

УДК 615.284/54.055

DOI: 10.15372/KhUR20150511

Сибирский описторхоз. Биология, распространенность и разработка новых препаратов для его лечения

В. А. МОРДВИНОВ¹, М. Ю. ПАХАРУКОВА¹, А. В. КАТОХИН¹, А. В. ДУШКИН², Ю. С. ЧИСТЯЧЕНКО², А. И. БЕЛОУСОВ¹, М. В. ХВОСТОВ³, Н. А. ЖУКОВА³, С. С. ХАЛИКОВ⁴, Т. Г. ТОЛСТИКОВА³, Н. З. ЛЯХОВ²

¹Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: mordvin@bionet.nsc.ru

²Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128 (Россия)

E-mail: dushkin@solid.nsc.ru

³Институт органической химии им. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

⁴Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, 28, Москва 119991 (Россия)

Аннотация

Описторхоз – широко распространенный гельминтоз на территории Европы и Азии, сопровождающийся такими осложнениями, как дисфункция желчного пузыря, холецистит, холангит, абсцесс печени, камни желчного пузыря. Препарат празиквантел, применяемый в настоящее время для лечения описторхоза, недостаточно эффективен. Описано механохимическое получение межмолекулярных комплексов антигельминтного вещества альбендазола с полисахаридом арабиногалактаном. Исследована их противоописторхозная активность *in vivo* на лабораторных животных. Показана возможность создания новых лекарственных препаратов на основе альбендазола, которые по эффективности превышают празиквантел.

Ключевые слова: описторхоз, празиквантел, альбендазол, механохимия, межмолекулярные комплексы, полисахариды, арабиногалактан, растворимость

БИОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ ОПИСТОРХОЗА

Описторхоз – гельминтоз, поражающий преимущественно гепатобилиарную систему. Возбудителями описторхоза являются два вида печеночных сосальщиков, трематод семейства Opisthorchiidae: *Opisthorchis felineus* и *Opisthorchis viverrini*. Чрезвычайно близкое по симптоматике заболевание, клонорхоз, вызывают печеночные сосальщики вида *Clonorchis inensis*, также входящего в семейство Opisthorchiidae [1].

Описторхоз и клонорхоз представляют собой биогельминтозы, природные очаги кото-

рых расположены на значительной части территории Европы и Азии. Однако классифицировать эти паразитозы как природно-очаговые заболевания в настоящее время можно лишь условно. Многие эмигранты из Азии живут в не эндемичных по описторхозу и клонорхозу областях; постоянно растет туристический обмен между различными странами. В результате пациенты, страдающие от инвазии печеночных сосальщиков, могут быть выявлены далеко за пределами районов, эндемичных по данным паразитозам [2].

По разным оценкам трематодами печени, относящимися к семейству Opisthorchiidae, в настоящее время поражено до 40 млн че-

людей, а риску заражения подвержено до 600–750 млн человек, проживающих в странах Евразии [3–5].

Клиническая картина описторхоза полиморфна и варьирует от бессимптомных форм до тяжелых проявлений. В острой фазе заболевания доминируют болевой синдром, связанный с механическим повреждением желчных протоков, и симптомы системной токсико-аллергической реакции организма хозяина на паразитарную инвазию. У больных в острую фазу описторхоза могут развиваться тяжелые осложнения, такие как гнойный холангит, абсцесс печени, острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивена–Джонсона, острый миокардит, отек Квинке, крапивница. Хроническая фаза заболевания характеризуется перманентными воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы, различными формами гастродуоденальной патологии, изменениями со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, нарушением обменных процессов, полиморфными аллергическими реакциями.

В результате описторхоза развиваются такие осложнения, как дисфункция желчного пузыря, холецистит, холангит, абсцесс печени, камни желчного пузыря [6].

Важно отметить, что печеночные сосальщики вносят существенный вклад в канцерогенез. В многочисленных исследованиях показана связь описторхоза, вызванного *O. viverrini*, и клонорхоза с опухолями гепатобилиарной системы, и прежде всего с холангиокарциномой [4, 7]. Показательно, что инвазия, видимо, выступает в качестве провоцирующего агента, вызывая некоторые необратимые изменения в пораженных органах, которые нередко приводят к малигнизации, так как опухоль развивается даже после полной дегельминтизации пациента празиквантелом [8].

