Practical Conference dedicated to the K.F. Rulier 205th birthday*. Kemerovo, 2019; 9–17. (In Russ.)
 10. Bibik O. I., Nacheva L. V. Parasitic diseases spread widely on the territory of Kuzbass (prevalence, control and prevention measures). *Methodical recommendations (for doctors of practical health care and veterinary medicine, and students, residents and graduate students of the relevant profile)*. Kemerovo, 2010; 63. (In Russ.)
 11. Bibik O. I., Nacheva L. V., Nesterok Yu. A. Comparative micromorphological studies of organs and tissues of *Opisthorchis felinus* after the effect of mebendazole and praziquantel in the experiment. *Materialy dokladov nauchnoy*

References

1. Babaeva E. Yu., Chernysheva E. S., Nikolaeva S. A. Complex use of synthetic anthelmintics and herbal preparations for helminthic infections. *Byulleten' Rossiyskogo universiteta Druzhby Narodov = Bulletin of RUDN. Medicine series*. 2015; 2: 93–99. (In Russ.)
2. Bazaliy O. A., Evtifeeva M. S., Perfilieva N. V., Sergeeva M. Yu. Morphofunctional studies of organs and tissues of opisthorchids after the effect of anthelmintics. «*Luchshaya studencheskaya stat'ya 2019*»: sb. statey XXV mezhdunar. nauchno-issledovatel'skogo konkursa = "The best student's article 2019": collection of articles. *Articles of the XXV International Research Competition*. Penza, 2019; 1: 261–264. (In Russ.)

- konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control". M., 2016; 17: 71-74. (In Russ.)*
12. Bibik O. I., Nesterok Yu. A. Plant preparations against opisthorchosis. «Organizm i sreda zhizni»: materialy 2 mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchonnoy 205 so dnya rozhdeniya K. F. Rul'ye = "Organism and the life environment": materials of the 2nd Interregional Scientific and Practical Conference dedicated to the K.F. Rulier 205th birthday. Kemerovo, 2020; 25-29. (In Russ.)
 13. Boborykin M. S., Sidelnikova A. A. Therapeutic efficacy of synthetic and plant origin drugs in acute opisthorchosis in experimental animals. *Materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control". M., 2016; 17: 86-88. (In Russ.)*
 14. Bogdanov A. O., Prokudina D. V., Baikov A. N., Saltykova I. V. Molecular mechanisms that mediate the development of cholangiocarcinoma during chronic invasion by hepatic flukes. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015; 6: 83-90. (In Russ.)
 15. Bee'r S. A. Biology of opisthorchosis causative agent. M., 2005; 336. (In Russ.)
 16. Bychkov V. G. Opisthorchosis and liver cancer in the population of the hyperendemic focus. Novosibirsk, 1992; 175. (In Russ.)
 17. Guzeeva T. M. Incidence state of parasitic diseases in the Russian Federation and tasks under service reorganization terms. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medical parasitology and parasitic diseases*. 2008; 1: 3-10. (In Russ.)
 18. Dodonov M. V. Micromorphological features of the triad – liver, pancreas, duodenum – as a xenoparasitic barrier in the "parasite – host" system in opisthorchosis: avtoref. dis.... Cand. of Biol. Science. M., 2007; 23. (In Russ.)
 19. Letyushev A. N. Criteria for assessing the of the opisthorchiasis epidemic process activity in a large industrial center of Western Siberia and optimization of the epidemiological surveillance system: avtoref. dis. ... Dr. of Med. Science. Tyumen, 2017; 205. (In Russ.)
 20. Lieberman E. L., Medvedeva I. N. Indicators of infection of mass species of cyprinids of the Lower Irtysh by metacercariae of Opisthorchiidae family. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Rybnoye khozyaystvo = Bulletin of the Astrakhan State Technical University. Series: Fishfarm*. 2017; 4: 37–42. (In Russ.)
 21. Nacheva L. V., Bibik O. I. Pathomorphological features of the effect of the artemisinin phytopreparation on the opisthorchiasis causative agent in the experiment. «Aktual'nyye voprosy teoreticheskoy i prikladnoy trematodologii i tsestodologii»: materialy dokladov nauchnoy konferentsii = "Actual issues of theoretical and applied trematodology and cestodology": materials of the scientific conference. M., 1997; 100–101. (In Russ.)
 22. Nacheva L. V., Bibik O. I. Micromorphological studies of organs and tissues of different types of trematodes before and after exposure to anthelmintics. *Trudy Vserossiyskogo instituta gel'mintologii im. K. I. Skryabina = Proceedings of the All-Russian Institute of Helminthology named after K. I. Skryabin*. 2006; 44: 162–169. (In Russ.)
 23. Nacheva L. V., Bibik O. I., Nesterok Yu. A. Histochemical studies of the glycogen distribution in organs and tissues of *Opisthorchis felinus* taken after anthelmintic therapy. *Materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control". M., 2010; 11: 312–314. (In Russ.)*
 24. Nacheva L. V., Bibik O. I., Nesterok Yu. A. Pathomorphology of organs and tissues of *Opisthorchis felinus* after biltricide treatment of golden hamsters with experimental opisthorchosis. *Materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and practice of parasitic disease control". M., 2014; 15: 179–181. (In Russ.)*
 25. On the state of sanitary and epidemiological wellbeing of the Russian Federation population in 2017: State report. Moscow: Federal Service

