

## РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА ЧЕЛОВЕКА

КУЖЕЛЬ Д.К.\*, БЕКИШ В.Я.\*, СЕМЕНОВ В.М.\*, ЖМАКИН Д.А.\*\*\*, БЕКИШ Л.Э.\*,  
МИЦУРА В.М.\*\*\*, ЗОРИНА В.В.\*

\*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

\*\*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

\*\*\*УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Инвазия кошачьими сосальщиками у человека сопровождается гено- и цитотоксическим эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества поврежденной ядерной ДНК до 5,16% и апоптотических клеток до 3,4%. Для оценки гено- и цитотоксического воздействия описторхисов на организм человека применялся метод ДНК-комет. Применение монотерапии празиквантелом для лечения описторхоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия празиквантелом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток. После лечения одним празиквантелом у 50% пациентов с описторхозом необходимо проведение повторного курса монотерапии, так как сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, а также обнаруживаются яйца описторхисов в фекалиях. Применение для лечения описторхоза празиквантеля с ибупрофеном элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект, у 20% пациентов сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, в фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов, что требует проведения повторной дегельминтизации. Комбинированное лечение описторхоза празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se приводит к полной элиминации клинических и лабораторных проявлений инвазии, не требует проведения повторных курсов лечения, а также эффективно защищает геном пациентов с описторхозом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови.

*Ключевые слова:* описторхоз, комбинированная терапия, генотоксическое, цитотоксическое воздействия.

### Abstract.

*Opisthorchis felinus* invasion in human beings is accompanied by genotoxic and cytotoxic effects in peripheric blood lymphocytes of patients which are characterized by the growth in the quantity of damaged nuclear DNA up to 5,16% and apoptotic cells up to 3,4%. DNA comet method was applied to evaluate geno- and cytotoxic influence of opisthorchis on the human body. Monotherapy with praziquantel for opisthorchiasis treatment decreases the genotoxic effect in lymphocytes of patients' blood but these values are reliably higher than the indicators of blood donors. Monotherapy with praziquantel does not change the high level of apoptotic cells. Monotherapy with praziquantel alone does not decrease genotoxic and cytotoxic effects in lymphocytes of patients' blood and for elimination of invasion symptoms in 50% of cases the repeated using of antihelminthic drugs is needed. The treatment of opisthorchiasis with praziquantel and ibuprofen eliminates the genotoxic effect of the invasion but does not decrease its cytotoxic effect. In 20% of patients clinical laboratory indicators of the disease are observed and opisthorchis eggs are found in faeses that requires the repeated antihelminthic drugs treatment. The combined treatment of opisthorchiasis with praziquantel, ibuprofen and a complex of vitamins with Se leads to full elimination of clinical and laboratory symptoms of invasion, does not need repeated using of antihelminthic drugs, effectively protects patients' genome with opisthorchiasis because it results in the decrease of high levels of DNA primary damages and apoptotic cells up to the levels of blood donors.

*Key words:* opisthorchiasis, combined treatment, genotoxic, cytotoxic effects.

Описторхоз – биогельминтоз, зооноз, характеризующийся поражением поджелудочной железы и гепатобилиарной системы. Возбудителем заболевания является кошачий сосальщик (*Opisthorchis felineus*), марита которого достигает до 13 мм в длину. Человек может заражаться при употреблении в пищу свежей, свежемороженой, недостаточно прожаренной или вяленой рыбы. Описторхоз широко распространен среди населения Западной Сибири, Приуралья, Татарстана, Восточного Казахстана. В меньшей степени поражено население Украины, Беларуси (в бассейнах рек Неман и Припять), Архангельской и Иркутской областей [1]. По экспертным заключениям ВОЗ, общее число пациентов с описторхозом в мире составляет около 2 млн. человек, причем на страны СНГ и, главным образом, Россию приходится более 30% инвазированных [2]. В Республике Беларусь пораженность населения кошачьим сосальщиком за последние 12 лет, по данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, находится в пределах от 3 до 52 случаев в год.

Инвазия метацеркариями *O. felineus* вызывает в клетках костного мозга золотистых хомячков повышение количества клеток с вторичными нарушениями в структуре и числе хромосом на 60-й и 120-й дни инвазии (хромосомные разрывы, транслокации, высокие уровни гипоплоидных, гиперплоидных и полиплоидных клеток) [3]. Экстракт из описторхисов при его добавлении в культуры лимфоцитов крови доноров вызывает увеличение числа aberrантных и гипоплоидных клеток [2]. Установлена прямо пропорциональная зависимость у пациентов с хроническим описторхозом между числом лимфоцитов периферической крови с цитогенетическими нарушениями и титрами антител к антигенам вируса Эпштейн-Барра [4, 5].

