

УДК 619:616

Научная статья

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-381-4-24-28

Г.В. Коновалова^{1, 2} ✉
Е.И. Ковешникова¹
М.М. Каганова³
Е.Д. Никольская⁴
Н.Г. Яббаров⁴
К.Г. Курочкина¹

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений — филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

² Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Москва, Россия

³ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

⁴ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

✉ g.konvalova@vgnki.ru

Поступила в редакцию:
22.03.2023

Одобрена после рецензирования:
22.03.2024

Принята к публикации:
28.03.2024

Research article

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-381-4-24-28

Gella V. Konvalova^{1, 2} ✉
Elena I. Koveshnikova¹
Maria M. Kaganova
Elena D. Nikolskaya⁴
Nikita G. Yabbarov⁴
Karine G. Kurochkina¹

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants — a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", Moscow, Russia

² The Russian state center for animal feed and drug standardization and quality, Moscow, Russia

³ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

✉ g.konvalova@vgnki.ru

Received by the editorial office:
22.03.2023

Accepted in revised:
22.03.2024

Accepted for publication:
28.03.2024

Антипролиферативная активность *in vitro* экстрактов личинок *Trichinella spiralis* в зависимости от стадии инвазии после экспериментального заражения крыс

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Цель исследований — оценка антипролиферативной активности *in vitro* экстрактов личинок *T. spiralis*, полученных от зараженных крыс, в зависимости от длительности инвазии.

Методы. Опыт проводили на аутбредных крысах-самцах, зараженных личинками *T. spiralis* из расчета 10 личинок на 1 г массы тела. Антипролиферативную активность экстрактов личинок, полученных через 40 суток, 3 и 12 месяцев после заражения, определяли на опухолевых клетках линии A549 (карцинома легкого человека) с использованием МТТ-теста при культивировании в течение 24, 48 и 72 час. в концентрациях от 32 до 1000 мкг/мл. Антипролиферативную активность выражали в процентах ингибирования и IC₅₀.

Результаты. Выявлена прямая зависимость антипролиферативного действия экстрактов трихинелл от времени культивирования с клетками A549 и концентрации белка в экстрактах. На всех стадиях инвазии антипролиферативная активность экстракта возрастала от 24 к 72 час. при концентрации белка от 250 до 1000 мкг/мл.

Антипролиферативная активность экстрактов, выраженная в значениях % ингибирования опухолевых клеток и IC₅₀, усиливалась от 40 суток к 12 месяцам. Наиболее интенсивная динамика усиления наблюдалась в период между 40 сутками и 3 месяцами. Возможной причиной повышения антипролиферативного эффекта экстрактов к 3 и 12 месяцам инвазии является изменение количественного и качественного состава белков, входящих в экстракты.

Ключевые слова: *Trichinella spiralis*, крысы, опухолевые клетки A549, антипролиферативная активность, % ингибирования, IC₅₀

Для цитирования: Коновалова Г.В., Ковешникова Е.И., Каганова М.М., Никольская Е.Д., Яббаров Н.Г., Курочкина К.Г. Антипролиферативная активность *in vitro* экстрактов личинок *Trichinella spiralis* в зависимости от стадии инвазии после экспериментального заражения крыс. *Аграрная наука*. 2024; 381(4): 24–28.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-381-4-24-28>

© Коновалова Г.В., Ковешникова Е.И., Каганова М.М., Никольская Е.Д., Яббаров Н.Г., Курочкина К.Г.

Antiproliferative activity *in vitro* of *Trichinella spiralis* larval extracts depending on the infection stage following experimental infection of rats

ABSTRACT

Relevance. The aim is evaluation *in vitro* antiproliferative activity of *T. spiralis* larvae extracts obtained from experimentally infected rats, depending on the duration of infection.

Methods. The experiment was carried out on outbred male rats infected with *T. spiralis* larvae at the rate of 10 larvae per 1 g of body weight. The antiproliferative activity of larval extracts obtained 40 days, 3 and 12 months after infection was determined on tumor cells of the A549 line (human lung carcinoma) using an MTT test during cultivation for 24, 48 and 72 hours in concentrations from 32 to 1000 micrograms/ml. Antiproliferative activity was expressed as % inhibition and IC₅₀.

