

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА КАК СЛЕДСТВИЕ КРОВЕПАРАЗИТАРНОЙ (ГЕМОСПОРИДИЙНОЙ) ИНФЕКЦИИ



А.В. Терлецкий, Л.Г. Ахмерова

*Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия*

**Резюме.** Исследования архивного цитологического материала, полученного врачами-цитологами в ходе выполнения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии при фолликулярном, папиллярном и медуллярном раках щитовидной железы человека, позволили выявить во всех пробах гемоспоридийную (кровепаразитарную) инфекцию в тироцитах (шизогония), эритроцитах и в виде экзоэритроцитарной стадии развития (микрошизонт). Цитологический материал в условиях медицинских лабораторий был окрашен по Романовскому–Гимзе. Для уточнения локализации ядер (ДНК) тироцитов и гемоспоридий было решено окрасить (перекрасить) оригинальные мазки реактивом Шиффа по Фельгену, где краситель фуксин после гидролиза ДНК соляной кислотой встраивается в ДНК и окрашивает ее в красно-фиолетовый цвет. Специально неокрашенная протоплазма гемоспоридий выявлялась в виде светлой полосы вокруг ядер в эритроцитах. При фолликулярном раке щитовидной железы окрашивание по Фельгену позволило локализовать ядра тироцитов (ДНК) и паразитарную ДНК в виде точечных включений, кольцевых форм и диффузно распределенную в цитоплазме тироцита. Цитоплазма и ядра тироцитов вакуолизированы. Ядра тироцитов деформированы, уплощены и смещены к периферии клетки. Эритроциты содержали ядра (ДНК) гемоспоридий. При папиллярном раке щитовидной железы удалось локализовать ядерную ДНК тироцитов и паразитарную ДНК в виде точечных включений, а также диффузно распределенную в цитоплазме тироцитов. В гиперплазированной цитоплазме могут располагаться эксцентрично два и более полиморфные ядра. Микрошизонты гемоспоридий выявлены в тироцитах приядерно, а также в виде экзоэритроцитарной стадии в крови. При медуллярном раке щитовидной железы в гиперплазированной цитоплазме тироцитов удалось локализовать эксцентрично расположенные ядра (ДНК) тироцитов и мелкие ядра (ДНК) гемоспоридий, которые могли заполнять все пространство тироцита. Выявлены тироциты с вакуолизированной цитоплазмой и выраженным полиморфизмом ядер. Размеры гиперплазированных ядер в несколько раз превышали размеры ядер нормальных тироцитов. Вакуоли цитоплазмы и ядер тироцитов окрашивались светлее, чем окружающие ткани (красно-фиолетовым цветом), что, по всей вероятности, свидетельствует о наличии в них паразитарной ДНК. ДНК гемоспоридий в эритроцитах крови при папиллярном и медуллярном раках представлена полиморфными ядрами, что может свидетельствовать об одновременном присутствии

## Адрес для переписки:

Терлецкий Александр Витальевич  
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8/2,  
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН.  
Тел.: 8 (383) 363-90-42 (служебн.); 8 952 905-03-28,  
8 913 717-99-42 (моб.).  
Факс: 8 (383) 363-90-78.  
E-mail: terletsky@mcb.nsc.ru; terletsky\_1@mail.ru

## Contacts:

Alexander V. Terletsky  
630090, Russian Federation, Novosibirsk, Acad. Lavrentieva pr., 8/2,  
Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS.  
Phone: +7 (383) 363-90-42 (служебн.); +7 952 905-03-28,  
+7 913 717-99-42 (моб.).  
Fax: +7 (383) 363-90-78.  
E-mail: terletsky@mcb.nsc.ru; terletsky\_1@mail.ru

## Для цитирования:

Терлецкий А.В., Ахмерова Л.Г. Злокачественные новообразования щитовидной железы человека как следствие кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 257–274. doi: 10.15789/2220-7619-MHT-1948

## Citation:

Terletsky A.V., Akhmerova L.G. Malignant human thyroid neoplasms associated with blood parasitic (haemosporidian) infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 257–274. doi: 10.15789/2220-7619-MHT-1948

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований по теме FWGZ-2022-0014 (регистрационный номер 122011400181-7).  
This work was supported by the basic science research program FWGZ-2022-0014 (registration number 122011400181-7).*

© Терлецкий А.В., Ахмерова Л.Г., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-MHT-1948>

в крови разных видов и/или генераций возбудителя. Появляются многоядерные тироциты с незавершенным цитокинезом. Внутриклеточное паразитирование гемоспоридийной инфекции в тироцитах (шизогония) при трех видах рака щитовидной железы приводит к выраженной гиперплазии цитоплазмы, вакуолизации ее и ядра тироцита. Происходит деформация ядер с уменьшением их в размере, уплощением и смещением на периферию клетки, с высокой вероятностью возникновения мутаций и делеций ДНК пораженных клеток, достигающих неопластического уровня.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, фолликулярный рак, папиллярный рак, медуллярный рак, цитологическое исследование, кровепаразитарная (гемоспоридийная) инфекция.

## MALIGNANT HUMAN THYROID NEOPLASMS ASSOCIATED WITH BLOOD PARASITIC (HAEMOSPORIDIAN) INFECTION

Terletsky A.V., Akhmerova L.G.

*Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

**Abstract.** A retrospective investigation of archival cytology specimens obtained and verified by a fine-needle aspiration biopsy from patients with follicular, papillary, and medullary human thyroid cancers revealed haemosporidian (blood parasitic) infection in thyrocytes (schizogony) and erythrocytes. The exoerythrocytic stage of infection is represented by finding microschorizonts. Cytologic material was stained with Romanowsky–Giemsa dye in medical laboratories. Original specimens were stained (re-stained) with Schiff reagent according to the Feulgen method to clarify location of thyrocyte DNA and hemosporidian pathogens, wherein fuchsin was incorporated into DNA molecules after they were hydrolyzed by hydrochloric acid to stain specimens into red-violet color. An intentionally unstained hemosporidian protoplasm during blood parasitic infection was observed as a light band around erythrocyte nuclei. In follicular thyroid cancer, thyrocyte Feulgen staining revealed nuclear DNA and parasitic DNA (haemosporidium nuclei) as punctate inclusions and rings diffusely distributed in the thyrocyte cytoplasm. The thyrocyte cytoplasm and nuclei were vacuolated, with thyrocyte nuclei being deformed, flattened, and displaced to the cell periphery. The erythrocytes contained haemosporidian nuclei (DNA). In papillary thyroid cancer, we were able to localize the nuclear DNA of thyrocytes and the parasitic DNA as punctate inclusions diffusely distributed in the thyrocyte cytoplasm. Two or more polymorphic nuclei may be positioned eccentrically in the hyperplastic cytoplasm. Haemosporidian microschorizonts were found circumnuclearly in thyrocytes as well as an exoerythrocytic stage in the blood. In medullary thyroid cancer, the hyperplastic cytoplasm of thyrocytes contained eccentrically located nuclei (DNA) of thyrocytes and small haemosporidian nuclei (DNA), which may occupy the whole thyrocyte. There were thyrocytes with vacuolated cytoplasm and prominent nuclear polymorphism. The size of hyperplastic nuclei was several times larger than that of normal thyrocyte nuclei. The color of stained thyrocyte cytoplasmic and nuclear vacuoles was less red-violet compared with that of surrounding tissues, which potentially indicates the presence of parasitic DNA inside them. The intra-erythrocyte nuclear haemosporidian material of varying sizes in papillary and medullary cancers may evidence about various species and/or pathogen generation. Intracellular parasitism of haemosporidian infection in thyrocytes (schizogony) associated with three thyroid cancer types leads to marked thyrocyte cytoplasmic hyperplasia, cytoplasmic vacuolization, and nuclear vacuolization. Multinucleated thyrocytes with incomplete cytokinesis emerge. Nuclear deformation occurs, which leads to decreased nucleus size, flattening and displacement to the cell periphery, with high risk of DNA mutations and deletions in affected cells, reaching a neoplastic level.

**Key words:** thyroid, follicular cancer, papillary cancer, medullary cancer, cytological examination, hemosporidian infection

## Введение

В научных публикациях по доброкачественным и злокачественным опухолям щитовидной железы (ЩЖ) человека имеется подробное морфологическое и цитогистологическое описание структуры и характеристик опухолей, разные предположения о причинах их развития, однако до сих пор этиология остается невыясненной [22].

При исследовании документированного врачами-цитологами архивного цитологического материала, полученного после тонкои-

гольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), настораживающим моментом для нас стала информация об одновременном присутствии в долях ЩЖ аутоиммунного тиреоидита, кистозного образования, узлового зоба, а также фолликулярного, папиллярного и медуллярного раков (ФР, ПР и МР) в разных сочетаниях. Невольно возник вопрос об их возможной этиологической взаимосвязи [18]. Ранее Автандилов Г.Г. (1984), Юшков П.В. с соавт. (2003) [цит. по 22], а также [43, 68, 103, 119, 124] предполагали, что фолликулярная аденома и ФР являются последовательными

стадиями одного патологического процесса. Молекулярными методами исследования показано, что это одни и те же опухоли, но на разных стадиях патологического процесса [64].

Результатами наших исследований [18] установлено, что причиной воспалительных и доброкачественных образований ЩЖ могут быть гемоспоридийные инфекции крови. В современной классификации положение их возбудителей таково: царство *Eukaryota*, класс *Alveolata*, филум *Apicomplexa*, подкласс *Aconoidasida*, отряд *Piroplasmida*, сем. *Babesiidae* и сем. *Theileria*. (<http://lifemap.univ-lyon1.fr/explore.html>).

*Babesia* spp. (*B. spp.*) и *Theileria* spp. (*Th. spp.*) — беспи́гментные патогенные эукариотические простейшие, паразитирующие в крови и ретикулоэндотелиальной системе (системе мононуклеарных фагоцитов) теплокровных животных и человека. При световой микроскопии внутриэритроцитарные стадии *B. spp.* неразличимы от *Th. spp.* [102]. Основным отличием указанных возбудителей служит первичное развитие либо в эритроцитах (бабезии), либо в клетках лимфоидной ткани в лимфоузлах (тейлерии). В зависимости от этого принадлежность возбудителей к сем. *Babesiidae* или сем. *Theileria* постоянно пересматривается [31]. Клетками-мишенями для них являются эритроциты, эндотелий сосудов, лейкоциты, клетки паренхиматозных органов и нервной ткани [4, 18, 19, 76, 88, 100, 112].

При бабезиозе (пироплазмозе) характерным признаком является первичное развитие паразита (спорозои́та) после попадания в организм хозяина в эндотелии сосудов, где происходит шизогония, с последующим инфицированием мерозои́тами эритроцитов. Наряду с эритроцитарными стадиями, у бабезий найдены стадии, локализующиеся внеклеточно, свободно, в плазме крови. Наибольшее число этих стадий встречается в мелких кровеносных сосудах легких, почек, сердечной мышцы, спинного мозга, печени и селезенки. Наибольшее количество их встречается в органах, богатых кислородом [5]. После эритроцитарной стадии развития происходит инфицирование лимфоидной ткани с гиперплазией лимфоузлов.

Цикл развития тейлерий, отличается от цикла развития бабезий стадией преэритроцитарной шизогонии во внутренних органах, богатых лимфатическими клетками и клетками ретикулоэндотелия, что приводит к инфицированию и выключению первичного механизма защиты — ретикулоэндотелиальной системы. Образовавшиеся здесь гаметоциты после шизогонии попадают в кровяное русло и внедряются в эритроциты [5, 8]. При развитии тейлерий в лимфоидной ткани (лимфоузлах) образуются макро- и микрошизонты («коховские шары» или «гранатные тела»), которые можно уви-

деть только при пункции лимфоузлов [15, 107, 108]. Считалось, что отличительным признаком тейлерииоза является расположение делящегося трофозои́та в эритроцитах крови в виде «мальтийского креста», однако, при паразитировании некоторых видов бабезий отмечают такое же расположение трофозои́тов в эритроцитах [15].

Эндоглобулярные включения в эритроцитах крови, попадающие в мазки при ТАПБ ЩЖ при разных видах карцином, врачи-цитологи воспринимали как нарушение технологии приготовления и окрашивания мазков.

Доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ, по нашему мнению, — это взаимосвязанное поэтапное клиническое проявление хронической формы гемоспоридийной инфекции с вовлечением в патологический процесс последовательно всех клеточных структур ЩЖ.

Предопухолевые изменения, как правило, развиваются по следующему принципу: диффузной гиперплазии, очаговой гиперплазии с образованием очагов пролиферации, доброкачественных опухолей и злокачественных опухолей. При этом стадии очаговых пролифератов и доброкачественных опухолей могут сливаться между собой, а злокачественные опухоли чаще всего развиваются из очаговых пролифератов [20].

Таким образом, ФР — первая стадия формирования злокачественной опухоли из неопластически трансформированных тироцитов доброкачественной опухоли вследствие внутриклеточного паразитирования в них гемоспоридийной инфекции (шизогония). ФР встречается сравнительно редко — в 15% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Наиболее характерным признаком при цитологической диагностике является увеличение ядер в размерах, наличие крупно-зернистого хроматина, незначительного ядерного полиморфизма, увеличение числа и размеров ядрышек [1]. В большинстве случаев ядра округлые, полиморфизм и атипия ядер не выражены, ядра располагаются тесно, хроматин в ядрах преимущественно мелкозернистый, относительно равномерный, ядрышки чаще одиночные мономорфные с преимущественно эксцентрическим расположением в ядре [10]. Известно, что ФР крайне редко метастазирует в лимфоузлы, в головной мозг, печень и кожу [103], однако гематогенные метастазы выявляют в легких, костях и кровеносных сосудах, отмечают инкапсулирование, инвазивный рост в капсулу и сосуды [22].

ПР — вторая стадия развития гемоспоридий в опухоли ЩЖ и одна из самых частых (60–80%) злокачественных опухолей ЩЖ. Ядра тироцитов округлой и овальной формы с характерной бороздкой по длиннику, в 80% случаев отмечают внутриядерные включения цитоплазмы, напоминающие вакуоль при жировой дистрофии

клеток с наличием резкого уплотнения хроматина вокруг нее в виде гиперхромного пояса [1]. При ПР отмечается лимфоаденопатия, метастазирование в региональные лимфоузлы. Реже гематогенное метастазирование в легкие и спинной мозг. Отмечают фиброз, склероз стромы, образование кальцинатов [22].

МР — третья стадия развития гемоспоридий в опухоли с более глубоким проникновением инфекции в ЩЖ. При этой опухоли отмечают образование кальцинатов, отложение белка амилоида и, в редких случаях, меланина. Выявляют многоядерные и гигантские клетки и патологические митозы [22].

По нашему предположению, с учетом предыдущего исследования [18], появление внутриклеточной базофильной зернистости в тироцитах при разных видах карцином ЩЖ есть следствие шизогональной стадии развития гемоспоридийной инфекции крови. Данная информация послужила основанием провести ретроспективное сравнительное микроскопическое исследование цитологического материала после ТАПБ с конкретными клиническими диагнозами (ФР, ПР и МР) с целью выяснения возможной причины этих заболеваний.