Формирование описторхозной инвазии в силу биологических свойств гельминта, прежде всего, формы питания – пристеночного пищеварения, в котором активно участвует эпителиальная выстилка, несёт в себе потенциал мембранодестабилизирующих процессов. Для становления хозяино-паразитарных взаимодействующих связей необходимо изменение состояния мембран в среде обитания гельминта. Установлено, что паразиты в острой и хронической фазе заболевания способны вы-

зывать повышение активности фосфолипаз в печени, а также процессов свободнорадикального окисления липидов [6].

Лечение описторхоза проводят в зависимости от тяжести состояния и интенсивности инвазии либо в стационаре, либо в условиях поликлиники. Основным этиотропным препаратом является празиквантель (билтрицид, азинокс), который назначают в три приема в течение 1 дня в суточной дозе 40-75 мкг/кг [7]. Не следует одновременно назначать празиквантель с глюкокортикоидами, так как возможно уменьшение концентрации празиквантеля в плазме крови [8, 9]. Эффективность терапии празиквантелем составляет 70-80% [10]. Однако празиквантель в терапевтических дозах вызывает рост гиперплоидных лимфоцитов, клеток с хромосомными aberrациями у человека и свиней, а также микроядродержащих клеток в эмбрионах сирийских хомячков [11]. L.A. Herrera et al. [12] при использовании гель-электрофореза изолированных клеток установили, что празиквантель вызывает повреждения ДНК в культуре фибробластов V-79 китайских хомячков и лимфоцитов периферической крови человека.

Цель исследования – разработать эффективный комбинированный метод лечения описторхоза антигельминтиком (празиквантель), нестероидным противовоспалительным препаратом (ибупрофен) и витаминным антиоксидантным комплексом (витамины С, Е, β-каротин с селеном) у пациентов с описторхозом на основе учета изменений первичных повреждений ДНК, апоптоза соматических клеток, регресса клинических проявлений инвазии, продолжительности терапии.

## Методы

Клинические исследования проводились на базах Гомельской, Гродненской и Витебской областных инфекционных больниц в 2010-2012 гг. Под наблюдением находилось 28 пациентов с описторхозом в возрасте от 32 до 56 лет (16 мужчин и 12 женщин).

Все пациенты предъявляли жалобы на чувство тяжести, боли, распираания в эпигастриальной области, правом подреберье. Диагноз «описторхоз средней тяжести» был выставлен на основе клинико-эпидемиологического, копрологического и иммунофермент-

ного анализа, проведенного в городских и областных Центрах гигиены, эпидемиологии и организации здравоохранения Гомеля, Гродно, Витебска, а также на кафедрах инфекционных болезней Гомельского, Гродненского, Витебского медицинских университетов. Все пациенты имели стойкую эозинофилию 15-58%, лейкоцитоз  $50-60 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 20-40 мм/час. В сыворотке крови повышалась активность трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, увеличение прямого билирубина. При пальпаторном и ультразвуковом исследовании внутренних органов у пациентов была выявлена гепатомегалия.

Диагноз «описторхоз» был подтвержден иммуноферментным анализом при использовании наборов реагентов «Описторх-IgG - ИФА – БЕСТ» для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам описторхисов в сыворотке (плазме) крови Vector-Best. До лечения у 20 пациентов титр антител к описторхозному антигену составил 1 : 800 и у 8 – 1 : 1200. Контрольное определение титра антител у пациентов с описторхозом проводилось через 35-45 дней после лечения.

Для лечения описторхоза были использованы следующие препараты: празиквантел (Билтрицид) в таблетках по 600 мг (Германия); витаминный антиоксидантный комплекс «АОК-Se» фирмы «Малкут» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена; ибупрофен фирмы «Polfa» (Польша) в таблетках по 200 мг.

Пациенты были разделены на три группы. Первая группа, состоящая из 8 человек, получала монотерапию празиквателем, вторая (10 человек) – комбинированную терапию празиквателем с ибупрофеном, третья (10 человек) – комбинированную терапию празиквателем с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном. Во всех группах празиквател назначали однократно в суточной дозе 70 мг/кг, ибупрофен – в течение 3-х дней по 1/2 таблетки 4 раза в день и витаминный антиоксидантный комплекс – в течение 3-х дней (1 таблетка в день).