Считается, что развитие холангиокарциномы представляет собой многофакториальный процесс, в котором паразиты, играющие роль стимуляторов злокачественного роста, являются только одним, хотя, по-видимому, и решающим, фактором. Злокачественное перерождение обусловлено синергичным действием трематод и другими факторами, среди которых – очаги хронического воспаления в инвазированных органах и сопровождающие

их деструктивные изменения тканей, аденоматозные изменения в органах желчевыводительной системы, экзогенные канцерогены, в частности нитрозамины, содержащиеся в пищевых продуктах; генетически обусловленная разбалансировка процессов пролиферации и апоптоза клеток, токсичные продукты распада клеток и др. [9–12].

Прямых доказательств существования связи между описторхозом, вызванным *O. felinus*, и злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей нам обнаружить не удалось. Однако по ряду фактов можно предположить, что *O. felinus* также провоцирует онкологический процесс. Так, на территории России число заболеваний первичным раком печени наиболее высоко в Тюменской области, где наиболее высок и уровень пораженности населения описторхозом. Кроме того, ряд наблюдений свидетельствует о возможном влиянии *O. felinus* на развитие рака поджелудочной железы и пузырного протока [13].

Отдельные формы осложнений хронического описторхоза со стороны желчных протоков и поджелудочной железы требуют оперативного лечения; хронические пролиферативные процессы в билиарной системе и паренхиме печени у больных хроническим описторхозом в высокой степени способствуют развитию холангиокарциномы и рака поджелудочной железы [14–16].

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА

Известно, что круглые черви (нематоды) с течением времени элиминируются из организма при соблюдении гигиенических процедур, тогда как биологические особенности многих видов плоских червей, в частности трематод, позволяют им ускользать из-под иммунного надзора и длительное время персистировать в организме хозяина [17]. В случае трематод антигельминтная терапия жизненно необходима. Ведущая роль в лечении описторхоза принадлежит лекарственной терапии, в частности основным медикаментозным средством для специфической терапии описторхоза и клонорхоза является пра-

зиквантел, применяемый также при шистоматозе [18, 19].

Празиквантел несовершенен как лекарственный препарат по ряду причин: 1) он не эффективен в отношении яиц и ювенильных форм паразитов; 2) не свободен от побочных эффектов; 3) может формировать резистентные формы гельминтов; 4) не предотвращает реинфекции; 5) применяется в виде рацемической смеси, а не в виде чистой активной формы, что ухудшает его фармакологические характеристики [20]. Кроме того, согласно нашим данным, при лечении описторхоза у лабораторных животных в условиях эксперимента стандартными дозами празиквантела уничтожается не более 80 % половозрелых марит *O. felineus* [21]. Эти данные коррелируют с результатами оценки эффективности празиквантела при лечении пациентов, страдающих описторхозом, в Томской области и других регионах России [22–24].

Очевидно, что различный ответ на терапию празиквантелом опосредуется как различными структурно-функциональными характеристиками печеночных сосальщиков, так и иммуногенетическими особенностями организмов хозяев. Выявление генетически детерминированных характерных черт иммунитета, связанных с низким фармакологическим ответом на празиквантел, актуально с точки зрения индивидуализации подходов терапии описторхоза.

Лечение празиквантелом часто сопровождается умеренно выраженными побочными реакциями со стороны пищеварительной и нервной системы: головная боль, головокружение, абдоминальные боли, бессонница, диарея. Реже наблюдаются серьезные аллергические и анафилактические реакции [20, 25]. Отдельные исследования свидетельствуют о возможной ассоциации празиквантела с повышенным риском холангиокарциномы. Исследования этого вопроса продолжаются и требуют уточнения [14, 26].

Удивительно, что, несмотря на высокую значимость исследований эффекта празиквантела на *O. felineus*, в современной литературе крайне мало работ посвящено этому вопросу. Помимо упомянутых публикаций [22–24], встречается описание отдельных случаев лечения собак [27]. Насколько нам известно, комплексного исследования эффекта пра-

зиквантела на *O. felineus in vivo* и *in vitro* до сих пор не проводилось.

Важно отметить, что в условиях повсеместного применения празиквантела периодически появляются сообщения об обнаружении сниженной чувствительности или устойчивости к этому препарату. В частности, опубликованы случаи низкой эффективности терапии шистосомозов празиквантелом в Африке и Египте [28]. Кроме того, выделены изоляты *Schistosoma mansoni*, которые обладают пониженной чувствительностью к этому препарату *in vitro* [29].

Таким образом, поиск новых антигельминтных лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности остается актуальной задачей современной медицины и фармакологии.

Ранее [30, 31] авторы статьи показали, что использование ряда лекарственных веществ в виде их механохимически синтезированных комплексов с полисахаридами и глицирризиновой кислотой позволяет многократно снизить их действующие дозы при сохранении терапевтической активности, а также уменьшить нежелательные побочные эффекты.