## Материалы и методы

В данном цитологическом исследовании мазков ТАПБ ЩЖ использован документированный врачами-цитологами архивный материал 60 пациентов с клиническими диагнозами ФР, ПР и МР за 2007–2014 г. (по 20 человек с каждым видом рака).

Весь цитологический материал, подлежащий исследованию, изначально в условиях медицинских лабораторий был окрашен по Романовскому–Гимзе. Метод окрашивания мазков по Романовскому–Гимзе является адсорбционным, что позволяет повторно использовать эти же мазки для окрашивания (перекрашивания) реактивом Шиффа по Фельгену для уточнения локализации ДНК гемоспоридий в тироцитах и клетках крови. Реактив Шиффа (фуксинсернистая кислота) является качественным реактивом на альдегиды. На свойстве реактива Шиффа взаимодействовать с альдегидными группами основана реакция Фельгена. В молекуле ДНК альдегидные группы связаны, их необходимо предварительно освободить. При слабом кислотном гидролизе нуклеиновых кислот (вследствие отщепления пуринов и пиримидинов от дезоксирибозофосфата) появляются свободные альдегидные группы, образующие ярко окрашенный комплекс при взаимодействии с фуксином (реакция Фельгена). Реактив Шиффа окрашивает только ядра и хромосомы в красновато-фиолетовый цвет, цито-

плазма остается совершенно неокрашенной. Реакция Фельгена указывает на присутствие ДНК, она может быть использована для констатации наличия или отсутствия ядер в клетках, определения их размеров, формы, местоположения, а интенсивность окрашивания может дать косвенное представление о количественных изменениях ДНК.

В процессе гидролиза ДНК в течении 8 мин в 1 н растворе соляной кислоты при температуре 60°C в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, основной краситель (метиленовая синь) сходил с мазков в раствор соляной кислоты, окрашивая его в синий цвет. Мазки промывали в дистиллированной воде, быстро ополаскивали в холодном 1 н растворе соляной кислоты и переносили в реактив Шиффа на 16 ч при температуре от 0 до 4°C (время экспозиции выбрано опытным путем). Не споласкивая, мазки последовательно помещали в три порции сернистой воды на 2 мин в каждую. Препараты промывали в дистиллированной воде по 10 мин и сушили на воздухе.

Такое перекрашивание оригинальных архивных мазков позволяет точно идентифицировать место ядерной ДНК тироцитов и ДНК возможных внутриклеточных инфекций в цитоплазме тироцитов и в эритроцитах крови. Эритроциты, первоначально окрашенные эозином, сохраняют свой цвет без изменений. Протоплазму гемоспоридий, определяемую в виде светлой полосы вокруг ядер, специально не окрашивали для контрастного восприятия ДНК в тироцитах и эритроцитах.

При рутинном цитологическом исследовании мазков после ТАПБ особое внимание обращают на структурные изменения в тироцитах и клеточном составе ткани ЩЖ, что является основным в интерпретации и постановке диагноза.

Исследования цитологических мазков проводили на микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss). Внимательно исследовали внутриклеточные структуры в тироцитах и клетках крови при увеличении микроскопа в 1000 раз с иммерсией (Окуляр PL 10×/18∞, объектив CP-ACHROMAT 100×/1.25 oil, ∞/0.17). Фотографии делали камерой Olympus SP-310.

## Результаты

В цитологическом материале ТАПБ, окрашенном по Романовскому–Гимзе, были выявлены:

1. При ФР (рис. 1–2) — тироциты с мелкими и крупными внутриклеточными базофильными включениями от 0,5 мкм до 3 мкм, заполняющими всю гиперплазированную цитоплазму. В мазках встречаются тироциты с вакуолизированными ядром и цитоплазмой, в которых могут

присутствовать округлые включения с повышенной оптической плотностью от 2 до 5 мкм подобные участкам шизогонии. Окрашивание содержимого тироцита метиленовым синим свидетельствует о его кислотных свойствах. Ядра в гиперплазированных тироцитах могут быть смещены на периферию клетки, располагаться эксцентрично. В некоторых тироцитах присутствует одновременно два ядра, что свидетельствует о незавершенности цитокинеза при делении клетки. Рядом с тироцитами находятся одиночные или цитoadгезированные эритроциты с эндоглобулярными включениями, видна вакуолизация эритроцитов (рис. 3).

2. При ПР (рис. 4–7) — в тироцитах и плазме крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, выявлена мелкая базофильная зернистость 0,1–1,0 мкм, свидетельствующая о кислотном характере структуры. В тироцитах находились множественные мелкие включения с участками повышенной оптической плотности подобной шизогонии. Заполнение базофильной зернистостью всей цитоплазмы клетки придает ей шаровидную форму. Базофильная зернистость в тироцитах по своей оптической плотности идентична эндоглобулярным включениям в эритроцитах. В цитоплазме тироцитов можно увидеть крупные круглые образования повышенной оптической плотности (от 5 до 10 мкм). Мелкая базофильная зернистость при микроскопии выявляется не только в цитоплазме, но и в ядрах, и внутри вакуолей ядер тироцитов. Из-за внутриклеточной базофильной зернистости цитоплазма клетки гиперплазируется и увеличивается по сравнению с размером ядра в несколько раз. В клетках, цитоплазма которых заполнена множественными базофильными включениями, при митозе не завершается цитокинез, поэтому в тироците могут присутствовать два и более ядра с выраженным полиморфизмом. В последующем базофильная зернистость исчезает, а в цитоплазме отмечается выраженная вакуолизация. Присутствие в узловых образованиях ШЖ подобных тироцитов свидетельствует об отсутствии их литической гибели, связанной, скорее всего, с блокированием апоптоза. Деструкция цитоплазмы и ядра тироцита, естественно, снижает или тормозит его секреторную функцию. Исследование эритроцитов крови, попадающих в мазок при ТАПБ, показало наличие в эритроцитах бесpigментных полиморфных эндоглобулярных включений. Эритроциты при этом цитoadгезированы и вакуолизированы, что наблюдается при кровепаразитарных (гемоспоридийных) инфекциях (рис. 8–11).

3. При МР — выявлены веретенообразные клетки, заполненные мелкой базофильной зернистостью размерами от 0,1 до 1,0 мкм,

с высокой оптической плотностью у одного из полюсов клетки, прилегающей непосредственно к ядру тироцита. Базофильная окраска зернистости свидетельствует о наличии кислотной структуры в цитоплазме клетки. Процесс компактной концентрации базофильной зернистости около ядра клетки наблюдается, как правило, при шизогонии гемоспоридийной инфекции. Базофильная зернистость в тироцитах по своей оптической плотности совпадает с эндоглобулярными включениями в эритроцитах. В цитологическом материале встречаются макро- и микрошизонты гемоспоридийной инфекции подобные таковым при тейлериозе. Наличие дву- и четырехядерных тироцитов свидетельствует о незавершенности цитокинеза. В четырехядерных тироцитах отмечается наличие более крупной по размерам базофильной зернистости. В двуядерных тироцитах прослеживается вакуолизация цитоплазмы и ядер, которые могут быть гиперплазированы в 3–4 раза по сравнению с нормальными тироцитами (рис. 12–17). Эритроциты в мазках содержат полиморфные эндоглобулярные включения, отмечается выраженная цитoadгезия эритроцитов, что свойственно гемоспоридийным инфекциям (рис. 18).

В результате окрашивания цитологических мазков ТАПБ по Фельгену реактивом Шиффа удалось:

1. При ФР: выявить ядерную ДНК тироцитов и паразитарную ДНК (ядра гемоспоридий) в виде точечных включений, кольцевых форм и диффузно распределенную в цитоплазме фиолетового или красно-фиолетового цвета. Отмечена выраженная вакуолизация ядер и цитоплазмы, ядра тироцитов при этом деформированы, уплощены и смещены к периферии клетки. В отдельных тироцитах присутствуют два ядра, что свидетельствует о незавершенности цитокинеза. Большинство эндоглобулярных включений в тироцитах и эритроцитах по размерам совпадают (рис. 19–21). Эритроциты, первоначально окрашенные эозином в оранжевый цвет, содержали ядра (ДНК) гемоспоридий красно-фиолетового цвета. Ядра гемоспоридий в эритроцитах варьировали от 0,1 до 8 мкм, мелкие ядра располагались как внутри эритроцитов, так и по периферии. Крупные ядра гемоспоридий могут занимать все пространство эритроцита (рис. 22–23).

2. При ПР: выявить ядерную ДНК тироцитов и паразитарную ДНК в виде точечных включений, диффузно распределенную в гипертрофированной цитоплазме тироцитов. В гиперплазированной цитоплазме могут располагаться эксцентрично два и более полиморфных ядра. Внутри цитоплазмы тироцитов и между эритроцитами удалось локализовать микрошизон-

ты гемоспоридий (рис. 24–26). В эритроцитах крови при окрашивании выявили ДНК (ядра) гемоспоридий разных размеров, окрашенных в красно-фиолетовый цвет. В эритроцитах присутствуют кольцевые формы ядер гемоспоридий, а также разные полиморфные ядра от 0,1 до 8 мкм в длину, в отдельных эритроцитах находили от 1 до 16 и более ядер гемоспоридий. Отмечается выраженная цитоадгезия эритроцитов (рис. 27–28).

3. При МР: определить ядра (ДНК) в гиперплазированной цитоплазме тироцитов, расположенные чаще эксцентрично. В цитоплазме тироцитов располагаются диффузно или контурированно ядра (ДНК) гемоспоридий красно-фиолетового цвета (рис. 29–32). Вследствие паразитирования гемоспоридий в тироцитах цитоплазма гиперплазируется и увеличивается по сравнению с ядром в 10 и более раз. Цитоплазма тироцитов может быть заполнена гемоспоридийной ДНК до такого состояния, что клетки приобретают веретенообразную или шаровидную форму. Вакуоли в цитоплазме и ядре, которые были хорошо видны при окрашивании по Романовскому–Гимзе (рис. 16), при окрашивании реактивом Шиффа по Фельгену приобрели красно-фиолетовый цвет (рис. 32), что свидетельствует о наличии чужеродной ДНК в структуре ядерного материала тироцита и его цитоплазмы. Наличие чужеродной ДНК (гемоспоридийной) в ядре тироцита препятствует, вероятно, нормальному делению клеток, и ядра инфицированных тироцитов по размерам в 4 раза превосходят нормальные здоровые ядра. Энергетический метаболизм инфицированных гемоспоридиями тироцитов будет повышаться, а физиологическая функция снижаться, в связи с нарушением гемоспоридиями внутренней цитоплазматической структуры (компарментов клетки). Эритроциты, присутствующие в мазках, вакуолизованы, цитоадгезированы и заполнены ядрами гемоспоридий красно-фиолетового цвета. Выраженная цитоадгезия пораженных гемоспоридиями эритроцитов оказывает существенное влияние на локальную и общую гемодинамику (рис. 33). Выявленная в эритроцитах крови ДНК, окрашенная по Фельгену в красно-фиолетовый цвет, однозначно свидетельствует о наличии кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции. Наличие ДНК в эритроцитах без пигмента гемозоина (гемомеланина) характерно для бабезий и тейлерий. В нашем исследовании пигмент гемозоин (гемомеланин) в эритроцитах отсутствовал, что позволило исключить в образцах наличие малярийного плазмодия. Предполагаем возможное присутствие в мазках еще неизученного вида гемоспоридий. Ядерный полиморфизм гемоспоридий в эритроцитах может

свидетельствовать о разных видах и/или генерациях возбудителя. Неокрашенная специальным красителем протоплазма кровепаразитарной инфекции выявлялась в виде светлой полосы вокруг ядер в эритроцитах.

Следовательно, внутриклеточное паразитирование гемоспоридийной инфекции в тироцитах может приводить к выраженной гиперплазии клетки, ее вакуолизации после шизогонии, к ярко выраженному полиморфизму ядер и многоядерности тироцитов с их деформацией и вакуолизацией. Ядра тироцитов могут как гиперплазироваться, так и уменьшаться в размерах с последующей деградацией. Деформация ядра часто проявляется при этом в виде уменьшения его размеров, уплощения и смещения на периферию клетки (эксцентричное расположение), с высокой вероятностью возникновения мутаций и делеций ДНК пораженных клеток, достигающих неопластического уровня.

## Обсуждение

Рак — многофакторное и сложное заболевание, результат генетических и эпигенетических изменений клетки, нарушающих ее нормальное функционирование. Окружающая среда и генетический состав играют важную роль в предрасположенности к развитию болезни [51].

Большинство видов рака являются генетически нестабильными, истоки этой нестабильности и молекулярные механизмы, ответственные за индуцирование канцерогенных мутаций и перестроек, многочисленны и в некоторых случаях неясны. Разрешение и масштаб генетической нестабильности существенно различаются: от незначительных изменений последовательности, включающих замены оснований, делеции или вставки нескольких нуклеотидов, до анеуплоидии и серьезных изменений в структуре хромосом [90].

Проблемы рака, однако, намного сложнее, чем просто мутации в геноме. Они связаны, главным образом, с многочисленными взаимодействиями собственно раковых мутирующих клеток с клетками окружающей среды, в частности с иммунными клетками. Раковые клетки эволюционируют и приобретают способность избегать уничтожения иммунной системой. Они начинают ингибировать иммунную систему [13].

Благоприятствующими раку состояниями являются: нестабильность генома, воспалительные процессы перед возникновением и в процессе образования опухоли [75].

В концепцию же общих признаков рака входят: стимуляция роста, уклонение от супрессоров роста, резистентность к апоптозу, репликативное бессмертие, индукция ангиогенеза,

активация инвазии и метастазирования, уклонение от иммунной системы, аномальные метаболические пути [74].

С позиции только вирусной теории не могли быть объяснены все формы злокачественного роста. По мнению исследователей, вирусный этиологический фактор был выбран в качестве основного теми, чьи научные интересы были в большей степени сосредоточены на вирусах, нежели чем на опухолях в их бесконечном разнообразии. Высказывалось мнение, что вирусная теория злокачественного роста не должна занимать доминирующего и подавляющего положения по отношению к другим теориям опухолевого роста [9].

В настоящее время признается, что повреждение генома патогенными инфектами способствует онкогенезу, и в 20% всех онкологических заболеваний человека их считают основным фактором, инициирующим развитие рака, а некоторые инфекционные агенты классифицируют как прямые канцерогены [57, 78].

Некоторые патогены кодируют белки, необходимые для поддержания их собственной генетической целостности (например, бактерии), тогда как другие в значительной степени зависят от механизмов хозяина (например, вирусы). Патогены воздействуют на геномы клетки-хозяина напрямую через генотоксины и онкопротеины, которые вызывают изменения клеточной ДНК и нарушают механизмы репарации ДНК. Многие бактерии и паразиты секретируемыми ими белками могут проникать в ядра инфицированных клеток и вмешиваться в регуляцию хроматина, вызывая повреждения ДНК. Подавление экспрессии генов клетки-хозяина способствует эффективной внутриклеточной репликации инфекта [34, 35, 123].