Для оценки эффективности лечения учитывались следующие показатели: регресс основных проявлений заболевания (эозинофилия периферической крови, увеличение размеров печени, биохимические показатели

крови); выделение яиц кошачьего сосальщика с фекалиями; уровни первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток. У всех пациентов до, и через 3 дня после лечения изучали методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток уровни щелочно-лабильных сайтов, одноцепочечных разрывов ДНК лейкоцитов периферической крови и апоптотических клеток [13]. В качестве негативного контроля использовались данные 10 доноров крови.

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

## Результаты

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов доноров и пациентов с описторхозом приведены в таблице 1.

При проведении метода ДНК-комет в лимфоцитах доноров крови «длина хвостов комет» составила  $13,68 \pm 0,28$ , процент ДНК в «хвостах комет» –  $0,79 \pm 0,12$ , «момент хвоста» –  $0,13 \pm 0,03$ , а процент апоптотических клеток был  $0,42 \pm 0,12$ .

«Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови пациентов с описторхозом ( $29,09 \pm 0,74$  пикселей) была достоверно выше контрольного уровня. Процент ДНК в «хвостах комет» ( $5,16 \pm 0,32\%$ ) был выше по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» ( $2,15 \pm 0,14$ ) превысил в 16,5 раза показатель контроля. Процент апоптотических клеток крови ( $3,40 \pm 0,68\%$ ) был выше в 8,1 раза по сравнению с негативным контролем. До лечения, все пациенты имели стойкую эозинофилию 15–58%, лейкоцитоз  $50-60 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 20-40 мм/час. В сыворотке крови повышалась активность трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, был увеличен прямой билирубин. У 20 пациентов титр антител к описторхозному антигену составил 1 : 800 и у 8 – 1 : 1200. При пальпаторном и ультразвуковом исследовании внутренних органов у пациентов была выявлена гепатомегалия.

Первая группа пациентов (8 человек) получала монотерапию празиквателем. По-

сле лечения празиквантелом «длина хвостов комет» лимфоцитов пациентов с описторхозом ( $21,14 \pm 0,98$  пикселей) была ниже данных до лечения, но превышала показатель негативного контроля (табл. 1). Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов с описторхозом ( $3,16 \pm 0,45\%$ ) превысил контрольный уровень, но был ниже по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов ( $1,06 \pm 0,11$ ) был выше контрольного уровня в 8,2 раза, а также был меньше в 2 раза, чем до лечения. Процент апоптотических клеток ( $2,90 \pm 0,43\%$ ) не изменялся по отношению к данным, полученным до лечения, и в 6,9 раза превышал показатель доноров крови. После лечения, четыре пациента предъявляли жалобы на боли в правом подреберье, тошноту, у них в крови наблюдалась эозинофилия 20–34%, увеличение СОЭ до 30 мм/час. В сыворотке крови повышалась активность щелочной фосфатазы, увеличение прямого билирубина, титр антител к описторхозному антигену составил 1 : 800, сохранялась гепатомегалия. В фекалиях обнаруживались яйца описторхисов. В связи с этим, им был проведен через 30 дней повторный курс монотерапии празиквантелом. После повторного курса празиквантелом общие, биохимические показатели крови были в норме, гепатомегалии не наблюдалось, яйца описторхисов не обнаруживались.

Вторая группа пациентов (10 человек) получала комбинированную терапию празиквантелом с ибупрофеном. При лечении празиквантелом с ибупрофеном «длина хвостов комет» лимфоцитов пациентов с описторхозом была ниже данных до лечения и терапии только празиквантелом (табл. 1). Данный показатель достоверно не превышал контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов с описторхозом при комбинированном лечении был ниже данных, полученных до лечения и терапии только празиквантелом. Этот показатель достоверно не превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» у пациентов с описторхозом при комбинированном лечении празиквантелом с ибупрофеном был ниже данных, полученных до лечения и терапии празиквантелом, а также не превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови ( $3,00 \pm 0,55\%$ ) при лечении описторхоза празиквантелом с ибупрофеном достоверно превышал контрольный уровень в 7,14 раза и не отличался от данных полученных до лечения и после лечения одним антигельминтиком.