- for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2018; 268. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1205326.
26. On the state of sanitary and epidemiological wellbeing of the Russian Federation population in 2018: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2019; 254. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1014527.
 27. Official site of the European Society of Medical Oncology. (URL: <http://www.esmo.org> 06/27/2015).
 28. Plotnikova E. Yu., Baranova E. N. Opisthorchosis: treatment complications and problems. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018; 14–18. (In Russ.)
 29. Sergiev V. P. Registered and true prevalence of parasitic diseases. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medical parasitology and parasitic diseases*. 1991; 2: 3–5. (In Russ.)
 30. Shchekina E.G. Helminthiasis: a modern view of the problem. *Pharmacist*. 2007; 12: 30–34. (In Russ.)
 31. Andrews R. H., Sithithaworn P., Petney T. N. Opisthorchis viverrini: an underestimated parasite in world health. *Trends in Parasitology*. 2008. 24 (11): 497–501.
 32. Chiu A., Neff M., Garcia G. Late complications of infection with Opisthorchis viverrini. *Western Journal of Medicine*. 1996; 164 (2): 174–176.
 33. 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; 19 (1): 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
 34. Elkins D. B., Mairiang E., Sithithaworn P., Mairiang P., Chaiyakum J., Chamadol N., Loapaiboon V., Haswell-Elkins M. R. Cross-sectional patterns of hepatobiliary abnormalities and possible precursor conditions of cholangiocarcinoma associated with Opisthorchis viverrini infection in humans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996; 55 (3): 295–301. DOI: 10.4269/ajtmh.1996.55.295
 35. 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 Science*. 2008; 99 (9): 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
 36. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment. *Molecules and Cells*. 2014; 37 (3): 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
 37. 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. *Mutation Research*. 2012; 731 (1–2): 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
 38. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S. J., Pengsaa P., Sripa B. Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14 (5): 666–674.
 39. Kim S. S., Kim S. J., Rim H. J. Electron-microscopic studies on the effect of praziquantel to Clonorchis sinensis. *Korea University Medical Journal*. 1982; 19: 91–105.
 40. Laha T., Sripa J., Sripa B., Pearson M., Tribolet L., Kaewkes S., Sithithaworn P., Brindley P. J., Loukas A. Asparaginyl endopeptidase from the carcinogenic liver fluke, Opisthorchis viverrini, and its potential for serodiagnosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009; 12: 49–59. doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.033
 41. Lovis L., Mak T. K., Phongluxa K., Ayé Soukhathammavong P., Vonghachack Y., Keiser J., Vounatsou P., Tanner M., Hatz C., Utzinger J., Odermatt P., Akkhavong K. Efficacy of praziquantel against Schistosoma mekongi and Opisthorchis viverrini: a randomized, single-blinded dose-comparison trial. *PLoS One*. 2012; 6:e 1726.
 42. 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; 49 (1): 3–11.
 43. Marcos L. A., Terashima A., Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008; 21(5): 523–530.
 44. Mathema V. B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16 (4): 1307–1313.
 45. 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. *Journal of Inflammation (London)*. 2014; 11: 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
46. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 3 (1): 33–42.
47. 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 nitrative DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis. *Nitric Oxide*. 2004; 11 (2): 175–183.
48. 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. *International Journal of Cancer*. 2006; 119 (5): 1067–1072.
49. Saijuntha W., Sithithaworn P., Wongkham S., Laha T., Pipitgool V., Tesana S., Chilton N. B., Petney T. N., Andrews R. H. Evidence of a species complex within the food-borne trematode *Opisthorchis viverrini* and possible co-evolution with their first intermediate hosts. *International Journal for Parasitology*. 2009; 37: 695–703. doi: 10.1016/j.ijpara.2006.12.008
50. Sriamporn S. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand. *Public Health Reports*. 1993; 5 (1): 51–58.
51. 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 in Parasitology*. 2012; 28 (10): 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
52. 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; 4 (7): 1148–1155.
53. 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. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1984; 13 (3): 301–307.
54. Watanapa P., Watanapa W. B. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2009; 96: 2–970.