Инфекционные патогены могут влиять на клеточные функции, трансформируя их в типичные для рака и приводя к появлению таких признаков, как пролиферация, уклонение от подавления роста, предотвращение апоптоза и иммуноопосредованного разрушения, изменение клеточного энергетического обмена [75, 109]. Они могут действовать как прямые канцерогены или косвенно способствовать онкогенезу за счет индукции хронического воспаления, что приводит либо к локализованным мутационным изменениям, либо глобальным хромосомным дефектам, которые являются особенностями геномного ландшафта рака [143].

Инфекционные агенты развивают сложные механизмы взаимодействия с путями метаболизма клетки-хозяина, подчиняя и контролируя генетический и эпигенетический механизмы, чтобы изменить фенотипическое состояние [98]. Внутриклеточные эукариотические паразиты захватывают клеточные метаболи-

ческие пути, чтобы манипулировать эпигеномом клетки-хозяина, клеточными механизмами, сигнальными путями и эпигенетическими программами и метками, такими как метилирование и ацетилирование, для собственной выгоды. Они могут преодолевать клеточные барьеры и использовать сигнальные пути для защиты инфицированной клетки от иммунитета хозяина. Развитие опухолей может начинаться с хронического воспаления, вызванного эукариотическими внутриклеточными паразитами, которые, проникая в клетку, подчиняют и контролируют клеточный аппарат хозяина, используя его для собственных биологических потребностей, активируя онкогены и инактивируя гены-супрессоры опухолей [51]. Таким образом, эукариотические паразиты способны воспроизводить определенные механизмы туморогенеза, приводя к раку, либо в качестве моноагента, либо в комбинации (ассоциации) с факторами окружающей среды. Синергизм патогенного вирусно-бактериально-протозойного микробиоценоза может существенно ускорять онкогенез и усугублять его клиническое течение.

Если онкогенный потенциал у вирусов хорошо изучен, а для бактерий он изучается в настоящее время [40, 89, 125, 144], то гипотеза о потенциальном участии внутриклеточных эукариотических паразитов в развитии рака до сих пор в значительной степени игнорировалась [51] или воспринималась медицинским и научным сообществом с большой долей скептицизма. При этом эпидемиологические и клинические наблюдения показывают, что внутриклеточные эукариотические простейшие (тип *Apicomplexa*) вызывают заболевания животных и человека, и могут быть связаны с различными видами рака [26, 48, 54, 83, 85, 121, 134, 135, 140, 141].

Бабезии (пироплазмы) были выявлены у человека при лимфоцитарном лейкозе и раке толстой кишки [54], гепатобластоме [121], лимфоме Ходжкина [65], при подозрении на злокачественный гистиоцитоз [29]. У животных при хроническом паразитоносительстве картина крови при бабезиозе и лейкозе не различается [14]. При размножении бабезий, а также тейлерий в кроветворных органах тормозится эритропоэз и одновременно происходит разрушение эритроцитов, развивается анемия. Нарушаются газовый и белковый обмены, возникает стойкая гипоксия.

Гемоспоридийная инфекция может протекать как моноинфекция или как смешанная инвазия с одновременным паразитированием нескольких видов, относящихся к разным родам [5, 8, 15]. В эксперименте у собак в Ростовской области методом ПЦР выявлено моноинфицирование *B. canis*, а также одновременная микст-

инвазия *B. canis* и *B. vogeli*. В остальных случаях идентифицировать вид бабезий не удалось [3]. В Европе у псовых могут присутствовать в крови *B. canis vogeli*, *B. canis canis*, *Th. annae* и *B. equi* (*B. equi*), у лошади — *B. equi* и *B. canis canis* [56]. У крупного рогатого скота бабезиоз (пироплазмоз) в большинстве случаев протекает в виде смешанной инвазии с тейлериозом, франсаиеллезом и анаплазмозом [16, 21].

Огромное видовое разнообразие патогенных зоонозных и зооантропонозных гемоспоридий с различной вирулентностью и индивидуальной избирательной тропностью к органам и тканям может провоцировать у неспецифических теплокровных хозяев клиническую манифестацию, свойственную другим заболеваниям, либо латентное течение, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное лечение пациентов.

Если острая форма заболевания у человека и животного в ряде случаев не вызывает сомнения при постановке диагноза, то хроническое течение заболевания диагностируется крайне редко. Часто симптомы при хронической форме ошибочно интерпретируют как признаки онкологического заболевания [65].

На один клинический случай бабезиоза (пироплазмоза) у людей, как было замечено ранее, приходится сотни случаев бессимптомного паразитоносительства [117]. В эритроцитах теплокровного хозяина гемоспоридии (*B. spp.* и *Th. spp.*) могут размножаться простым бинарным асинхронным делением каждые 6–8 ч [27, 114] или почкованием с последующим выходом мерозоитов в плазму, множественным делением в паренхиматозных органах, эндотелии сосудов и клетках белой крови (шизогония), в отличие от *Plasmodium*, где синхронное деление паразита происходит каждые 48–72 ч в зависимости от вида. Диссеминирование по организму осуществляется посредством зараженных эритроцитов, свободно «плавающих» в крови мерозоитов и внеэритроцитарных форм развития гемоспоридий.

Развитие *B. ovis* в крови овец приводит к повышению газового и энергетического обменов, при этом коэффициент утилизации кислорода на высоте инвазии снижается [17]. При исследовании окислительного повреждения эритроцитов собак, инфицированных *B. gibsoni*, было установлено, что у животных с высоким уровнем паразитемии отмечается значительное увеличение концентрации метгемоглобина (metHb) и малонового диальдегида (MDA) в эритроцитах по сравнению с таковыми у неинфицированных собак. Окислительное повреждение эритроцитов было вызвано размножением *B. gibsoni*, неинфицированные эритроциты также подвергались окислительному стрессу при заражении [113]. У больных бабе-

зиозом собак установлена корреляция между низким уровнем тироксина ЩЖ и высокой смертностью, а также высоким уровнем кортизола и АКТГ [126, 145]. Малоновый диальдегид является естественным продуктом перекисного окисления липидов и биосинтеза простагландинов и способен реагировать с ДНК, образуя ДНК-аддукты, в первую очередь мутагенный M1G, который, по-видимому, вносит значительный вклад в канцерогенез у людей [96, 97]. Изменяется пластичность инфицированных эритроцитов, они плохо проникают в мелкие сосуды и капилляры [41]. Цитоадгезия пораженных эритроцитов в мелких сосудах, обусловленная выбросом гемоспоридиями на мембраны эритроцитов цитоадгезивных лигандов, приводит к выраженному нарушению микроциркуляции крови в тканях и усилению гипоксии [116].

Наиболее четкие прямые связи между одно-клеточными простейшими и туморогенезом прослеживаются у представителей сем. *Theileria*.

При тейлериозе КРС *Th. annulata*, *Th. parva*, *Th. leostoguardi* и *Th. taurotragii* способны вызывать неконтролируемую пролиферацию лимфоцитов, приводящую к увеличению лимфатических узлов. При инфицировании лейкоцитов происходит стимуляция деления клеток миелоидного ряда, что приводит к образованию опухолей с метастатическим/инвазивным потенциалом, превращает клетки в характерные для некоторых видов рака, с иммортализацией, гиперпролиферацией и диссеминацией [53, 61, 139]. Трансформация включает паразитарно-зависимые нарушения путей передачи сигнала лейкоцитов, которые регулируют апоптоз, деление и экспрессию генов.

В отличие от многих представителей филума *Apicomplexa*, тейлерины находятся не внутри паразитоформной вакуоли, а в цитозоле инфицированной клетки в виде шизонтов — «коховского шара» или «гранатного тела». Во время митоза инфицированных клеток шизонты тейлерины связываются с митотическим веретеном клетки хозяина, обеспечивая сегрегацию в обе дочерние клетки с большой эффективностью для поддержания скорости инфицирования [15]. Поры мембран шизонта *Theileria* и ядра клетки-хозяина плотно прилегают друг к другу, что позволяет паразиту секретироваемыми внутрь ядра белками влиять на геном инфицированной клетки [81]. Тейлерины секретируют белки, которые содержат ДНК-связывающие домены (мотивы AT-hook), которые локализуются в ядре клетки-хозяина во время инфекции и обладают способностью модулировать фенотип инфицированной клетки, контролировать деление клеток-хозяина и апоптоз [136, 137]. Поскольку жизнедеятельность паразита и клетки организ-

ма хозяина тесно связаны, у некоторых видов тейлерий появились механизмы, способствующие необратимой реконфигурации экспрессии генов и трансформации фенотипа инфицированных клеток хозяина [85, 131]. Описаны сигнальные пути клетки-хозяина, которые способствуют трансформации, включая активацию онкогенов *c-Jun* и *Myc* [50, 53, 129, 131, 139]. Клеточная трансформация, индуцированная *Theileria* на стадии макрошизонта, сопровождается модуляцией ферментов, модифицирующих гистоны хозяина. К таким относится метилтрансфераза H3K4 SMYD3, которая способствует появлению трансформированных и метастатических фенотипов клеток [55]. *Th. parva* трансформирует бычьи В- и Т-лимфоциты, и *Th. annulata* — макрофаги, дендритные клетки и В-клетки [133].

Характерной особенностью растущих опухолевых клеток по теории Отто Варбурга является повышенная скорость гликолиза в них и снижение потребления кислорода при достаточном его поступлении [цит. по 140, 142]. По теории опухолевые клетки имеют дефекты митохондриального окислительного фосфорилирования и полагаются на высокий уровень аэробного гликолиза как основного источника АТФ, способствующего клеточной пролиферации (эффект Варбурга), в этом проявляется отличие от нормальных клеток, использующих окислительное фосфорилирование для роста и развития. Гликолиз обеспечивает не только энергией, но и основными веществами для синтеза АТФ [118]. Сохраняя свою способность к дыханию, опухоли «становятся более паразитическими», увеличивая метаболизм глюкозы из окружающих тканей. За счет оттока молочной кислоты и протонов опухоль создает «ядовитую» среду для окружающих нормальных тканей, что, скорее всего, способствует появлению «зоны смерти» вокруг опухоли, в которую она может медленно вторгаться [101]. Митохондриям принадлежит роль в регуляции гибели клеток, а большинство опухолевых клеток устойчивы к апоптозу [70].

Шизонты тейлерий наделяют зараженные лейкоциты способностью к инвазии, свойственной раковым клеткам, индуцируя эффект Варбурга, определяемый переходом генерации АТФ от преимущественно окислительного фосфорилирования к гликолизу. Внутри лейкоцитов хозяина гемоспоридийная инфекция прямо или косвенно вызывает повышенную выработку активных форм кислорода (АФК). Индуцированная паразитом сверхэкспрессия гликолитических ферментов, нарушающая баланс АФК и вызывающая окислительно-восстановительный стресс, и связанная с ним стабилизация фактора, индуцируемого гипок-

сией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), являются также ключевыми регуляторами метаболизма раковых клеток. Сдвиг в метаболизме глюкозы представляет собой эффективный способ обеспечения питательными веществами, которые необходимы для пролиферации и поддержания жизнедеятельности тейлерий в клетке-хозяине. Таким образом, метаболические потребности внутриклеточного паразита приводят к метаболическому перепрограммированию клетки-хозяина. Тейлерии секретируют белки в компартменты клетки организма хозяина, изменяя метаболизм глюкозы посредством регуляции HIF-1 $\alpha$ , тем самым непосредственно воздействуя на процессы метаболического гомеостаза [105, 110, 111, 140]. При некоторых видах рака генетические изменения в генах TP53, MYC и PI3K играют роль в индукции эффекта Варбурга [44]. Тейлерии способны индуцировать эффект Варбурга, манипулируя (управляя) белками этих генов в клетках хозяина [140]. Появление эффекта Варбурга может быть обусловлено митохондриями шизонта, в котором может находиться 150–200 ядер тейлерий [15].

Важной особенностью при трансформации нормальных клеток в раковые при внутриклеточном паразитировании тейлерий является ее обратимость. Уничтожение тейлерий тормозит процесс трансформации клеток хозяина и устраняет эффект Варбурга. Обратное развитие эффекта Варбурга связано с инактивацией HIF-1 $\alpha$ , потерей экспрессии ключевых HIF-1 $\alpha$ -регулируемых гликолитических ферментов и последующей реверсией трансформированных фенотипов. Это показывает, что эффект Варбурга непосредственно способствует установлению или поддержанию трансформированного фенотипа, что является первым шагом к развитию опухоли из клеток, инфицированных тейлериями. Окислительный же стресс, вызванный присутствием паразита в цитоплазме хозяина, необходим для хронической активации HIF-1 $\alpha$  [105, 106].

Адаптация раковых клеток к их микросреде — важная движущая сила в клональном отборе, который приводит к инвазивным и метастатическим заболеваниям. Концентрация кислорода заметно снижается при многих раковых заболеваниях человека по сравнению с нормальной тканью и является основным механизмом, опосредующим адаптивные реакции на сниженный уровень кислорода (гипоксию) — это регуляция транскрипции HIF-1 $\alpha$  [127, 128]. Карциномы человека часто содержат участки некроза, в которых раковые клетки погибают из-за недостаточной оксигенации [36, 77]. Клетки, прилежащие к перфузионному кровеносному сосуду, взаимодействуют с высокими концентрациями кислорода, которые уменьша-

ются по мере увеличения расстояния от сосуда вглубь ткани. Такие изменения концентрации кислорода существуют и в нормальных тканях, при раке они намного больше, а концентрация кислорода падает почти до нуля в местах некроза. Помимо физических градиентов, внутри опухолей также часто возникают временные колебания оксигенации [59]. Большинство физиологических функций клеток модулируется в соответствии с клеточными концентрациями кислорода. Эти адаптивные ответы сохраняются и поддерживаются раковыми клетками, в которых нормальные механизмы обратной связи были нарушены соматической мутацией и эпигенетическими изменениями. В результате адаптация к гипоксии способствует развитию многих ключевых аспектов прогрессирования рака [77, 128]. Активация HIF-1 $\alpha$  важна для поддержания энергетического гомеостаза и углеводного обмена при низкой концентрации кислорода. Помимо регуляции энергетического гомеостаза в опухолевых клетках, HIF-1 $\alpha$  повышает клеточную адгезию к эндотелиальным клеткам. Адгезия раковых клеток к эндотелиальным клеткам, опосредованная селектинами и их углеводными лигандами, по всей вероятности, играет важную роль в метастазировании рака и васкулогенезе, связанном с прогрессированием опухоли. HIF непосредственно участвуют в стимулировании ангиогенеза опухоли, запуская транскрипцию фактора роста эндотелия сосудов для преодоления гипоксической среды. Таким образом, показана роль HIF1 $\alpha$  в метастазировании опухолевых клеток, адгезии, ангиогенезе и росте опухолей [86, 140].