После лечения два пациента предъявляли жалобы на боли в правом подреберье, у них в крови наблюдалась эозинофилия 25–30%, в сыворотке крови повышалась активность щелочной фосфатазы, титр антител к описторхозному антигену составил 1 : 800. В

Таблица 1 – Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови пациентов с описторхозом

Группа исследований	Исследуемый показатель	n	Длина «хвостов комет» (в пикселях)	Процент ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста»	Процент апоптотических клеток
Негативный контроль (доноры крови)		10	$13,68 \pm 0,28$	$0,79 \pm 0,12$	$0,13 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,12$
Описторхоз		28	$29,09 \pm 0,74^*$	$5,16 \pm 0,32^*$	$2,15 \pm 0,14^*$	$3,40 \pm 0,68^*$
Лечение празиквантелом		8	$21,14 \pm 0,98^{*#}$	$3,16 \pm 0,45^{*#}$	$1,06 \pm 0,11^{*#}$	$2,90 \pm 0,43^*$
Лечение празиквантелом с ибупрофеном		10	$12,15 \pm 0,47^{#@}$	$0,94 \pm 0,22^{#@}$	$0,17 \pm 0,09^{#@}$	$3,00 \pm 0,55^*$
Лечение празиквантелом и комплексом витаминов с Se с ибупрофеном		10	$12,12 \pm 0,46^{#@}$	$0,93 \pm 0,34^{#@}$	$0,17 \pm 0,07^{#@}$	$0,40 \pm 0,12^{#@}$

Примечание: \* - достоверное отличие от данных контроля, # - от данных пациентов до лечения, @ - от данных пациентов, получавших терапию только празиквантелом при  $P < 0,01-0,05$ .

фекалиях обнаруживались яйца описторхисов. В связи с этим им был проведен через 30 дней повторный курс монотерапии празиквантелем с ибупрофеном. После повторного курса празиквантелем с ибупрофеном общие, биохимические показатели крови были в норме, гепатомегалии не наблюдалось, яйца описторхисов не обнаруживались.

Третья группа пациентов (10 человек) получала комбинированную терапию празиквантелем с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном. После лечения празиквантелем с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов пациентов с описторхозом была ниже данных до лечения и не превышала контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» у пациентов с описторхозом при комбинированном лечении достоверно не превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» лимфоцитов крови при лечении описторхоза празиквантелем с ибупрофеном не отличался от контрольного уровня. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении празиквантелем с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня.

После лечения все пациенты жалоб не предъявляли, общий и биохимический анализы крови были в норме, антитела к описторхозному антигену не обнаруживались. В фекалиях яйца описторхисов не выявлялись. Повторного назначения комбинированной терапии не потребовалось.

### Обсуждение

Инвазия кошачьими сосальщиками у человека сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК до 5,16% и апоптотических клеток до 3,4%. Применение монотерапии празиквантелем для лечения описторхоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия празиквантелем не изменяет высокий уровень апоптотических клеток. После лечения одним празиквантелем

у 50% пациентов с описторхозом сохраняются жалобы на боли в правом подреберье, тошноту, высокие уровни эозинофилии, СОЭ, активности щелочной фосфатазы, титр антител к описторхозному антигену наблюдается увеличение прямого билирубина, сохраняется гепатомегалия. В фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов. В связи с этим, половине пациентов с описторхозом, необходимо проведение повторного курса монотерапии празиквантелем. Применение для лечения описторхоза празиквантелем с ибупрофеном элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект. После лечения празиквантелем с ибупрофеном, у 20% пациентов сохраняются жалобы на боли в правом подреберье, эозинофилия, высокие уровни активности щелочной фосфатазы, титров антител к описторхозному антигену. В фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов. В связи с этим, им через 30 дней был проведен повторный курс лечения празиквантелем с ибупрофеном. Высокой клинической эффективностью обладает комбинированное лечение описторхоза празиквантелем с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se. После лечения все пациенты жалоб не предъявляли, общий и биохимический анализы крови были в норме, антитела к описторхозному антигену не обнаруживались. В фекалиях яйца описторхисов не выявлялись. Повторного назначения комбинированной терапии не потребовалось. Эта схема терапии эффективно защищает геном пациентов с описторхозом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений.

На основании проведенных исследований в рамках выполнения темы задания ГНТП 03.01 «Изучить на основе нанотехнологий особенности патогенеза и разработать эффективные способы лечения и диагностики трихинеллеза, описторхоза и трихоцефалеза человека» (2011-2015, № гос. регистрации 20114734 от 16.11.2011) была разработана и утверждена Министерством здравоохранения инструкции на «Комбинированный метод лечения описторхоза» (Утв. 11.06.13 г. МЗ РБ, рег. №045-0413). В зависимости от выбора антигельминтного препарата с учетом степени тяжести заболевания предлагается проводить лечение описторхоза по схеме (табл. 2).