Results. There was direct dependence of *Trichinella* extract antiproliferative effects on time of cultivation with A549 cells and protein concentration in extracts. At all stages of invasion, the antiproliferative activity of the extract increased from 24 to 72 hours. at a protein concentration of 250 to 1000 mcg/ml. The extract antiproliferative activity expressed in tumor cell % inhibition and IC₅₀ increased from day 40 to month 12. The most intense dynamics was observed between day 40 and month 3. The possible reason of enhancement in extract antiproliferative effect at months 3 and 12 is alteration in quantitative and qualitative composition of proteins comprised the extracts.

Key words: *Trichinella spiralis*, rats, tumor cells A549, antiproliferative activity, % inhibition, IC₅₀

For citation: Konvalova G.V., Koveshnikova E.I., Kaganova M.M., Nikolskaya E.D., Yabbarov N.G., Kurochkina K.G. Antiproliferative activity *in vitro* of extracts of *Trichinella spiralis* larvae depending on the stage of invasion after experimental infection of rats. *Agrarian science*. 2024; 381(4): 24–28 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-381-4-24-28>

© Konvalova G.V., Koveshnikova E.I., Kaganova M.M., Nikolskaya E.D., Yabbarov N.G., Kurochkina K.G.

Введение/Introduction

Трихинеллез представляет собой гельминтоз, вызываемый паразитирующими в организме человека и животных нематодами рода *Trichinella*. Многие вопросы, касающиеся морфологии трихинелл, круга хозяев, цикла развития, источников и путей заражения, их патогенных свойств и т. п., всесторонне изучены и не нуждаются в особом представлении. Несколько особняком стоит очень интересная биологическая активность трихинелл, которую, несомненно, следует добавить к их общей характеристике.

В 1970 году N.F. Weatherly была открыта противоопухолевая активность *Trichinella spiralis* [1]. Значительно позднее появились отечественные и зарубежные публикации, в которых описан данный феномен в условиях *in vitro* и *in vivo* [2–10]. Имеются данные об антипролиферативном действии метаболитов трихинелл, в частности экскреторно-секреторных белков [11–16]. В указанных публикациях приводится информация об эффективности на различных опухолевых моделях, гипотетическом механизме данного действия, веществах и клетках, ответственных за данный эффект, и многое другое. Однако ни в одной из публикаций данные эффекты не связываются со стадией развития личинок, то есть «возрастом» трихинелл.

Между тем в организме зараженных животных трихинеллы проходят сложный путь развития, на котором происходит модификация их морфологии, функций, белкового состава, что среди прочего может оказать непосредственное влияние на проявление противоопухолевого действия.

В целом настоящее исследование направлено на дальнейшее углубленное исследование интересного феномена антипролиферативного действия трихинелл и продуктов их жизнедеятельности. Кроме того, исследования подобного научного направления открывают новые аспекты взаимоотношений «паразит — хозяин», а также создают перспективу для создания противоопухолевых препаратов совершенно новой природы и биологического происхождения.

Цель исследования — изучение антипролиферативного действия в условиях *in vitro* на опухолевой модели A549 экстрактов личинок *Trichinella spiralis*, полученных на разных стадиях после экспериментального заражения крыс.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Исследования выполняли в 2022–2023 гг. в лаборатории экспериментальной терапии, виварии ВНИИП им К.И. Скрябина и виварии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. Для заражения использовали половозрелых аутбредных крыс-самцов, полученных из питомника «Филиал “Андреевка” ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).

Конвенциональных крыс-самцов заражали личинками *T. spiralis* внутрижелудочно с использованием общепринятого метода^{1, 2} из расчета 10 личинок на 1 г массы тела.

С наблюдением биоэтических норм³ на 40-е сутки, через 3 и 12 месяцев после заражения крыс (по 3 шт.) подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков. На каждый указанный срок исследования проводили выделение личинок и приготовление экстракта.

Личинок *T. spiralis* выделяли из всей тушки крыс перевариванием мясного фарша в искусственном желудочном соке. Переваривание проводили в термостате при температуре 39–42 °С в течение 12–16 час., и белковый экстракт личинок трихинелл готовили, как описано в патенте РФ⁴. Выделенные инвазионные личинки помещали в физиологический раствор и измельчали при 0 °С до получения однородной массы. Экстракцию проводили в течение 12–16 час. на магнитной мешалке. После окончания экстракции суспензию центрифугировали при 18 000 об/мин в течение 1 час. на холоде, осадок удаляли. Супернатант использовали в качестве белкового экстракта.