Инфицированные тейлериями клетки организма хозяина приобретают репликативное бессмертие, их можно неограниченно долго культивировать *in vitro*, как любую стандартную клеточную линию [69]. Превращение клеток, инфицированных шизонтами тейлерий, в бессмертные клеточные линии связано с приобретением ими свойств, типичных и характерных для некоторых раковых клеток, — это избегание иммунного ответа организма-хозяина и устойчивость к апоптозу [139].

Иммунное уклонение тейлерий заключается в модуляции инфектом иммунного ответа самого хозяина. Инфицированные *Th. annulata* макрофаги крупного рогатого скота теряют некоторые функции, такие как Fc-опосредованный фагоцитоз и продуцирование антимикробных молекул, включая оксид азота и TNF $\alpha$  [83]. Они активируют некоторые цитокины, играющие решающую роль в иммунных реакциях против паразитов. Во время эффективных иммунных ответов основным цитокином является IL-2, но чувствительность к IL-2 носит временный характер с небольшими контролируруемыми «вспле-

сками» продукции IFN $\gamma$ . У животных, перенесших первичную инфекцию, продукция IFN $\gamma$  значительно повышена, но IFN $\gamma$ , по-видимому, не контролирует зараженные паразитами клетки (большое количество макрофагов входит в клеточный цикл развития во время пикового периода продукции IFN $\gamma$ ) и может даже способствовать росту инфицированных макрофагов. Замечено также, что цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs) неспособны лизировать клетки, инфицированные макрошизонтами [25, 26, 46, 47]. Это может быть одной из причин, по которой *Th. annulata* не подавляется с помощью ответа Th1, хотя это обычно имеет место для других простейших, инфицирующих макрофаги [45, 47]. Профили цитокинов клонов Т-клеток, инфицированных тейлериями, значительно различаются, даже в подгруппах Т-клеток, что указывает на то, что тейлерии могут вызывать случайные эффекты в клетках-хозяевах [104]. Ингибирование гибели инфицированных тейлериями клеток (блокирование апоптоза и продление жизни клетки) используют многие внутриклеточные протозойные паразиты для обеспечения перехода на следующий этап их жизненного цикла и передачи между хозяевами [71]. Способность гемоспоридий к длительному персистенции в иммунном организме млекопитающего свидетельствует о том, что они в процессе эволюции разработали стратегию избегания и уклонения от иммунных ответов хозяина, значительно увеличивая тем самым вероятность распространения. Изменение антигенной структуры микроорганизмов (выброс ложных белков-антигенов) способствует эффективному противостоянию факторам иммунной защиты макроорганизма [27, 38, 39].

Шизонты тейлерий бесконтрольно размножаются в макрофагах и лимфоцитах хозяина. Для установления фенотипа инфицированных клеток сразу после инвазии шизонт активирует антиапоптотические белки, такие как c-FLIP, IAPs, Bcl-2, Bcl-XL, путем активации мультисубъединичной киназы I $\kappa$ B (IKK) и протоонкогенные белки, такие как С-мус, антиапоптотические гены, такие как С-FLIP, Bcl-2 и матричный металлопротеин (MMP9), в основном нацеливаясь на сигнальные пути хозяина, такие как NF- $\kappa$ B, JNK/AKT, JAK/STAT, фосфоинозитид-3-киназа (PI3-K)/MAPK и TGF- $\beta$ 2 [58, 60, 71, 80, 85]. Тейлерии секвестрируют белок-супрессор опухолей p53 на своей поверхности с последующим предотвращением ядерной транслокации и ингибированием пути апоптоза p 53 [73]. Инфекция *Th. parva* также придает устойчивость к индуцированному Fas/FasL апоптозу [87], что может иметь решающее значение для уклонения от цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLs) [32] и вызванной акти-

вацией гибели клеток [72]. Регуляция этих сигнальных путей хозяина вызывает постоянное выживание и пролиферацию инфицированных паразитом клеток [49]. Увеличение популяции зараженных лимфоцитов приводит к развитию множественных опухолевидных очагов по всему телу инфицированного животного.

Накопление и функция белка p53 нарушились в клетках, инфицированных *Th. parva*, после того как цисплатин индуцировал повреждение ДНК, несмотря на повышенный уровень транскрипции p53. Сверхэкспрессия гена MDM2, отрицательного регулятора опухолевого супрессора p53, тесно связана с ингибированием p53-зависимого апоптоза лимфоцитов, инфицированных *Th. parva* [79]. Показано, что паразиты *Theileria* блокируют и секвестрируют белок p53 на своей собственной поверхности и в цитозоле хозяина, препятствуя выполнению его роли в поддержании геномной стабильности [73].

Тейлерии при заражении лейкоцитов хозяина изменяют экспрессию miR-155 хозяина, вызывая эпигенетическую перестройку регуляторных цепей и способствуя трансформации лейкоцитов [99, 146]. Инфицированные тейлериями клетки организма хозяина активируют miR-155, повышая скорость спонтанных мутаций и вызывая геномную нестабильность подавлением генов, участвующих в репарации ДНК [138].

Трансформация клеток организма хозяина, инфицированных *Th. annulata*, происходит за счет активации экспрессии гистонметилтрансферазы SMYD3 (SET and MYND-domain containing 3), которая кодирует ди- и триметилтрансферазу гистона H3K4 и способствует инвазии рака за счет эпигенетической активации металлопротеиназы MMP-9, играющей важную роль в онкогенезе, метастазировании, ангиогенезе и инвазии клеток [55, 139].

Метилирование играет важную роль в сохранении целостности генома. При злокачественных опухолях часто выявляют aberrантное метилирование промоторных областей гена, что связано с потерей функции гена. Это изменение ДНК представляет собой наследуемое состояние, не опосредованное измененной последовательностью нуклеотидов, которое, по-видимому, тесно связано с образованием транскрипционно-репрессивного хроматина. Этот эпигенетический процесс действует как альтернатива мутациям, чтобы нарушить функцию генов-супрессоров опухолей [122], и может предрасполагать к генетическим изменениям за счет инактивации генов репарации ДНК [33].

Подвижность, инвазивность и диссеминация по организму инфицированных тей-

лериями клеток организма хозяина активируются зависимой от паразита динамикой F-актина и хронической индукцией TNF $\alpha$ , способствующей активации MAP4K4 (эволюционной консервативной киназы), которая контролирует динамику цитоскелета и подвижность клеток [93].

Сигналами для трансформации близлежащих клеток могут являться молодые мерозоиты, которые при выходе в межклеточное пространство из инфицированных клеток вовлекают в патологический процесс близлежащие здоровые ткани.

Трансформация фенотипа клетки организма хозяина, индуцированная тейлериями, характеризуется сильным перепрограммированием сигнальных путей, а также эпигенетическими механизмами и обнаруживает сходство с другими потенциально онкогенными эукариотами филума *Apicomplexa*. [52, 130, 139]. Перепрограммированная клетка обязательно будет содержать какое-то число мутаций, возникающих стохастически и с непредсказуемым воздействием на фенотип новой клетки [13].

При раке ЩЖ наблюдаются не случайные, а повторяющиеся в опухолях виды мутаций, для выявления которых проводятся лабораторные исследования, — BRAF, и другие маркеры, такие как RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$ , RAS, TERT и пр. [6].

Из представленного материала видно, что тейлерии при паразитировании способны воспроизводить перечисленные в публикации [74] признаки онкологического заболевания.

Клиническое проявление бабезиоза и тейлериоза изначально связывали с клещевым вектором передачи. Сейчас известна роль «лучистых телец» — определенной стадии жизненного цикла гемоспоридийных инфекций, возникающих из яйцевидной эритроцитарной стадии (гамонтов) [107] и передающихся кровососущими насекомыми (гнусом) — слепнями, мошками, комарами, мухами, мокрецами [5, 7, 11, 15]. В Европе и Южной Африке у собак были выделены *Th. equi*, *Th. annulata* и *Th. spp.*; источник передачи не установлен [82].

Заражение человека бабезиозом возможно при переливании донорской крови и ее продуктов [23, 62, 63, 132], трансплацентарно [24, 66, 67, 84, 115, 120, 121], при пересадке органов и тканей [28, 30, 37, 91, 92], на экспериментальных животных (мышьях) показан оральный (алиментарный) путь заражения [94], сообщалось о возможности заражения посредством пиявок при гирудотерапии [2]. Не исключена вероятность полового пути заражения.

В Московской области методом ПЦР в образцах крови коров выявлены 5 штаммов тейлерий — *Th. annulata*, *Th. orientalis*, *Th. buffeli*,

*Th. sergenti* и *Th. sinensis* [42], распространенных у животных Африканского континента [95]. В крови лошадей в Сибирском регионе выявили *Th. equi*, с такой же последовательностью в ДНК, как в Китае, Корее, Монголии, Швейцарии, Испании, Бразилии, Индии, США, Европе и Южной Африке [12].

Исследования архивного цитологического материала на *B. spp.* молекулярно-генетическим методом (набор: D-5389 РеалБест ДНК *Babesia species* (комплект 1) № РЗН 2017/6258) образцов ФР, ПР и МР показали отрицательный результат.

## Выводы

1. Исследованиями цитологического материала ФР, ПР и МР ЩЖ человека, окрашенного по Романовскому–Гимзе, в эритроцитах и тироцитах выявлена внутриклеточная кровепаразитарная (гемоспорицидная) инфекция.

2. В мазках, окрашенных по Фельгену, удалось локализовать ядерную ДНК тироцитов и подтвердить наличие ДНК гемоспорицид в виде экзоэритроцитарной, внутриэритроцитарной стадий развития и шизогонии в тироцитах. Внутриклеточное развитие гемоспо-

рицидной инфекции в тироцитах приводит к незавершенности цитокинеза, к выраженной гиперплазии цитоплазмы и ее вакуолизации, к многоядерности и полиморфизму тироцитов, с их деформацией, вакуолизацией и смещением ядер на периферию клетки.

3. Отсутствие литической гибели инфицированных тироцитов в злокачественных образованиях ЩЖ свидетельствует о способности инфекции управлять апоптозом клеток.

4. Изменения цитоскелета тироцитов гемоспорицидами несомненно приводят к нарушениям биохимических и физиологических функций ЩЖ.

5. Хирургическое удаление злокачественной опухоли и применение противоопухолевой химиотерапии при гемоспорицидной инфекции не гарантирует полного выздоровления больного. Возможно последующее рецидивирование опухоли на прежнем месте, или «метастазирование» гемоспорицид в виде интра- и экзоэритроцитарной стадии развития или инфицированных тироцитов по организму гематогенным и лимфогенным путями.

Планируется продолжение молекулярно-генетических исследований цитологического материала для определения вида возбудителя.

## Список литературы/References

1. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологические критерии диагностики рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 3 (19). С. 5–7. [Volchenko N.N., Slavnova E.N. Cytological criteria for the diagnosis of thyroid cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2006, no. 3 (19), pp. 5–7. (In Russ.)]
2. Засухин Д.Н., Дьяконов Л.П., Красильников Е.Н. Систематическое положение токсоплазмид, гемоспорицид и пироплазмид // Ветеринария. 1975. № 2. С. 71–74. [Zasukhin D.N., Dyakonov L.P., Krasilnikov E.N. Systematic position of toxoplasms, hemosporidias and pyroplasmids. *Veterinariya = Veterinary Medicine*, 1975, no. 2, pp. 71–74. (In Russ.)]
3. Карташов С.Н., Ермаков А.М., Ключников А.Г., Миронова Л.П., Миронова А.А., Ярошенко Н.В., Бойко В.П. Бабезиоз собак: новые экологические, молекулярно-генетические и клинико-лабораторные аспекты // Ветеринария Кубани. 2010. № 5. С. 22–24. [Kartashov S.N., Ermakov A.M., Klyuchnikov A.G., Mironova L.P., Mironova A.A., Yaroshenko N.V., Boyko V.P. Babesiosis of dogs: new ecological, molecular genetic and clinical and laboratory aspects. *Veterinariya Kubani = Veterinary of Kuban*, 2010, no. 5, pp. 22–24. (In Russ.)]
4. Колабский Н.А. О развитии гемоспорицид сем. Piroplasmidae в организме позвоночных животных // Сб. тр. Ленинградского Ветеринарного института. 1954. Вып. XIV. С. 9–24. [Kolabsky N.A. On the development of hemosporidia of the family Piroplasmidae in the body of vertebrates. *Proceedings of Leningrad Veterinary Institute*, 1954, iss. XIV, pp. 9–24. (In Russ.)]
5. Крылов М.В. Пироплазмиды. Л.: Наука, 1981. 230 с. [Krylov M.V. Pyroplasmids. *Leningrad: Nauka*, 1981, 230 p. (In Russ.)]
6. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Иммунохимические, иммуноцитохимические, молекулярно-генетические исследования, атлас традиционной и жидкостной цитологии, клиническая интерпретация лабораторных данных. Под ред. В.В. Долгова, И.П. Шабаловой, А.В. Селивановой. М., СПб., Новосибирск, Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2022. 288 с. [Laboratory diagnosis of thyroid diseases. Immunochemical, immunocytochemical, molecular genetic studies, atlas of traditional and liquid cytology, clinical interpretation of laboratory data. Ed. V.V. Dolgova, I.P. Shabalova, A.V. Selivanova. *Moscow, St. Petersburg, Novosibirsk, Tver: Triada Publishing House LLC*, 2022. 288 p. (In Russ.)]
7. Либерман Е.Л., Силиванова Е.А., Георгию Х. Эпизоотология анаплазмоза и бабезиоза северного оленя в Тюменской области // Вестник Тюменского государственного университета. 2012. № 6. С. 25–30. [Lieberman E.L., Silivanova E.A., Georgy H. Epizootology of anaplasmosis and babesiosis of reindeer in the Tyumen region. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Tyumen State University*, 2012, no. 6, pp. 25–30. (In Russ.)]
8. Орлов Н.П. Биологические основы лечения и профилактики паразитарных заболеваний. М.: Сельхозгиз, 1961. 159 с. [Orlov N.P. Biological basis for the treatment and prevention of parasitic diseases. *Moscow: Selkhozgiz*, 1961. 159 p. (In Russ.)]
9. Петров Н.Н. Спорное в учении об этиологии опухолей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1954. Т. XXXVII. С. 65–72. [Petrov N.N. Controversial in the doctrine of the etiology of tumors. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1954, vol. XXXVII, pp. 65–72. (In Russ.)]