Таблица 2 – Схема лечения описторхоза

Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Празиквантель в табл. по 600 мг	70 мг/кг в сутки в три приема	Внутри после еды	1 день
Ибупрофен в табл. по 200 мг	<i>Для возраста 8-12 лет –</i> ½ таблетки 4 раза в день. <i>Для возраста старше 12 лет –</i> 1 таблетка 4 раза в день.	Внутри после еды	3 дня
Витаминовый комплекс с селеном	<i>Для возраста 3-15 лет –</i> Vit. С – 50 мг, Vit. Е – 12,5 мг, β-каротин – 1,5 мг, Se – 0,015 мг. <i>Для возраста старше 15 лет –</i> Vit. С – 100 мг, Vit. Е – 30 мг, β-каротин – 6 мг, Se – 0,03 мг	Внутри после еды	3 дня

### Заключение

1. Инвазия кошачьими сосальщиками у человека сопровождаются гено- и цитотоксическими эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК до 5,16% и апоптотических клеток до 3,4%.

2. Монотерапия празиквантелом при лечении описторхоза не снижает гено- и цитотоксические эффекты в лимфоцитах крови пациентов, а также в 50% случаев для устранения основных симптомов заболевания требует повторного назначения антигельминтика.

3. Комбинированное лечение описторхоза празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se приводит к полной элиминации клинических и лабораторных проявлений инвазии, не требует проведения повторных курсов лечения, а также эффективно защищает геном пациентов с описторхозом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови.

### Литература

- Якубовский, М. В. Описторхоз: опасность заражения и профилактика / М. В. Якубовский, Э. К. Скурат // *Вет. медицина Беларуси*. – 2008. – № 1/2. – С. 6–11.
- Киселевский, Ю.В. Гельминтозы / Ю.В. Киселевский, Н.А. Оганесян // *Практич. руководство для врачей*. – Гродно, 2003. – С. 24–25.
- Ильинских, Н.Н. Популяционные исследования цитогенетической патологии в очагах описторхоза в условиях Обь-Иртышского бассейна / Н.Н. Ильинских // *Комплекс. гигиен. исслед. в практ. здравоохранении*. – Новокузнецк, 1981. – С. 481–484.
- Ильинских, Е. Н. Влияние ассоциации трематод *Opisthorchis felinus* и потенциально онкогенного вируса Эпштейна-Барр на уровень цитогенетических поражений Т-лимфоцитов человека / Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских // *Достижения и перспективы развития соврем. паразитологии*. – Витебск : ВГМУ, 2006. – С. 71–73.
- Экогенетика описторхоза и персистенция вируса Эпштейна-Барр / Е. Н. Ильинских [и др.]. – Томск : Изд-во. Сиб. мед. ун-та, 2000. – 268 с.
- Бычков, В.Г. Комплексный анализ описторхоза как болезни / В.Г. Бычков, В. Е. Ярославский // *Описторхоз. Современное состояние проблемы, перспективы развития* : сб. тез. юбил. конф. – Тюмень, 1991. – С. 33–36.
- Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) : рук. для врачей / под. ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – Спб., Фолиант. – 2008. – 592 с.
- Руководство и атлас по паразитарным болезням человека [Электронный ресурс] / под ред. Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. – Электрон. дан. и прогр. (215 Мб). – Спб., 2005. – 1 электрон. опт. диск. (CD-ROM) : зв., цв.
- Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека [Электронный ресурс] / под ред. Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. – Электрон. дан. и прогр. (435 Мб). – Спб., 2008.

- 1 электрон. опт. диск. (CD-ROM) : зв., цв.
10. Описторхоз / А.Я. Лысенко, М.Г. Владимова, А.В. Кондрашин, Дж. Майори // Клиническая паразитология / под общ. ред. А. Я. Лысенко. – Женева : ВОЗ, 2002. – 455–457 с.
  11. Montero R., Ostrowsky P. Genotoxic activity of Praziquantel // Rev. in Mutat. Res. – 1997. – Vol. 387. – P. 123–139.
  12. Analysis of DNA damage induced by Praziquantel in V-79 Chinese hamster fibroblasts and human blood cells using the single-cell gel electrophoresis assay / L.A. Herrera, M. Valverde, P. Ostrosky-Wegman e.a. // Teratog., Carcinogen., Mutagen. – 1998. – Vol. 18. – P. 41–47.
  13. Дурнев, А.Д. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений : метод. рек. / А.Д. Дурнев. – М., 2006. – 27 с.

*Поступила 03.12.2013 г.  
Принята в печать 05.03.2014 г.*

**Сведения об авторах:**

Кужель Д.К. – аспирант кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;  
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;  
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;  
Жмакин Д.А. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»;  
Бекиш Л.Э. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;  
Мицура В.М. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»;  
Зорина В.В. – к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра медицинской биологии и общей генетики. Тел.раб.: 8 (0212) 37-00-30, тел. моб.: +375 (29) 818-68-61 – Кужель Дмитрий Константинович.