Концентрацию белка в экстрактах определяли с использованием бицинхониновой кислоты (в мкг/мл)⁵. Антипролиферативную активность экстрактов оценивали на клетках опухолевой линии A549 (карцинома легкого человека) (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) с использованием МТТ-теста в стандартном протоколе⁶.

Кратко принцип МТТ-теста: НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут (при определенных условиях) отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид в нерастворимый формазан, который имеет пурпурное окрашивание.

Экстракты тестировали в диапазоне концентраций от 32 до 1000 мкг/мл.

Результаты тестирования, полученные в значениях оптической плотности (прямо пропорциональной количеству оставшихся живых опухолевых клеток), преобразовывали и выражали в % ингибирования пролиферации опухолевых клеток, а также в значениях IC₅₀ с использованием программы OrogenPro 8.5 (OriginLab Corporation, США).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Личинки трихинелл выделяли в разные периоды после экспериментального заражения крыс, когда они достигали мышечной стадии развития. Временные точки отбора личинок были подобраны таким образом, чтобы охватить достаточно продолжительный период времени: практически в самом начале мышечной стадии (40 суток), спустя 3 месяца. Конечной точкой был весьма отдаленный срок, то есть через 12 месяцев после заражения крыс. Такой дизайн эксперимента позволил сравнить и дифференцировать активность экстрактов в разные периоды мышечной стадии развития личинок, которые разделялись значительными интервалами времени.

¹ Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине. М.: Наука. 1989; 278.

² Кротов А.И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов. Москва. 1973; 272.

³ The Council for International Organizations of Medical Sciences, International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. Alternatives to laboratory animals: ATLA. 1985; 12(4).

⁴ Новик Т.С., Ковешникова Е.И., Бережко В.К. и др. Патент РФ, RU 2 671 632 C1. Применение белкового экстракта в качестве антипролиферативного и цитотоксического средства (опуб. 06.11.2018).

⁵ Smith P.K. et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal. Biochem. Academic Press. 1985; 150: 1: 76–85.

⁶ Faustova M.R., Nikolskaya E.D., Zhunina O.A. et al. Polymer nanoparticles loaded with FeCl₄-tetraphenylporphyrin for binary catalytic therapy of neoplasms. Russ Chem Bull 67. 2018; 359–365. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2081-z>

В таблице 1 и на рисунках 1–3 (в более наглядной форме) приведены данные, выраженные в значениях % ингибирования, в различных концентрациях во временной динамике на разных стадиях инвазии (нулевое значение % ингибирования означает отсутствие различий по сравнению с контрольным вариантом опыта без внесения испытуемых экстрактов).

В целом имела место очевидная прямая зависимость исследуемого антипролиферативного действия экстракта от времени культивирования с опухолевыми клетками А549 и концентрации белка.

На все временные сроки (40 суток, 3 и 12 месяцев) антипролиферативная активность испытуемого экстракта возрастала от 24 к 72 час. (табл. 1) и во всех случаях была наиболее высокой на 72 часа (рис. 1, 2). Однако эта тенденция была наиболее выраженной для экстрактов, приготовленных из личинок, отобранных на 40 суток после заражения (повышение % ингибирования от 17,68 до 66,21%) и в несколько меньшей степени через 3 месяца (повышение % ингибирования от 62,5 до 84,27%). Экстракт из личинок, выделенных через 12 месяцев после заражения, приводил к существенному снижению количества опухолевых клеток уже через 24 часа (% ингибирования — 73,91).

С учетом того что антипролиферативная активность была наиболее высокой на 72 часа, то при дальнейшем совокупном анализе всех полученных данных ориентировались на данное значение в качестве наиболее иллюстративного показателя.

В отношении зависимости «доза — эффект» на разных стадиях инвазии можно отметить следующее: через 40 суток после заражения наиболее высокий процент ингибирования отмечали в максимальной концентрации 1000 мкг/мл (66,21%); в концентрации 500 мкг/мл процент ингибирования также был достаточно выраженным (42,38%) (табл. 1, рис. 1).