10. Полоз Т.Л., Шевченко С.П. Проблемы цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 62–65. [Poloz T.L., Shevchenko S.P. Cytological problems diagnostics of follicular tumors of the thyroid gland. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2011, no. 6 (48), pp. 62–65. (In Russ.)]
11. Поляков В.А. Кровососущие двукрылые насекомые как переносчики патогенных микроорганизмов // Труды ВНИИВС. М., 1973. Т. XLV, С. 273–286. [Polyakov V.A. Blood-sucking Diptera insects as carriers of pathogenic microorganisms. *Proceedings of All-Union Research Institute of Veterinary Sanitation. Moscow, 1973, vol. XLV, pp. 273–286. (In Russ.)]*
12. Рар В.А., Марченко В.А., Ефремова Е.А., Сунцова О.В., Лисак О.В., Тикунев А.Ю., Мельцов И.В., Тикунова Н.В. Идентификация и генетическая характеристика этиологического агента пироплазмидоза лошадей на территории Западной и Восточной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т. 22, № 2. С. 224–229. [Rar V.A., Marchenko V.A., Efremova E.A., Suntsova O.V., Lisak O.V., Tikunov A.Yu., Meltsov I.V., Tikunova N.V. Identification and genetic characterization of the etiological agent of piroplasmidosis in horses in Western and Eastern Siberia. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 224–229. (In Russ.). doi: 10.18699/VJ18.351]
13. Свердлов Е.Д. Взгляд на жизнь через окно генома: В 3 т. М.: Наука, 2009. Т. 2: Очерки современной молекулярной генетики. 2019. 495 с. [Sverdlov E.D. A look at life through the window of the genome: In 3 volumes. *Moscow: Nauka, 2009. Vol. 2: Essays on modern molecular genetics. 2019. 495 p. (In Russ.)]*
14. Симоварт Ю., Пракс Я. Картина крови при лейкозе и бабезиозе крупного рогатого скота // Гематология и лейкозы сельскохозяйственных животных: материалы докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. терапевтов и диагностов, посвященной 100-летию профессора Н.П. Рухлядева. Казань, 1969. Т. 1. С. 105–107. [Simovart Y., Prax Y. Blood picture in leukemia and babesiosis in cattle. *Hematology and leukemia of agricultural animals: materials of the reports of the All-Union scientific-practical conference of therapists and diagnosticians, dedicated to the 100th anniversary of Professor N.P. Rukhlyadev. Kazan, 1969, vol. 1, pp. 105–107. (In Russ.)]*
15. Степанова Н.И., Казаков Н.А., Заблочный В.Т., Петровский В.В., Абрамов И.В., Вершинин И.И., Хван М.В., Манжос А.Ф. Протозойные болезни сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1982. 352 с. [Stepanova N.I., Kazakov N.A., Zablotkiy V.T., V.V. Petrovsky, I.V. Abramov, I.I. Vershinin, M.V. Khwan, A.F. Manzhos. Protozoal diseases of farm animals. *Moscow: Kolos, 1982. 352 p. (In Russ.)]*
16. Таурбаева С.Н., Токпан С.С., Шевцов А.Б., Лидер Л.А. Тейлериоз крупного рогатого скота: распространение и диагностика в условиях Кызылординской области // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С. Сейфулина. Астана, 2017. С. 73–78. [Taurbaeva S.N., Tokpan S.S., Shevtsov A.B., Leader L.A. Cattle Theileriosis: distribution and diagnosis in the conditions of the Kyzylorda region. *Herald of the Kazakh Agro-Technical University. S. Seyfulina. Astana, 2017, pp. 73–78. (In Russ.)]*
17. Терентьев Ф.А., Марков А.А., Полюковский М.Д. Болезни овец. М., 1963. 520 с. [Terentyev F.A., Markov A.A., Polykovsky M.D. Diseases of sheep. *Moscow, 1963. 520 p. (In Russ.)]*
18. Терлецкий А.В., Ахмерова Л.Г., Евтушенко Е.В. Кровепаразитарная инфекция как причина возникновения воспалительных реакций и доброкачественных образований щитовидной железы человека // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 155–161. [Terletsky A.V., Akhmerova L.G., Evtushenko E.V. Blood parasite infection causing inflammatory reaction and benign formations in human thyroid gland. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 155–161. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-155-161]
19. Трофимов И.Т. Протозойные болезни сельскохозяйственных животных (гемоспоридиозы и трипанозомозы). М., 1955. 237 с. [Trofimov I.T. Protozoan diseases of farm animals (hemosporidiosis and trypanosomiasis). *Moscow, 1955. 237 p. (In Russ.)]*
20. Шабад Л.М. Некоторые экспериментальные данные к этиологии и патогенезу опухолей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1954. Т. 74, № 3. С. 3–6. [Shabad L.M. Some experimental data on the etiology and pathogenesis of tumors. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 1954, vol. 74, no. 3, pp. 6–17. (In Russ.)]
21. Шабдарбаева Г.С., Абдыбекова А.М., Божбанов Б. Выявление очагов кровепаразитарных болезней жвачных животных на юге Казахстана // Евразийский союз ученых. 2016. № 12–2 (33). С. 17–21. [Shabdarbaeva G.S., Abdybekova A.M., Bozhbanov B. Detection of foci of blood parasitic diseases of ruminants in the south of Kazakhstan. *Evraziiskii soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists*, 2016, no. 12–2 (33), pp. 17–21. (In Russ.)]
22. Шкурупий В.А., Полоз Т.Л. Цитоморфология фолликулярных опухолей щитовидной железы. Дифференциальная диагностика методом компьютерного анализа изображений и нейросетевых технологий. Новосибирск: Наука, 2009. 190 с. [Shkurupy V.A., Poloz T.L. Cytomorphology of thyroid follicular tumors. Differentiated diagnostics using the method of computerized image analysis and neuronetwork technologies. *Novosibirsk: Nauka, 2009. 190 p. (In Russ.)]*
23. Abittan B., Nizam A., Oey M., Callan F., Simmonds L., Pachtman S. A case of babesiosis in a pregnant patient treated with red blood cell exchange transfusion. *Case Rep. Obstet. Gynecol.*, 2019, vol. 2019: 9869323. doi: 10.1155/2019/9869323
24. Aderinboye O., Syed S. Congenital babesiosis in a four-week-old female infant. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, vol. 29, no. 2: 188. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c3c971
25. Ahmed J.S., Hauschild S., Schein E. The role of interleukin 2 (IL 2) in the proliferation of Theileria annulata-infected bovine lymphocytes. *Parasitol. Res.*, 1987, vol. 73, no. 6, pp. 524–526. doi: 10.1007/bf00535327
26. Ahmed J., Schnittger L., Mehlhorn H. Review: Theileria schizonts induce fundamental alterations in their host cells. *Parasitol. Res.*, 1999, vol. 85, no. 7, pp. 527–538. doi: 10.1007/s004360050592
27. Allred D.R. Antigenic variation in babesiosis: is there more than one 'why'? *Microbes Infect.*, 2001, vol. 3, pp. 481–491. doi: 10.1016/S1286-4579(01)01404-6
28. Ather I., Pourafshar N., Schain D., Gupte A., Casey M. Babesiosis: An unusual cause of sepsis after kidney transplantation and review of the literature. *Transpl. Infect. Dis.*, 2017, vol. 19, no. 5: e12740. doi: 10.1111/tid.12740

29. Auerbach M., Haubenstock A., Soloman G. Systemic babesiosis. Another cause of the hemophagocytic syndrome. *Am. J. Med.*, 1986, vol. 80, pp. 301–303. doi: 10.1016/0002-9343(86)90028-8
30. Bade N.A., Yared J.A. Unexpected babesiosis in a patient with worsening anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 7: 1019. doi: 10.1182/blood-2016-05-717900
31. Baneth G., Florin-Christensen M., Cardoso L., Schnittger L. Reclassification of *Theileria annulata* as *Babesia vulpes* sp. nov. *Parasites & Vectors*, 2015, vol. 8: 207. doi: 10.1186/s13071-015-0830-5
32. Barry M., Bleackley R. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 2, no. 6, pp. 401–409. doi: 10.1038/nri819
33. Baylin S.B., Herman J.G. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet.*, 2000, vol. 16, no. 4, pp. 168–174. doi: 10.1016/s0168-9525(99)01971-x
34. Bierne H., Cossart P. When bacteria target the nucleus: the emerging family of nucleomodulins. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 5, pp. 622–633. doi: 10.1111/j.1462-5822.2012.01758.x
35. Bierne H., Hamon M., Cossart P. Epigenetics and bacterial infections. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, vol. 2, no. 12: a010272. doi: 10.1101/cshperspect.a010272
36. Brahim-Horn M., Chiche J., Pouysegur J. Hypoxia and cancer. *J. Mol. Med.*, 2007, vol. 85, no. 12, pp. 1301–1307. doi: 10.1007/s00109-007-0281-3
37. Brennan M.B., Herwaldt B.L., Kazmierczak J.J., Weiss J.W., Klein C.L., Leith C.P., He R., Oberley M.J., Tonnetti L., Wilkins P.P., Gauthier G.M. Transmission of *Babesia microti* parasites by solid organ transplantation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, vol. 22, no. 11, pp. 1869–1876. doi: 10.3201/eid2211.151028
38. Brown W.C. Molecular approaches to elucidating innate and acquired immune responses to *Babesia bovis* a protozoan parasite that causes persistent infection. *Vet. Parasitol.*, 2001, vol. 101, no. 3–4, pp. 233–248. doi: 10.1016/s0304-4017(01)00569-6
39. Brown W.C., Norimine J., Knowles D.P., Goff W.L. Immune control of *Babesia bovis* infection. *Vet. Parasitol.*, 2006, vol. 138, no. 1–2, pp. 75–87. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.01.041
40. Boulouis H.-J., Chang C.-C., Henn J.B., Kasten R.W., Chomel B.B. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet. Res.*, 2005, vol. 36, no. 3, pp. 383–410. doi: 10.1051/vetres:2005009
41. Boustani M.R., Lepore T.J., Gelfand J.A., Lazarus O.S. Acute respiratory failure in patients treated for babesiosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 149, no. 6, pp. 1689–1691. doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004331
42. Bursakov S.A., Kovalchuk S.N. Co-infection with tick-borne disease agents in cattle in Russia. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2019, no. 10, pp. 709–713. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.03.004
43. Busseniers H.E., Oertel Y.C. “Cellular adenomatoid nodules” of the thyroid: review of 219 fine-needle aspirates. *Diagn. Cytopathol.*, 1993, vol. 9, no. 5, pp. 581–589. doi: 10.1002/dc.2840090523
44. Cairns R.A., Harris I.S., Mak T.W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat. Rev. Cancer*, 2011, vol. 11, no. 2, pp. 85–95. doi: 10.1038/nrc2981
45. Campbell J., Brown D., Nichani A., Howie S., Spooner R., Glass E. A non-protective T helper 1 response against the intramacrophage protozoan *Theileria annulata*. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, vol. 108, no. 3, pp. 463–470. doi: 10.1046/j.1365-2249.1997.3861290.x
46. Campbell J.D., Nichani A.K., Brown D.J., Howie S.E., Spooner R.L., Glass E.J. Parasite-mediated steps in immune response failure during primary *Theileria annulata* infection. *Trop. Anim. Health. Prod.*, 1997, vol. 29 (4 Suppl.): 133S–135S. doi: 10.1007/BF02632953
47. Campbell J., Spooner R. Macrophages behaving badly: infected cells and subversion of immune responses to *Theileria annulata*. *Parasitol. Today*, 1999, vol. 15, no. 1, pp. 10–16. doi: 10.1016/s0169-4758(98)01359-3
48. Certad G., Ngouanesavanh T., Guyot K., Gantois N., Chassat T., Mouray A., Fleurisse L., Pinon A., Cailliez J.-C., Dei-Cas E., Creusy C. *Cryptosporidium parvum*, a potential cause of colic adenocarcinoma. *Infect. Agent Cancer*, 2007, vol. 2, no.1: 22. doi: 10.1186/1750-9378-2-22
49. Chakraborty S., Roy S., Mistry H.U., Murthy S., George N., Bhandari V., Sharma P. Potential sabotage of host cell physiology by apicomplexan parasites for their survival benefits. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 1261. doi: 10.3389/fimmu.2017.01261
50. Chaussepied M., Langsley G. *Theileria* transformation of bovine leukocytes: a parasite model for the study of lymphoproliferation. *Res. Immunol.*, 1996, vol. 147, no. 3, pp. 127–138. doi: 10.1016/0923-2494(96)83165-8
51. Cheeseman K.M., Certad G., Weitzman J.B. [Parasites and cancer: is there a causal link?]. *Med. Sci. (Paris)*, 2016, vol. 32, no. 10, pp. 867–873. doi: 10.1051/medsci/20163210020
52. Cheeseman K.M., Weitzman J.B. Host-parasite interactions; an intimate epigenetic relationship. *Cell. Microbiol.*, 2015, vol. 17, no. 8, pp. 1121–1132. doi: 10.1111/cmi.12471
53. Cheeseman K.M., Weitzman J.B. [What makes a parasite “transforming”? Insights into cancer from the agents of an exotic pathology, *Theileria* spp.]. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2017, vol. 110, no. 1, pp. 55–60. doi: 10.1007/s13149-017-0551-4
54. Clark I.A., Budd A.C., Hsue G., Haymore B.R., Joyce A.J., Thorner R., Krause P.J. Absence of erythrocyte sequestration in a case of babesiosis in a splenectomized human patient. *Malar. J.*, 2006, vol. 5: 69. doi: 10.1186/1475-2875-5-69
55. Cock-Rada A.M., Medjkane S., Janski N., Yousfi N., Perichon M., Chaussepied M., Chluba J., Langsley G., Weitzman J.B. SMYD3 promotes cancer invasion by epigenetic upregulation of the metalloproteinase MMP-9. *Cancer Res.*, 2012, vol. 72, no. 3, pp. 810–820. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1052
56. Criado-Fornelio A., Martinez-Marcos A., Buling-Saraca A., Barba-Carretero J.C. Molecular studies on *Babesia*, *Theileria* and Hepatozoon in southern Europe Part I: Epizootiological aspects. *Vet. Parasitol.*, 2003, vol. 113, pp. 189–201. doi: 10.1016/s0304-4017(03)00078-5
57. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, 2012, vol. 13, no. 6, pp. 607–615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7

58. Dessauge F., Hilaly S., Baumgartner M., Blumen B., Werling D., Langsley G. c-Myb activation by Theileria parasites promotes survival of infected B-lymphocytes. *Oncogene*, 2005, vol. 24, no. 6, pp. 1075–1083. doi: 10.1038/sj.onc.1208314
59. Dewhirst M., Cao Y., Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, vol. 8, no. 6, pp. 425–437. doi: 10.1038/nrc2397
60. Dobbelaere D., Heussler V. Transformation of leukocytes by Theileria parva and T. annulata. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1999, vol. 53, pp. 1–42. doi: 10.1146/annurev.micro.53.1.1
61. Dobbelaere D.A., Fernandez P.C., Heussler V.T. Theileria parva: taking control of host cell proliferation and survival mechanisms. *Cell. Microbiol.*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 91–99. doi: 10.1046/j.1462-5822.2000.00045.x
62. Dobroszycki J., Herwaldt B. L., Boctor F., Miller J.R., Linden J., Eberhard M.L., Yoon J.J., Ali N.M., Tanowitz H.B., Graham F., Weiss L.M., Wittner M. A cluster of transfusion-associated babesiosis cases traced to a single asymptomatic donor. *JAMA*, 1999, vol. 281, no. 10, pp. 927–930. doi: 10.1001/jama.281.10.927
63. Dodd R.Y. Transmission of parasites by blood transfusion. *Vox Sang.*, 1998, vol. 74, no. 2, pp. 161–163. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05415.x
64. Dom G., Frank S., Floor S., Kehagias P., Libert F., Hoang C., Andry G., Spinette A., Craciun L., Aubin N.S., Tresallet C., Tissier F., Savagner F., Majaj S., Gutierrez-Roelens I., Marbaix E., Dumont J., Maenhaut C. Thyroid follicular adenomas and carcinomas: molecular profiling provides evidence for a continuous evolution. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 12, pp. 10343–10359. doi: 10.18632/oncotarget.23130
65. Entrican J.H., Williams H., Cook I.A., Lancaster W.M., Clark J.C. Babesiosis in man: a case from Scotland. *Br. Med. J.*, 1979, vol. 2, no. 6188, pp. 474. doi: 10.1136/bmj.2.6188.474
66. Feder H.M., Lawlor M., Krause P.J. Babesiosis in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 2, pp. 195–196. doi: 10.1056/NEJM200307103490221
67. Fox L.M., Wingerter S., Ahmed A., Arnold A., Chou J., Rhein L., Levy O. Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006, vol. 25, no. 2, pp. 169–173. doi: 10.1097/01.inf.0000195438.09628.b0
68. Ghossein R. Encapsulated malignant follicular cell-derived thyroid tumors. *Endocr. Pathol.*, 2010, vol. 21, no. 4, pp. 212–218. doi: 10.1007/s12022-010-9141-8
69. Goddeeris B., Morrison W. Techniques for the generation, cloning, and characterization of bovine cytotoxic T cells specific for the protozoan Theileria parva. *J. Tissue Cult. Methods*, 1988, vol. 11, no. 2, pp. 101–111. doi: 10.1007/BF01404140
70. Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell. Biol.*, 2008, vol. 18, no. 4, pp. 165–173. doi: 10.1016/j.tcb.2008.01.006
71. Graumann K., Hippe D., Gross U., Lüder C.G. Mammalian apoptotic signalling pathways: multiple targets of protozoan parasites to activate or deactivate host cell death. *Microbes Infect.*, 2009, vol. 11, no. 13, pp. 1079–1087. doi: 10.1016/j.micinf.2009.08.011
72. Guergnon J., Dessauge F., Langsley G., Garcia A. Apoptosis of Theileria-infected lymphocytes induced upon parasite death involves activation of caspases 9 and 3. *Biochimie*, 2003, vol. 85, no. 8, pp. 771–776. doi: 10.1016/j.biochi.2003.09.013
73. Haller D., Mackiewicz M., Gerber S., Beyer D., Kullmann B., Schneider I., Ahmed J.S., Seitzer U. Cytoplasmic sequestration of p53 promotes survival in leukocytes transformed by Theileria. *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 21, pp. 3079–3086. doi: 10.1038/onc.2010.61
74. Hanahan D., Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, vol. 100, pp. 57–70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
75. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, vol. 144, no. 5, pp. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
76. Hanif M., Adhami N.A., Ahmed R., Ayinla R., Rahman H., Sanelli-Russo S., Gonzalez A., Fleischman J. Guillain-Barre syndrome following human babesiosis. *Chest*, 1999, vol. 116, no. 4: 407S.
77. Harris A.L. Hypoxia — a key regulatory factor in tumor growth. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, vol. 2, no.1, pp. 38–47. doi: 10.1038/nrc704
78. Hausen Z. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology*, 2009, vol. 392, no. 1, pp. 1–10. doi: 10.1016/j.virol.2009.06.001
79. Hayashida K., Kajino K., Hattori M., Wallace M., Morrison I., Greene M.I., Sugimoto C. MDM2 regulates a novel form of incomplete neoplastic transformation of Theileria parva infected lymphocytes. *Exp. Mol. Pathol.*, 2013, vol. 94, no. 1, pp. 228–238. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.08.008
80. Heussler V.T., Rottenberg S., Schwab R., Küenzi P., Fernandez P.C., McKellar S., Shiels B., Chen Z.J., Orth K., Wallach D., Dobbelaere D.A. Hijacking of host cell IKK signalosomes by the transforming parasite Theileria. *Science*, 2002, vol. 298, no. 5595, pp. 1033–1036. doi: 10.1126/science.1075462
81. Huber S., Bär A., Epp S., Schmuckli-Maurer J., Eberhard N., Humbel B., Hemphill A., Woods K. Recruitment of host nuclear pore components to the vicinity of Theileria schizonts. *mSphere*, 2020, vol. 5, no. 1: e00709–19. doi: 10.1128/mSphere.00709-19
82. Irwin P.J. Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasit Vectors*, 2009, vol. 2, suppl. 1: S4. doi: 10.1186/1756-3305-2-S1-S4
83. Jensen K., Makins G.D., Kaliszewska A., Hulme M.J., Paxton E., Glass E.J. The protozoan parasite Theileria annulata alters the differentiation state of the infected macrophage and suppresses musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene (MAF) transcription factors. *Int. J. Parasitol.*, 2009, vol. 39, no. 10, pp. 1099–1108. doi: 10.1016/j.ijpara.2009.02.020
84. Joseph J.T., Purtill K., Wong S.J., Munoz J., Teal A., Madison-Antenucci S., Horowitz H.W., Agüero-Rosenfeld M.E., Moore J.M., Abramowsky C., Wormser G.P. Vertical transmission of Babesia microti, United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, no. 8, pp. 1318–1321. doi: 10.3201/eid1808.110988
85. Kinnaird J.H., Weir W., Durrani Z., Pillai S.S., Baird M., Shiels B.R. A bovine lymphosarcoma cell line infected with Theileria annulata exhibits an irreversible reconfiguration of host cell gene expression. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6: e66833. doi: 10.1371/journal.pone.0066833

86. Koike T., Kimura N., Miyazaki K., Yabuta T., Kumamoto K., Takenoshita S., Chen J., Kobayashi M., Hosokawa M., Taniguchi A., Kojima T., Ishida N., Kawakita M., Yamamoto H., Takematsu H., Suzuki A., Kozutsumi Y., Kannagi R. Hypoxia induces adhesion molecules on cancer cells: a missing link between Warburg effect and induction of selectin-ligand carbohydrates. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 21, pp. 8132–8137. doi: 10.1073/pnas.0402088101
87. Kuenzi P., Schneider P., Dobbelaere D.A. Theileria parva-transformed T cells show enhanced resistance to Fas/Fas ligand-induced apoptosis. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 3, pp. 1224–1231. doi: 10.4049/jimmunol.171.3.1224
88. Leiriao P., Rodrigues C.D., Albuquerque S.S., Mota M.M. Survival of protozoan intracellular parasites in host cells. *EMBO Rep.*, 2004, vol. 5, no. 12, pp. 1142–1147. doi: 10.1038/sj.embor.7400299
89. Lemercier C. Les infections bactériennes vues du génome eukaryote. *Med. Sci. (Paris)*, 2014, vol. 30, no. 8–9, pp. 758–764. doi: 10.1051/medsci/20143008013
90. Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 1998, vol. 396, no. 6712, pp. 643–649. doi: 10.1038/25292
91. Lubin A.S., Snyderman D.R., Miller K.B. Persistent babesiosis in a stem cell transplant recipient. *Leuk. Res.*, 2011, vol. 35, no. 6: e77–78. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.029
92. Lux J., Weiss D., Linden J., Kessler D., Herwaldt B., Wong S., Keithly J., Della-Latta P., Scully B. Transfusion-associated babesiosis after heart transplant. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, vol. 9, no. 1, pp. 116–119. doi: 10.3201/eid0901.020149
93. Ma M., Baumgartner M. Intracellular Theileria annulata promote invasive cell motility through kinase regulation of the host actin cytoskeleton. *PLoS Pathog.*, 2014, vol. 10, no. 3: e1004003. doi: 10.1371/journal.ppat.1004003
94. Malagon F., Tapia J.L. Experimental transmission of Babesia microti infection by the oral route. *Parasitol. Res.*, 1994, vol. 80, no. 8, pp. 645–648. doi: 10.1007/BF00932947
95. Mans B.J., Pienaar R., Latif A.A. A review of Theileria diagnostics and epidemiology. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.*, 2015, no. 4, pp. 104–118. doi: 10.1016/j.ijppaw.2014.12.006
96. Marnett L.J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat. Res.*, 1999, vol. 424, no. 1–2, pp. 83–95. doi: 10.1016/s0027-5107(99)00010-x
97. Marnett L.J. Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde. *IARC Sci. Publ.*, 1999, vol. 150, pp. 17–27.
98. Marsolier J., Perichon M., DeBarry J.D., Villoutreix B.O., Chluba J., Lopez T., Garrido C., Zhou X.Z., Lu K.P., Fritsch L., Ait-Si-Ali S., Mhadhbi M., Medjkane S., Weitzman J.B. Theileria parasites secrete a prolyl isomerase to maintain host leukocyte transformation. *Nature*, 2015, vol. 520, no. 7547, pp. 378–382. doi: 10.1038/nature14044
99. Marsolier J., Pineau S., Medjkane S., Perichon M., Yin Q., Flemington E., Weitzman M., Weitzman J. OncomiR addiction is generated by a miR-155 feedback loop in theileria-transformed leukocytes. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 4: e1003222. doi: 10.1371/journal.ppat.1003222
100. Masuda M., Otsuka Yamasaki Y., Shiranaga N., Iguchi A., Uchida N., Sato R., Yamasaki M. Retrospective study on intercurrent pancreatitis with babesia gibsoni infection in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, 2019, vol. 81, no. 11, pp. 1558–1563. doi: 10.1292/jvms.19-0280
101. Mathupala S.P., Ko Y.H., Pedersen P.L. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, vol. 1797, no. 6–7, pp. 1225–1230. doi: 10.1016/j.bbabo.2010.03.025
102. Matjila P.T., Leisewitz A.L., Ooshuizen M.C., Jongejan F., Penzhorn B. Detection of a Theileria species in dogs in South Africa. *Vet. Parasitol.*, 2008, vol. 157, no. 1–2, pp. 34–40. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.06.025
103. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*, 2011, vol. 16, no. 5, pp. 585–593. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405
104. McKeever D.J., Nyanjui J.K., Ballingall K.T. In vitro infection with Theileria parva is associated with IL10 expression in all bovine lymphocyte lineages. *Parasite Immunol.*, 1997, vol. 19, no. 7, pp. 319–324. doi: 10.1046/j.1365-3024.1997.d01-214.x
105. Medjkane S., Perichon M., Marsolier J., Dairou J., Weitzman J.B. Theileria induce oxidative stress and HIF1 $\alpha$  activation that are essential for host leukocyte transformation. *Oncogene*, 2014, vol. 33, no. 14, pp. 1809–1817. doi: 10.1038/ncr.2013.134
106. Medjkane S., Weitzman J.B. A reversible Warburg effect is induced by Theileria parasites to transform host leukocytes. *Cell Cycle*, 2013, vol. 12, no. 14, pp. 2167–2168. doi: 10.4161/cc.25540
107. Mehlhorn H., Schein E. The piriplasms: “A long story in short” or “Robert Koch has seen it”. *Eur. J. Protistol.*, 1993, vol. 29, no. 3, pp. 279–293. doi: 10.1016/S0932-4739(11)80371-8
108. Mehlhorn H., Schein E. Redescription of Babesia equi Laveran, 1901 as Theileria equi Mehlhorn, Schein 1998. *Parasitol. Res.*, 1998, vol. 84, no. 6, pp. 467–475. doi: 10.1007/s004360050431
109. Mesri E.A., Feitelson M., Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 266–282. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.011
110. Metheni M., Echebli N., Chaussepied M., Ransy C., Chereau C., Jensen K., Glass E., Batteux F., Bouillaud F., Langsley G. The level of H2O2-type oxidative stress regulates virulence of Theileria-transformed leukocytes. *Cell. Microbiol.*, 2014, vol. 16, no. 2, p. 269–279. doi: 10.1111/cmi.12218
111. Metheni M., Lombes A., Bouillaud F., Batteux F., Langsley G. HIF-1 $\alpha$  induction, proliferation and glycolysis of Theileria-infected leukocytes. *Cell Microbiol.*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 467–472. doi: 10.1111/cmi.12421
112. Mohr A.J., Lobetti R.G., van der Lugt J.J. Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 2000, vol. 71, no. 4, pp. 232–239. doi: 10.4102/jsava.v71i4.721
113. Murase T., Ueda T., Yamato O., Tajima M., Maede Y. Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with Babesia gibsoni. *J. Vet. Med. Sci.*, 1996, vol. 58, no. 3, pp. 259–261. doi: 10.1292/jvms.58.259
114. Nakamura K., Yokoyama N., Igarashi I. Cyclin-dependent kinase inhibitors block erythrocyte invasion and intraerythrocytic development of Babesia bovis in vitro. *Parasitology*, 2007, vol. 134, no. 10, pp. 1347–53. doi: 10.1017/S0031182007002831
115. New D.L., Quinn J.B., Quresbi M.Z., Sigler S.J. Vertically transmitted babesiosis. *J. Pediatrics*, 1997, vol. 131, no. 1 (Pt. 1), pp. 163–164. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70143-4