Спустя 3 месяца после заражения экстракт трихинелл привел к существенному ингибированию пролиферации опухолевых клеток А549 в двух концентрациях (1000 и 500 мкг/мл) на уровне 84,27% и 77,53% соответственно (табл. 1, рис. 2). Даже концентрация 250 мкг/мл оказала определенное ингибирующее действие (35,96%). То есть по сравнению с начальной точкой (40 суток) активность проявлялась в более широком ряду концентраций 1000, 500 и 250 мкг/мл и на более высоком уровне.

Через 12 месяцев после заражения экстракт личинок проявил высокое антипролиферативное действие в концентрациях 1000 и 500 мкг/мл. Так, соответственно, процент ингибирования в указанных концентрациях составил 89,91% и 86,61%, данный показатель равнялся 35,02% при тестировании в концентрации 250 мкг/мл (табл. 1, рис. 3).

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что антипролиферативная активность экстракта личинок наиболее интенсивно возрастала от 40 суток к 3 месяцам (табл. 1, рис. 1, 2). В последующий период времени, то есть между 3 и 12 месяцами после заражения крыс, динамика повышения антипролиферативной активности не была такой интенсивной, но, как отмечено выше, усиление эффекта наиболее показательным выразалось в более раннем его проявлении, уже на 24 часа (табл. 1, рис. 1–3).

Полученные данные позволили рассчитать значения IC_{50} экстрактов, полученных на разных временных

Таблица 1. Антипролиферативная активность экстрактов из личинок *T. spiralis*, выделенных из мышечной ткани крыс, на разных стадиях инвазии после экспериментального заражения

Table 1. Antiproliferative activity of extracts of *T. spiralis* larvae isolated from rat muscle tissue at different stages following experimental infection

Концентрация белка, мкг/мл	Антипролиферативная активность, % ингибирования								
	40 суток			3 месяца			12 месяцев		
	24 ч.	48 ч.	72 ч.	24 ч.	48 ч.	72 ч.	24 ч.	48 ч.	72 ч.
1000	17,68	47,6	66,21	62,5	79,00	84,27	73,91	82,05	89,91
500	0	11,06	42,38	42,19	69,00	77,53	49,00	72,18	86,61
250	0	0	5,01	15,63	31,00	35,96	6,61	19,39	35,02
125	0	0	0	1,56	13,00	16,85	0	6,33	10,15
63	0	0	0	0	6,00	8,99	0	0	1,90
32	0	0	0	0	0	0	0	0	2,52

Рис. 1. Антипролиферативная активность экстракта личинок *T. spiralis*, выделенных из мышечной ткани крыс через 40 суток после заражения, в различных концентрациях белка и во временной динамике в отношении клеток

Fig. 1. Antiproliferative activity of extract of *T. spiralis* larvae isolated from rat muscle tissue on day 40 following infection at various protein concentrations and time dynamics

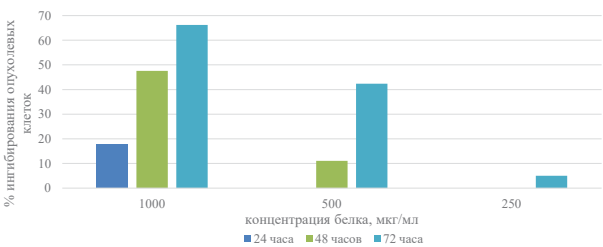


Рис. 2. Антипролиферативная активность экстракта личинок *T. spiralis*, выделенных из мышечной ткани крыс через 3 месяца после заражения, в различных концентрациях белка и во временной динамике.

Fig. 2. Antiproliferative activity of extract of *T. spiralis* larvae isolated from rat muscle tissue on month 3 following infection at various protein concentrations and time dynamics.