116. O'Connor R.M., Allred D.R. Selection of *Babesia bovis*-infected erythrocytes for adhesion to endothelial cells coselects for altered variant erythrocyte surface antigen isoforms. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, no. 4, pp. 2037–2045. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2037
117. Osorno B.M., Vega S., Ristic M., Robles C., Ibarra S. Isolation of *Babesia* spp. from asymptomatic human beings. *Vet. Parasitol.*, 1976, vol. 2, no. 1, pp. 111–120. doi: 10.1016/0304-4017(76)90057-1
118. Pedersen P.L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2007, vol. 39, no. 3, pp. 211–222. doi: 10.1007/s10863-007-9094-x
119. Ramos-Vara J.A., Miller M.A., Johnson G.C., Pace L.W. Immunohistochemical detection of thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, and calcitonin in canine normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid gland. *Vet. Pathol.*, 2002, vol. 39, no. 4, pp. 480–487. doi: 10.1354/vp.39-4-480
120. Raucher H.S., Jaffin H., Glass J.L. Babesiosis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1984, vol. 63, no. 3, pp. 7S–9S.
121. Rech A., Bittar C.M., Castro C.G. Jr., Azevedo K.R., Santos R.P., Machado A.R.L., Schwartzmann G., Goldani L., Brunetto A.L. Asymptomatic babesiosis in a child with hepatoblastoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004, vol. 26, no. 3: 213. doi: 10.1097/00043426-200403000-00015
122. Robertson K.D. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene*, 2001, vol. 20, no. 24, pp. 3139–3155. doi: 10.1038/sj.onc.1204341
123. Rolando M., Sanulli S., Rusniok C., Gomez-Valero L., Bertholet C., Sahr T., Margueron R., Buchrieser C. Legionella pneumophila effector RomA uniquely modifies host chromatin to repress gene expression and promote intracellular bacterial replication. *Cell. Host. Microbe*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 395–405. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.004
124. Rorive S., Eddafali B., Fernandez S., Decaestecker C., André S., Kaltner H., Kuwabara I., Liu F.T., Gabius H.J., Kiss R., Salmon I. Changes in galectin-7 and cytokeratin-19 expression during the progression of malignancy in thyroid tumors: diagnostic and biological implications. *Mod. Pathol.*, 2002, vol. 15, no. 12, pp. 1294–1301. doi: 10.1097/01.MP.0000037306.19083.28
125. Sauter C., Kurrer M.O. Intracellular bacteria in Hodgkin's disease and sclerosing mediastinal B-cell lymphoma: sign of a bacterial etiology? *Swiss Med. Wkly*, 2002, vol. 132, no. 23–24, pp. 312–315.
126. Schoeman J.P., Rees P., Herrtage M.E. Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. *Vet. Parasitol.*, 2007, vol. 148, no. 2, pp. 75–82. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.06.010
127. Semenza G.L. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 5, pp. 625–634. doi: 10.1038/onc.2009.441
128. Semenza G.L. Oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 336–361. doi: 10.1002/wsbm.69
129. Shiels B., Langsley G., Weir W., Pain A., McKellar S., Dobbelaere D. Alteration of host cell phenotype by *Theileria annulata* and *Theileria parva*: mining for manipulators in the parasite genomes. *Int. J. Parasitol.*, 2006, vol. 36, no. 1, pp. 9–21. doi: 10.1016/j.ijpara.2005.09.002
130. Shiels B.R., McKellar S., Katzer F., Lyons K., Kinnaird J., Ward C., Wastling J.M., Swan D. A *Theileria annulata* DNA binding protein localized to the host cell nucleus alters the phenotype of a bovine macrophage cell line. *Eukaryot. Cell*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 495–505. doi: 10.1128/EC.3.2.495-505.2004
131. Sivakumar T., Hayashida K., Sugimoto C., Yokoyama N. Evolution and genetic diversity of *Theileria*. *Infect. Genet. Evol.*, 2014, vol. 27, pp. 250–263. doi: 10.1016/j.meegid.2014.07.013
132. Snyder E.L., Dodd R.Y. Reducing the risk of blood transfusion. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2001, vol. 2001, no. 1, pp. 433–442. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.433
133. Spooner R.L., Innes E.A., Glass E.J., Brown C.G. *Theileria annulata* and *T. parva* infect and transform different bovine mononuclear cells. *Immunology*, 1989, vol. 66, no. 2, pp. 284–288.
134. Sulzyc-Bielicka V., Kołodziejczyk L., Jaczewska S., Bielicki D., Kładny J., Safranow K. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. in patients with colorectal cancer. *Pol. Przegl. Chir.*, 2012, vol. 84, no. 7, pp. 348–351. doi: 10.2478/v10035-012-0058-4
135. Sulzyc-Bielicka V., Kuźna-Grygiel W., Kołodziejczyk L., Bielicki D., Kładny J., Stepień-Korzonek M., Telatyńska-Smieszek B. *Cryptosporidiosis* in patients with colorectal cancer. *J. Parasitol.*, 2007; vol. 93, no. 3, pp. 722–724. doi: 10.1645/GE-1025R1.1
136. Swan D.G., Phillips K., Tait A., Shiels B.R. Evidence for localisation of a *Theileria* parasite AT hook DNA-binding protein to the nucleus of immortalised bovine host cells. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1999, vol. 101, no. 1–2, pp. 117–129. doi: 10.1016/S0166-6851(99)00064-X
137. Swan D.G., Stern R., McKellar S., Phillips K., Oura C.A., Karagenc T.I., Stadler L., Shiels B.R. Characterisation of a cluster of genes encoding *Theileria annulata* AT hook DNA-binding proteins and evidence for localisation to the host cell nucleus. *J. Cell Sci.*, 2001, vol. 114, no. 15, pp. 2747–2754. doi: 10.1242/jcs.114.15.2747
138. Tili E., Michaille J.-J., Wernicke D., Alder H., Costinean S., Volinia S., Croce C.M. Mutator activity induced by microRNA-155 (miR-155) links inflammation and cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 12, pp. 4908–4913. doi: 10.1073/pnas.1101795108
139. Tretina K., Gotia H.T., Mann D.J., Silva J.C. *Theileria*-transformed bovine leukocytes have cancer hallmarks. *Trends Parasitol.*, 2015, vol. 31, no. 7, pp. 306–314. doi: 10.1016/j.pt.2015.04.001
140. Upadhyay M., Samal J., Kandpal M., Singh V., Vivekanandan P. The Warburg effect: insights from the past decade. *Pharmacol. Ther.*, 2013, vol. 137, no. 3, pp. 318–330. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.11.003
141. Vittecoq M., Elguero E., Lafferty K.D., Roche B., Brodeur J., Gauthier-Clerc M., Missé D., Thomas F. Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 496–498. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.013
142. Weinberg F., Hamanaka R., Wheaton W.W., Weinberg S., Joseph J., Lopez M., Kalyanaraman B., Mutlu G.M., Budinger G.R., Chandel N.S. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 19, pp. 8788–8793. doi: 10.1073/pnas.1003428107

143. Weitzman M.D., Weitzman J.B. What's the damage? The impact of pathogens on pathways that maintain host genome integrity. *Cell Host Microbe*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 283–294. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.010
144. Wroblewski L.E., Peek R.M., Wilson K.T. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 4, pp. 713–739. doi: 10.1128/CMR.00011-10
145. Wulansari R., Wijaya A., Ano H., Horii Y., Nasu T., Yamane S., Makimura S. Clindamycin in the treatment of Babesia gibsoni infections in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2003, vol. 39, no. 6, pp. 558–562. doi: 10.5326/0390558
146. Zheng Y., Cai X., Bradley J.E. microRNAs in parasites and parasite infection. *RNA Biol.*, 2013, vol. 10, no. 3, pp. 371–379. doi: 10.4161/rna.23716

---

**Авторы:**

**Терлецкий А.В.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия;

**Ахмерова Л.Г.**, к.б.н., ученый секретарь Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

**Authors:**

**Terletsky A.V.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation;

**Akhmerova L.G.**, PhD (Biology), Scientific Secretary, Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

---

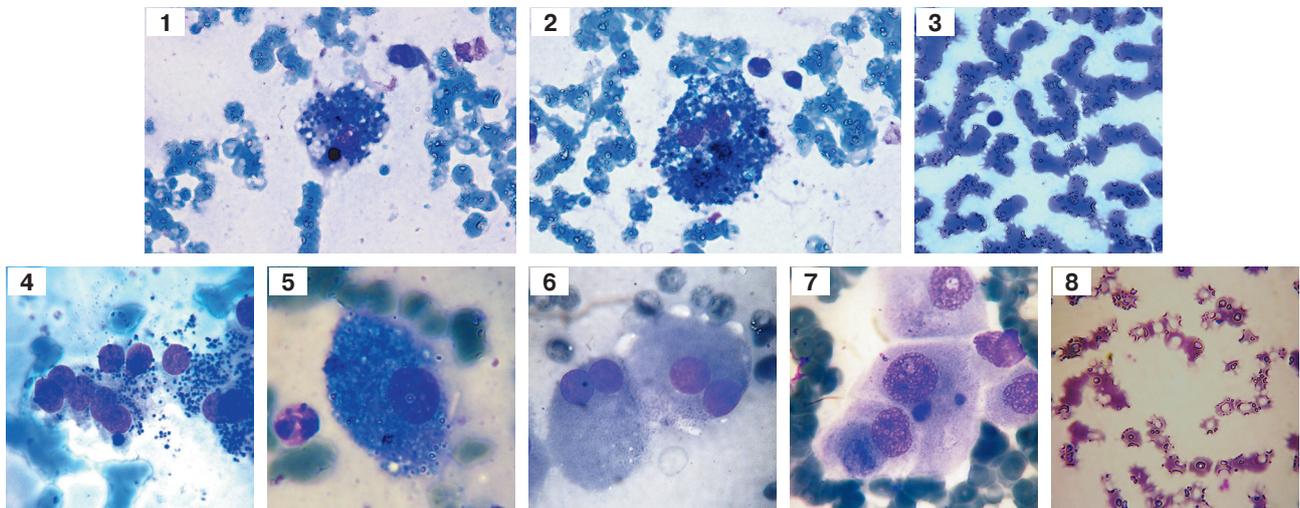
Поступила в редакцию 16.05.2022  
Отправлена на доработку 31.07.2022  
Принята к печати 12.03.2023

---

Received 16.05.2022  
Revision received 31.07.2022  
Accepted 12.03.2023

**Иллюстрации к статье «Злокачественные новообразования щитовидной железы человека как следствие кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции» (авторы: А.В. Терлецкий, Л.Г. Ахмерова) (с. 257–274) (1-й фрагмент; продолжение см. на с. II)**

Illustrations for the article "Malignant human thyroid neoplasms associated with blood parasitic (haemosporidian) infection" (authors: Terletsy A.V., Akhmerova L.G.) (pp. 257–274) (1st fragment; continued on p. II)



**Рисунок 1. Фолликулярный рак. Цитоплазма тироцита заполнена базофильными включениями с участком повышенной оптической плотности, прилегающим к ядру (шизогония). Вакуоли в цитоплазме и ядре. В эритроцитах находятся эндоглобулярные включения. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 1. Follicular cancer. The thyrocyte cytoplasm is filled with basophilic inclusions with an area of increased optical density adjacent to the nucleus (schizogony). Vacuoles in the cytoplasm and nucleus. RBCs contain endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 2. Фолликулярный рак. Двухядерный тироцит с базофильными включениями в цитоплазме и ядрах, с двумя участками повышенной оптической плотности (шизогония), вакуоли в цитоплазме. В эритроцитах находятся эндоглобулярные включения. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 2. Follicular cancer. Binuclear thyrocyte with basophilic inclusions in the cytoplasm and nuclei, with two areas of increased optical density (schizogony), vacuoles in the cytoplasm. RBCs contain endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 3. Фолликулярный рак. Цитоадгезированные эритроциты с эндоглобулярными включениями. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 3. Follicular cancer. Cytoadhesive erythrocytes with endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 4. Папиллярный рак. Цитоплазма тироцитов заполнена базофильными включениями с участком повышенной оптической плотности около 5 мкм, расположенным около ядра тироцита (шизогония). Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 4. Papillary cancer. The cytoplasm of thyrocytes is filled with basophilic inclusions with an area of increased optical density of about 5  $\mu\text{m}$ , located near the thyrocyte nucleus (schizogony). Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 5. Папиллярный рак. Базофильная зернистость находится в цитоплазме тироцита и ядре. Эндоглобулярные включения такой же оптической плотности присутствуют в эритроцитах. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 5. Papillary cancer. Basophilic granularity is found in the thyrocyte cytoplasm and nucleus. Endoglobular inclusions of similar optical density are present in erythrocytes. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 6. Папиллярный рак. Двухядерный тироцит с мелкой базофильной зернистостью в цитоплазме и участком повышенной оптической плотности на ядре. Незавершенный цитокинез. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 6. Papillary cancer. A binuclear thyrocyte with fine basophilic granularity in the cytoplasm and an area of increased nuclear optical density. Incomplete cytokinesis. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 7. Папиллярный рак. Полиморфные ядра тироцитов с вакуолями. В цитоплазме присутствует мелкая базофильная зернистость. Участки повышенной оптической плотности (шизогония) плотно прилегают к ядрам. Окр. по Романовскому–Гимзе**

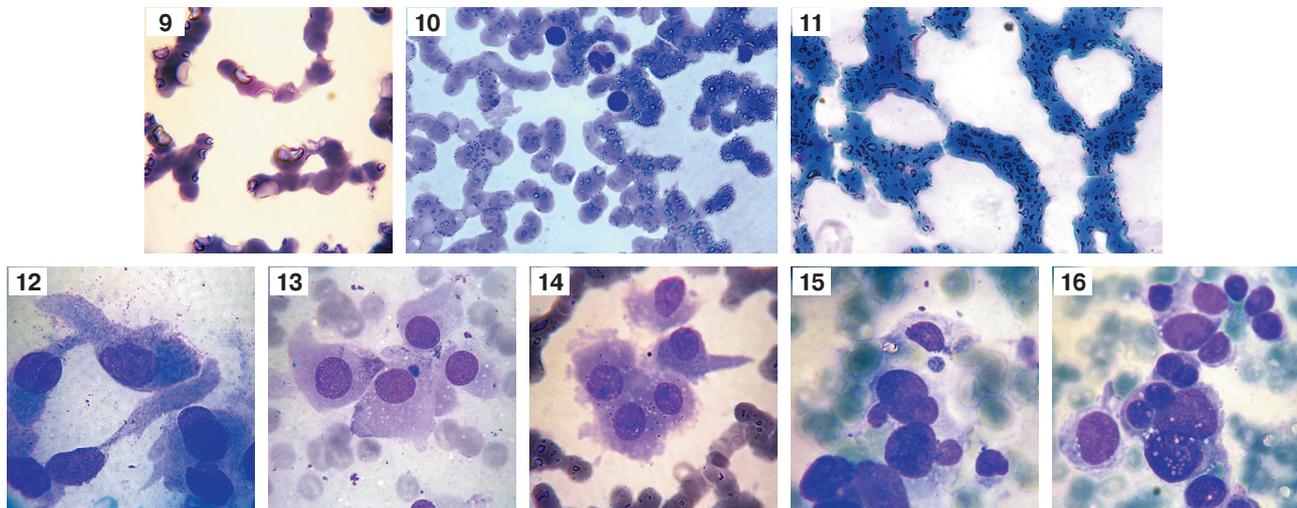
Figure 7. Papillary cancer. Thyrocyte polymorphic nuclei with vacuoles. A tiny basophilic granularity is observed in the cytoplasm. Areas of increased optical density (schizogony) are closely adjacent to the nuclei. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 8. Папиллярный рак. Вакуолизированные и цитоадгезированные эритроциты с эндоглобулярными включениями. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 8. Papillary cancer. Vacuolized and cytoadhesive erythrocytes with endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Иллюстрации к статье «Злокачественные новообразования щитовидной железы человека как следствие кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции» (авторы: А.В. Терлецкий, Л.Г. Ахмерова) (с. 257–274) (2-й фрагмент; начало см. на с. I; продолжение см. на с. III)**