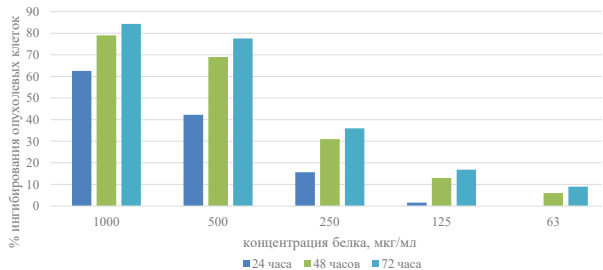
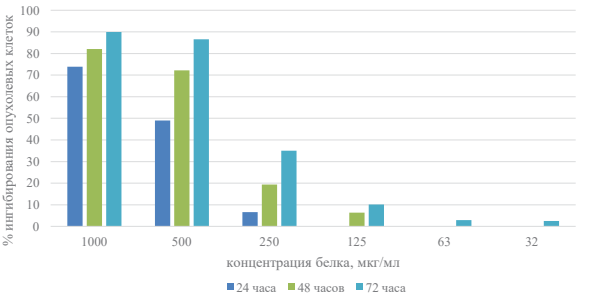


Рис. 3. Антипролиферативная активность экстракта личинок *T. spiralis*, выделенных из мышечной ткани крыс через 12 месяцев после заражения, в различных концентрациях белка и во временной динамике

Fig. 3. Antiproliferative activity of extract of *T. spiralis* larvae isolated from rat muscle tissue on month 12 following infection at various protein concentrations and time dynamics

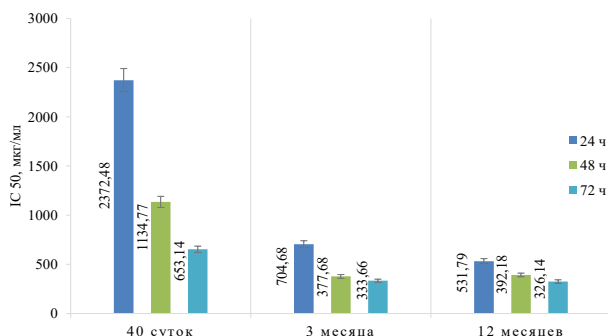


точках после заражения крыс. Значения IC_{50} определяли на 24, 48 и 72 часа (OrogenPro 8.5, OrogenLab) (рис. 4).

Как следует из данных рисунка, значение IC_{50} наиболее резко снижалось в период от 40 суток к 3 месяцам, в дальнейший период времени (от 3 к 12 месяцам) изменения носили менее выраженный характер.

Рис. 4. Значения IC₅₀ экстрактов личинок *T. spiralis*, выделенных из мышечной ткани крыс через 40 суток, 3 и 12 месяцев после заражения, в отношении опухолевых клеток A549 во временной динамике (24 ч., 48 ч. и 72 ч.)

Fig. 4. IC₅₀ values of extracts of *T. spiralis* larvae isolated from rat muscle tissue on day 40, months 3 and 12 following infection in respect to tumor cell line A549 over time (24 h, 48 h and 72 h)



Как указывалось выше, данное исследование охватывало большой период «жизни» личинок трихинелл (практически целый год) на мышечной стадии их развития. После попадания в мышечную ткань личинки увеличиваются в размере, покрываются капсулой, которая позднее пропитывается солями кальция и в конечном итоге обызвествляется. В таком состоянии личинки могут находиться до 10 лет и более, сохраняя при этом свою жизнеспособность.

В качестве источника продуктов трихинелл использовали цельный экстракт личинок. Испытуемый экстракт трихинелл представляет собой сложную смесь, в частности белковых продуктов, состав которых, несомненно, претерпевает изменения и модификации во времени. Поскольку исследование проводилось в условиях *in vitro* с использованием экстрагированных продуктов личинок, то в данном случае можно говорить об их прямом действии на опухолевые клетки.

В ряде публикаций не только констатируется наличие противоопухолевого действия метаболитов трихинелл, но и установлено, что гибель опухолевых клеток происходит в результате апоптоза [4, 7, 8, 10, 16]. Также гипотетически называются белковые продукты, ответственные за данный эффект, в частности кавеоллин-1, белки теплового шока, рибосомальные белки, тропомиозины и другие [7].

В условиях *in vivo* механизм намного сложнее. Некоторые авторы связывают его с воздействием трихинелл на иммунную систему хозяина в качестве иммуномодулятора [7, 13–15, 17]. Тем не менее можно согласиться с мнением большинства авторов о том, что механизм данного эффекта остается неизвестным.

Не имея достаточной информации, невозможно назвать конкретную причину повышения противоопухолевой

активности к 3 или 12 месяцам эксперимента. Однако можно предположить, что определенное возрастание антипролиферативного действия может иметь место за счет повышения уровня белков и белковых фракций, ответственных за данный эффект, «созревания» релевантных белков, превращения их из пробелков в зрелые белки и тому подобное. Возможной причиной повышения антипролиферативного эффекта экстрактов является изменение количественного и качественного состава белков, входящих в состав экстрактов, с преобладанием продуктов, обладающих антипролиферативным действием. Причем наиболее значимые изменения, вероятно, происходят в период между 40 сутками и 3 месяцами, а затем менее интенсивно. Таким образом, более «зрелые» трихинеллы (после 3 месяцев инвазии) являются наиболее оптимальным источником продуктов, активных в отношении противоопухолевого действия.

В качестве еще одного предположения следует отметить, что, возможно, белки, ответственные за антипролиферативное действие, не представляют собой белки, ответственные за другие известные активности личинок, например патогенные, иммуносупрессивные, антигенные свойства или др.

Выводы/Conclusions

Получены белковые экстракты личинок *T. spiralis* через 40 суток, 3 и 12 месяцев после экспериментального заражения крыс. При оценке антипролиферативной активности полученных экстрактов на клетках опухолевой линии A549 установлено, что имела место прямая зависимость исследуемого антипролиферативного действия экстрактов от времени культивирования с опухолевыми клетками A549 и концентрации белка в экстракте. В частности, на всех стадиях инвазии антипролиферативная активность испытуемого экстракта возрастала от 24 к 72 часам в диапазоне концентраций белка от 250 до 1000 мкг/мл.

Антипролиферативная активность экстрактов личинок, выраженная в значениях % ингибирования опухолевых клеток и IC₅₀, последовательно усиливалась от 40 суток к 12 месяцам. Наиболее интенсивную динамику повышения наблюдали в период между 40 сутками и 3 месяцами. В последующий период времени (между 3 и 12 месяцами после заражения крыс) повышение антипролиферативной активности было менее выраженным, но усиление эффекта выражалось в более раннем начале его проявления — уже на 24 часа.

Возможной причиной последовательного повышения антипролиферативного эффекта экстрактов к 3 и 12 месяцам инвазии является изменение количественного и качественного состава белков, входящих в экстракты.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Weatherly N.F. Increased Survival of Swiss Mice Given Sublethal Infections of *Trichinella spiralis*. *The Journal of Parasitology*. 1970; 56(4): 748–752. <https://doi.org/10.2307/3277722>
2. Kang Y.-J. et al. *Trichinella spiralis* infection reduces tumor growth and metastasis of B16-F10 melanoma cells. *Veterinary Parasitology*. 2013; 196(1–2): 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.021>
3. Liao C., Cheng X., Liu M., Wang X., Boireau P. *Trichinella spiralis* and Tumors: Cause, Coincidence or Treatment?. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2018; 18(8): 1091–1099. <https://doi.org/10.2174/187152061766617112115847>
4. Luo J. et al. Study on the mitochondrial apoptosis pathways of small cell lung cancer H446 cells induced by *Trichinella spiralis* muscle larvae ESPs. *Parasitology*. 2017; 144(6): 793–800. <https://doi.org/10.1017/S0031182016002535>

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors made an equal contribution to the work.

The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism.

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Weatherly N.F. Increased Survival of Swiss Mice Given Sublethal Infections of *Trichinella spiralis*. *The Journal of Parasitology*. 1970; 56(4): 748–752. <https://doi.org/10.2307/3277722>
2. Kang Y.-J. et al. *Trichinella spiralis* infection reduces tumor growth and metastasis of B16-F10 melanoma cells. *Veterinary Parasitology*. 2013; 196(1–2): 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.021>
3. Liao C., Cheng X., Liu M., Wang X., Boireau P. *Trichinella spiralis* and Tumors: Cause, Coincidence or Treatment?. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2018; 18(8): 1091–1099. <https://doi.org/10.2174/187152061766617112115847>
4. Luo J. et al. Study on the mitochondrial apoptosis pathways of small cell lung cancer H446 cells induced by *Trichinella spiralis* muscle larvae ESPs. *Parasitology*. 2017; 144(6): 793–800. <https://doi.org/10.1017/S0031182016002535>