Illustrations for the article "Malignant human thyroid neoplasms associated with blood parasitic (haemosporidian) infection" (authors: Terletsky A.V., Akhmerova L.G.) (pp. 257–274) (2nd fragment; start on p. I, continued on p. III)



**Рисунок 9. Папиллярный рак. Вакуолизированные и цитоадгезированные эритроциты с крупными эндоглобулярными включениями. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 9. Papillary cancer. Vacuolized and cytoadhesive erythrocytes with large endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 10. Папиллярный рак. Цитоадгезированные эритроциты с множественными эндоглобулярными включениями в эритроцитах. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 10. Papillary cancer. Cytoadhesive erythrocytes with multiple endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 11. Папиллярный рак. Выраженная цитоадгезия эритроцитов с эндоглобулярными включениями. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 11. Papillary cancer. Prominent erythrocyte cytoadhesion with endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 12. Медуллярный рак. Веретеновидные тироциты с полиморфными ядрами, цитоплазма заполнена мелкими базофильными включениями. Очаги повышенной оптической плотности базофильной зернистости сконцентрированы на одном из полюсов тироцита вплотную к ядру. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 12. Medullary carcinoma. Fusiform thyrocytes with polymorphic nuclei, the cytoplasm is filled with small basophilic inclusions. The foci of increased optical density of basophilic granularity are concentrated on one of the thyrocyte poles close to the nucleus. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 13. Медуллярный рак. Тироциты с мелкой пылевидной розовой зернистостью в цитоплазме и участком повышенной оптической плотности, прилегающим к ядру (шизогония). Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 13. Medullary carcinoma. Thyrocytes with small dusty pinkish granularity in the cytoplasm and an area of increased optical density adjacent to the nucleus (schizogony). Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 14. Медуллярный рак. Цитоплазма тироцитов заполнена мелкой сине-розовой пылевидной зернистостью. Крупные базофильные включения, присутствующие в цитоплазме, по оптической плотности идентичны эндоглобулярным включениям в эритроцитах. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 14. Medullary carcinoma. The thyrocyte cytoplasm is filled with fine blue-pink dusty granules. Large basophilic inclusions in the cytoplasm are identical in optical density to erythrocyte endoglobular inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 15. Медуллярный рак. Полиморфные ядра тироцитов и круглый микрошизонт гемоспоридий. Окр. по Романовскому–Гимзе**

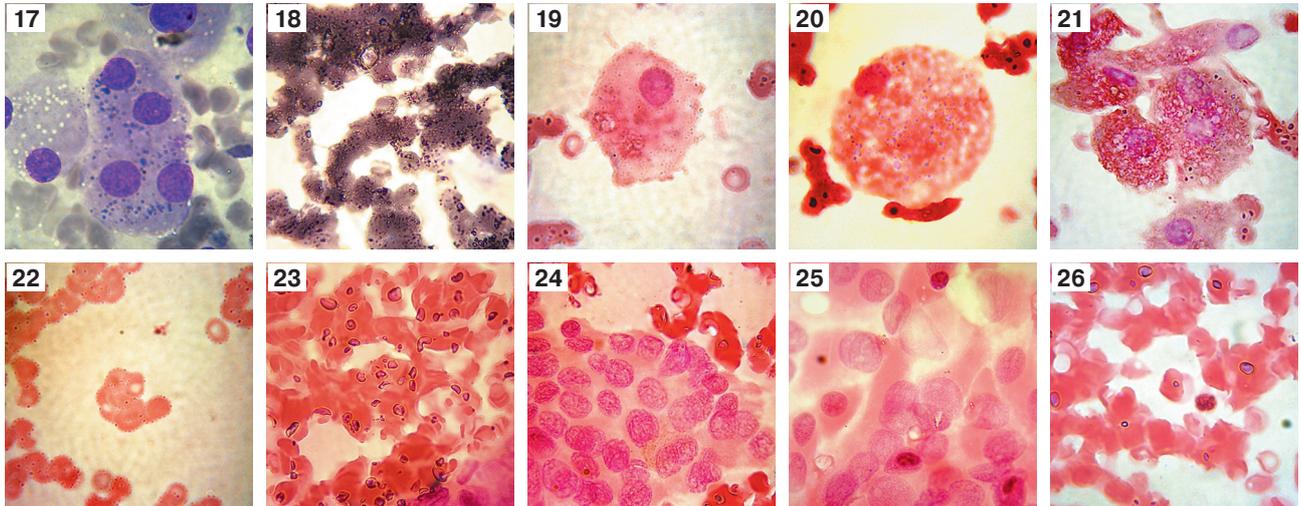
Figure 15. Medullary carcinoma. Thyrocyte polymorphic nuclei and a round haemosporidian microschi-zont. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 16. Медуллярный рак. Полиморфноядерные тироциты с вакуолями в ядрах и цитоплазме. Окр. по Романовскому–Гимзе.**

Figure 16. Medullary carcinoma. Polymorphonuclear thyrocytes with vacuoles in nuclei and cytoplasm. Romanovsky–Giemsa staining

**Иллюстрации к статье «Злокачественные новообразования щитовидной железы человека как следствие кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции» (авторы: А.В. Терлецкий, Л.Г. Ахмерова) (с. 257–274) (3-й фрагмент; начало см. на с. I–II; окончание см. на с. IV)**

Illustrations for the article “Malignant human thyroid neoplasms associated with blood parasitic (haemosporidian) infection” (authors: Terletsy A.V., Akhmerova L.G.) (pp. 257–274) (3rd fragment; start on p. I–II, continued on p. IV)



**Рисунок 17. Медуллярный рак. Двухъядерные и четырехъядерные тироциты с крупной базофильной зернистостью в цитоплазме. Вакуоли в цитоплазме по размерам соответствуют базофильным включениям. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 17. Medullary carcinoma. Binuclear and quadrinuclear thyrocytes with large basophilic granularity in the cytoplasm. Vacuoles in the cytoplasm correspond in size to basophilic inclusions. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 18. Медуллярный рак. Цитоадгезия эритроцитов с множественными мелкими эндоглобулярными включениями в эритроцитах. Окр. по Романовскому–Гимзе**

Figure 18. Medullary carcinoma. Cytoadhesion of erythrocytes with multiple small endoglobular inclusions in erythrocytes. Romanovsky–Giemsa staining

**Рисунок 19. Фолликулярный рак. Ядра (ДНК) гемоспоридий в гиперплазированной цитоплазме тироцита и на его ядре. Ядро тироцита смещено к периферии клетки. Окр. по Фельгену**

Figure 19. Follicular cancer. Nuclei (DNA) of haemosporidia in hyperplastic thyrocyte cytoplasm and on its nucleus. The thyrocyte nucleus is displaced to the cell periphery. Feulgen staining

**Рисунок 20. Фолликулярный рак. Тироцит шаровидной формы со смещенным на периферию клетки ядром. Ядра (ДНК) гемоспоридий сиреневого цвета в цитоплазме тироцита. Окр. по Фельгену**

Figure 20. Follicular cancer. A spherical thyrocyte with a nucleus displaced to the cell periphery. Nuclei (DNA) of haemosporidia of lilac color in the thyrocyte cytoplasm. Feulgen staining

**Рисунок 21. Фолликулярный рак. Ядра (ДНК) тироцитов вакуолизованы, как и цитоплазма, и смещены на периферию клетки или деформированы (сжаты). Ядра (ДНК) гемоспоридий расположены в цитоплазме тироцитов и эритроцитах. Окр. по Фельгену**

Figure 21. Follicular cancer. The nuclei (DNA) of thyrocytes are vacuolated, like the cytoplasm, and are displaced to the cell periphery or deformed (compressed). The nuclei (DNA) of haemosporidia are located in the cytoplasm of thyrocytes and erythrocytes. Feulgen staining

**Рисунок 22. Фолликулярный рак. Мелкие ядра (ДНК) гемоспоридий внутри и по периферии эритроцитов. Окр. по Фельгену**

Figure 22. Follicular cancer. Small nuclei (DNA) of haemosporidia inside and along the periphery of erythrocytes. Feulgen staining

**Рисунок 23. Фолликулярный рак. Цитоадгезированные эритроциты с полиморфными ядрами (ДНК) гемоспоридий. Окр. по Фельгену**

Figure 23. Follicular cancer. Cytoadhesive erythrocytes with polymorphic nuclei (DNA) of haemosporidia. Feulgen staining

**Рисунок 24. Папиллярный рак. Ядра тироцитов полиморфные. ДНК гемоспоридий присутствует в виде мелких ядрышек на ядрах тироцитов и диффузно в цитоплазме. Окр. по Фельгену**

Figure 24. Papillary cancer. Polymorphic nuclei in thyrocytes. Haemosporidian DNA is found as small nucleoli on thyrocyte nuclei and diffusely in the cytoplasm. Feulgen staining

**Рисунок 25. Папиллярный рак. Ядра тироцитов полиморфные. По краям бороздки в ядре присутствует ДНК гемоспоридий. Микрошизонты гемоспоридий расположены у ядер тироцитов. Окр. по Фельгену**

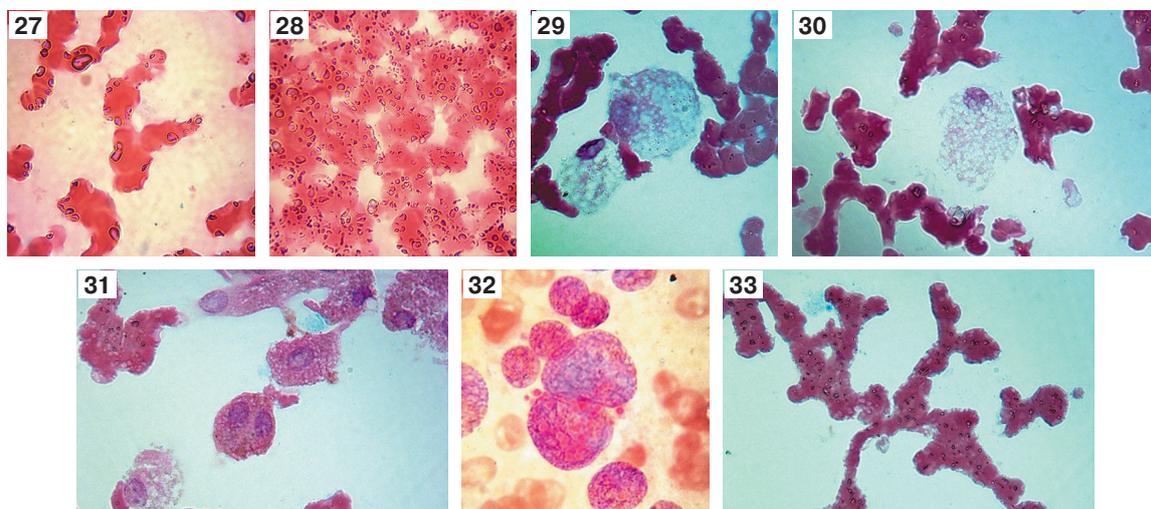
Figure 25. Papillary cancer. Polymorphic nuclei of thyrocytes. At the edges of the groove in the nucleus haemosporidian DNA is found. Haemosporidian microschizonts are located near the nuclei of thyrocytes. Feulgen staining

**Рисунок 26. Папиллярный рак. Микрошизонт — «коховский шар» или «гранатное тело» — гемоспоридий среди эритроцитов. Полиморфные ядра (ДНК) гемоспоридий в эритроцитах крови. Окр. по Фельгену**

Figure 26. Papillary cancer. Microschizont — “Koch’s body” or “pomegranate body” — of haemosporidia among erythrocytes. Polymorphic nuclei (DNA) of haemosporidia in erythrocytes. Feulgen staining

**Иллюстрации к статье «Злокачественные новообразования щитовидной железы человека как следствие кровепаразитарной (гемоспоридийной) инфекции» (авторы: А.В. Терлецкий, Л.Г. Ахмерова) (с. 257–274) (4-й фрагмент; начало см. на с. I–III)**

Illustrations for the article "Malignant human thyroid neoplasms associated with blood parasitic (haemosporidian) infection" (authors: Terletsky A.V., Akhmerova L.G.) (pp. 257–274) (4th fragment; start on p. I–III)



**Рисунок 27. Папиллярный рак. Цитоадгезия эритроцитов крови с полиморфными ядрами (ДНК) гемоспоридий, крупные ядра которых (6–8 мкм) вместе с их протоплазмой могут занимать весь эритроцит. Окр. по Фельгену**

Figure 27. Papillary cancer. Cytoadhesion of blood erythrocytes with polymorphic nuclei (DNA) of haemosporidia, large nuclei of which (6–8  $\mu\text{m}$ ), together with their protoplasm, can occupy the entire erythrocyte. Feulgen staining

**Рисунок 28. Папиллярный рак. Ядра гемоспоридий полиморфные. Сильное поражение гемоспоридиями эритроцитов крови. Окр. по Фельгену**

Figure 28. Papillary cancer. Haemosporidian nuclei are polymorphic. Severe haemosporidian damage to erythrocytes. Feulgen staining

**Рисунок 29. Медуллярный рак. Ядра тироцитов вакуолизированы и располагаются эксцентрично в гиперплазированной шаровидной цитоплазме. Ядра (ДНК) гемоспоридий контурированы или расположены в цитоплазме тироцита диффузно. Окр. по Фельгену**

Figure 29. Medullary carcinoma. The nuclei of thyrocytes are vacuolized and located eccentrically in the hyperplastic spherical cytoplasm. The nuclei (DNA) of haemosporidia are contoured or diffusely located in the cytoplasm of the thyrocyte. Feulgen staining

**Рисунок 30. Медуллярный рак. Вакуолизированное ядро и цитоплазма тироцита после развития в нем гемоспоридийной инфекции. Окр. по Фельгену**

Figure 30. Medullary carcinoma. Thyrocyte vacuolized nucleus and cytoplasm after the development of a haemosporidia infection in it. Feulgen staining

**Рисунок 31. Медуллярный рак. Одно- и двухядерные тироциты. Цитоплазма тироцитов заполнена ДНК гемоспоридий в виде контурированных ядер или диффузно. Окр. по Фельгену**

Figure 31. Medullary carcinoma. One- and two-nuclear thyrocytes. The cytoplasm of thyrocytes is filled with haemosporidian DNA in the form of contoured nuclei or diffusely. Feulgen staining

**Рисунок 32. Медуллярный рак. Гиперплазированные ядра тироцитов. В цитоплазме и на ядрах видны округлые участки расположения гемоспоридийной ДНК. Окр. по Фельгену**

Figure 32. Medullary carcinoma. Hyperplastic nuclei of thyrocytes. In the cytoplasm and on the nuclei, rounded areas of haemosporidian DNA are observed. Feulgen staining

**Рисунок 33. Медуллярный рак. Вакуолизированные и цитоадгезированные эритроциты с ядрами (ДНК) гемоспоридий. Окр. по Фельгену**

Figure 33. Medullary carcinoma. Vacuolized and cytoadhered erythrocytes with nuclei (DNA) of haemosporidia. Feulgen staining