5. Molinari J.A., Ebersole J.L. Antineoplastic Effects of Long-Term *Trichinella spiralis* Infection on B-16 Melanoma. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*. 1977; 55(1-6): 444-448. <https://doi.org/10.1159/000231956>
6. Pocock D., Meerovitch E. The anti-neoplastic effect of trichinellosis in a syngenic murine model. *Parasitology*. 1982; 84(3): 463-473. <https://doi.org/10.1017/S0031182000052768>
7. Sadr S., Yousefsani Z., Simab P.A., Alizadeh A.J.R., Lotfalizadeh N., Borji H. *Trichinella spiralis* as a Potential Antitumor Agent: An Update. *World's Veterinary Journal*. 2023; 13(1): 65-74. <https://doi.org/10.54203/scil.2023.vwj7>
8. Vasilev S., Ilic N., Gruden-Movsesijan A., Vasiljic S., Bosic M., Sofronic-Milosavljevic L. Necrosis and apoptosis in *Trichinella spiralis*-mediated tumor reduction. *Central European Journal of Immunology*. 2015; 40(1): 42-53. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.50832>
9. Wang X.L. et al. *Trichinella spiralis* — A potential anti-tumor agent. *Veterinary Parasitology*. 2009; 159(3-4): 249-252. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.10.052>
10. Wang X.L. et al. An anti-tumor protein produced by *Trichinella spiralis* induces apoptosis in human hepatoma H7402 cells. *Veterinary Parasitology*. 2013; 194(2-4): 186-188. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.052>
11. Березко В.К. и др. *Trichinella spiralis* как ингибитор пролиферации опухолевых клеток. Труды ВИАЭВ. 2018; 80(1): 101-110. <https://doi.org/10.30917/ATT-PRINT-2018-1>
12. Berezko V.K. et al. Evaluation of *Trichinella spiralis* larvae extract as an inhibitor of antiproliferative effect on human breast cancer cell culture — MCF-7. *Scientia Parasitologica*. 2019; 20(5): 123-124. <https://www.elibrary.ru/grreoj>
13. Ding J. et al. *Trichinella spiralis* ESP inhibits tumor cell growth by regulating the immune response and inducing apoptosis. 2021; 19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-257172/v1>
14. Ding J. et al. Excretory-secretory product of *Trichinella spiralis* inhibits tumor cell growth by regulating the immune response and inducing apoptosis. *Acta Tropica*. 2022; 225: 106172. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106172>
15. Sofronic-Milosavljevic L., Ilic N., Pinelli E., Gruden-Movsesijan A. Secretory Products of *Trichinella spiralis* Muscle Larvae and Immunomodulation: Implication for Autoimmune Diseases, Allergies, and Malignancies. *Journal of Immunology Research*. 2015; 2015: 523875. <https://doi.org/10.1155/2015/523875>
16. Wu H. et al. *Trichinella spiralis* muscle larvae excretory/secretory products trigger apoptosis and S-phase arrest of the non-small-cell lung cancer line A549. *Experimental Parasitology*. 2020; 218: 107983. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107983>
17. Gong P. et al. Identification and characterization of myeloma-associated antigens in *Trichinella spiralis*. *Experimental Parasitology*. 2011; 127(4): 784-788. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.12.001>
5. Molinari J.A., Ebersole J.L. Antineoplastic Effects of Long-Term *Trichinella spiralis* Infection on B-16 Melanoma. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*. 1977; 55(1-6): 444-448. <https://doi.org/10.1159/000231956>
6. Pocock D., Meerovitch E. The anti-neoplastic effect of trichinellosis in a syngenic murine model. *Parasitology*. 1982; 84(3): 463-473. <https://doi.org/10.1017/S0031182000052768>
7. Sadr S., Yousefsani Z., Simab P.A., Alizadeh A.J.R., Lotfalizadeh N., Borji H. *Trichinella spiralis* as a Potential Antitumor Agent: An Update. *World's Veterinary Journal*. 2023; 13(1): 65-74. <https://doi.org/10.54203/scil.2023.vwj7>
8. Vasilev S., Ilic N., Gruden-Movsesijan A., Vasiljic S., Bosic M., Sofronic-Milosavljevic L. Necrosis and apoptosis in *Trichinella spiralis*-mediated tumor reduction. *Central European Journal of Immunology*. 2015; 40(1): 42-53. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.50832>
9. Wang X.L. et al. *Trichinella spiralis* — A potential anti-tumor agent. *Veterinary Parasitology*. 2009; 159(3-4): 249-252. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.10.052>
10. Wang X.L. et al. An anti-tumor protein produced by *Trichinella spiralis* induces apoptosis in human hepatoma H7402 cells. *Veterinary Parasitology*. 2013; 194(2-4): 186-188. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.052>
11. Berezko V.K. et al. *Trichinella spiralis* as an inhibitor of tumor cell proliferation. *Trudi VIEV*. 2018; 80(1): 101-110 (in Russian). <https://doi.org/10.30917/ATT-PRINT-2018-1>
12. Berezko V.K. et al. Evaluation of *Trichinella spiralis* larvae extract as an inhibitor of antiproliferative effect on human breast cancer cell culture — MCF-7. *Scientia Parasitologica*. 2019; 20(5): 123-124. <https://www.elibrary.ru/grreoj>
13. Ding J. et al. *Trichinella spiralis* ESP inhibits tumor cell growth by regulating the immune response and inducing apoptosis. 2021; 19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-257172/v1>
14. Ding J. et al. Excretory-secretory product of *Trichinella spiralis* inhibits tumor cell growth by regulating the immune response and inducing apoptosis. *Acta Tropica*. 2022; 225: 106172. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106172>
15. Sofronic-Milosavljevic L., Ilic N., Pinelli E., Gruden-Movsesijan A. Secretory Products of *Trichinella spiralis* Muscle Larvae and Immunomodulation: Implication for Autoimmune Diseases, Allergies, and Malignancies. *Journal of Immunology Research*. 2015; 2015: 523875. <https://doi.org/10.1155/2015/523875>
16. Wu H. et al. *Trichinella spiralis* muscle larvae excretory/secretory products trigger apoptosis and S-phase arrest of the non-small-cell lung cancer line A549. *Experimental Parasitology*. 2020; 218: 107983. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107983>
17. Gong P. et al. Identification and characterization of myeloma-associated antigens in *Trichinella spiralis*. *Experimental Parasitology*. 2011; 127(4): 784-788. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.12.001>

ОБ АВТОРАХ

Гелла Владимировна Коновалова^{1, 2}

заведующая отделом
g.konovlova@vgnki.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5306-7303>

Елена Ивановна Ковешникова¹

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
koveshnikova.e.i@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4512-7772>

Мария Михайловна Каганова³

младший научный сотрудник
mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

Елена Дмитриевна Никольская⁴

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
elenanikolskaja@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1931-3117>

Никита Григорьевич Яббаров⁴

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
yabbarovng@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3361-9136>

Каринэ Гегамова Курочкина¹

доктор ветеринарных наук
kar.kur.49@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений — филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», ул. Большая Черемушская, 28, Москва, 117218, Россия

² Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Звенигородское шоссе, 5, Москва, 123022, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России), Каширское шоссе, 24, Москва, 115522, Россия

⁴ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук
ул. им. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Gella Vladimirovna Konovlova^{1, 2}

Head of the Department
g.konovlova@vgnki.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5306-7303>

Elena Ivanovna Koveshnikova¹

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
koveshnikova.e.i@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4512-7772>

Maria Mikhailovna Kaganova³

Junior Research Assistant
mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

Elena Dmitrievna Nikolskaya⁴

Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher
elenanikolskaja@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1931-3117>

Nikita Grigoryevich Yabbarov⁴

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
yabbarovng@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3361-9136>

Karine Gegamova Kurochkina¹

Doctor of Veterinary Sciences
kar.kur.49@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", 28 Bolshaya Cheremushkinskaya Str., Moscow, 117218, Russia

² All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed, 5 Zvenigorodskoe highway, Moscow, 123022, Russia

³ Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency» (FSBI SSC "Institute of Immunology" of the FMBA of Russia), 24 Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russia

⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin Str., Moscow, 119334, Russia