По мнению авторов, значительный потенциал модификации имеет препарат альбендазол (АБЗ). Известно, что антигельминтную активность проявляют как молекулы самого АБЗ, так и его первичного метаболита – сульфоксида [32], тем самым обеспечивая повышенное антигельминтное действие на *O. felineus*. Недостатком официального АБЗ является его крайне низкая водорастворимость и связанная с этим низкая абсорбция и биодоступность (<5 %). Ранее мы показали, что включение АБЗ в комплексы с АГ позволяет многократно повысить его водорастворимость [33]. В данной работе мы исследовали противоописторхозную активность, а также некоторые физико-химические свойства комплексов АБЗ с полисахаридом арабиногалактаном (АГ), выделяемым из древесины лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii* [34].

Твердые дисперсии субстанций АБЗ с АГ, образцы перспективных лекарственных средств (составов АБЗ/АГ с массовым соотношением компонентов 1 : 10 и 1 : 20), получены путем специальной механохимической обработки субстанций АБЗ с АГ в шаровой

ТАБЛИЦА 1

Растворимость альбендазола (АБЗ) и его межмолекулярных комплексов с арабиногалактаном (АГ) в воде (погрешность анализа $\pm 3\%$)

Вещество/композиция	Растворимость АБЗ в воде, мг/л	Увеличение растворимости АБЗ в воде, разы
АБЗ, субстанция	1	–
АБЗ/АГ (1 : 10), смешение в водном р-ре	12	12
АБЗ/АГ (1 : 10), твердая дисперсия	38	38
АБЗ/АГ (1 : 20), смешение в водном р-ре	12	12
АБЗ/АГ (1 : 20), твердая дисперсия	40	40

мельнице. Отсутствие примесей в получаемых дисперсиях и стабильность макромолекул АГ контролировались методами ВЭЖХ и гелепроникающей хроматографии. Для определения фазовой растворимости АБЗ навески твердых дисперсий АБЗ/АГ, а также субстанций этих веществ перемешивались в известном объеме дистиллированной воды при 25 °С в течение 3 ч; концентрацию АБЗ определяли по ВЭЖХ.

Исследованы физико-химические характеристики полученных твердых дисперсий (мор-

фология их частиц), проведены исследования методами дифференциальной сканирующей калориметрии и рентгенофазового анализа. Показано, что полученные дисперсии/комплексы имеют аморфное строение и состоят преимущественно из агрегатов частиц общим размером 5–20 мкм. Параметры увеличения водорастворимости АБЗ приведены в табл. 1.

Значительное увеличение водорастворимости свидетельствует об образовании межмолекулярных комплексов типа гость – хозяин. При этом механохимически синтезированные

ТАБЛИЦА 2

Исследование антигельминтного действия альбендазола (АБЗ) и его композиции с арабиногалактаном (АГ) в массовых соотношениях 1 : 5, 1 : 10 и 1 : 20 и празиквантела *in vivo* на модели экспериментального описторхоза

Номер образца	Композиция	Доза АБЗ на одно животное, мг/г	Кратность приема	Суммарная доза АБЗ, мг/кг	Выживаемость паразитов*, %
1	Фруктоза	0	6	0	100
2	АГ	0	6	0	100
3	АБЗ	500	3	1500	25
4	АБЗ	50	6	300	30
5	АБЗ/АГ (1 : 5)	50	6	300	10
6	АБЗ/АГ (1 : 10)	50	6	300	6
7	АБЗ/АГ (1 : 20)	50	6	300	4
8	АБЗ	25	6	150	45
9	АБЗ/АГ (1 : 5)	25	6	150	50
10	АБЗ/АГ (1 : 10)	25	6	150	36
11	АБЗ/АГ (1 : 20)	25	6	150	25
12	АБЗ	25	3	75	100
13	АБЗ/АГ (1 : 5)	25	3	75	65
14	АБЗ/АГ (1 : 10)	25	3	75	51
15	АБЗ/АГ (1 : 20)	25	3	75	40
17	Празиквантел	75	3	225	9

* Отношение количества выживших червей в опыте к количеству червей в контроле.

комплексы в полученных твердых дисперсиях обладают повышенной растворимостью и стабильностью по сравнению с комплексами, полученными “растворным” методом [31]. Согласно результатам анализа ВЭЖХ и гель-проникающей хроматографии, при механохимической обработке не происходит химических взаимодействий компонентов молекулярная масса макромолекул АГ также не изменяется.

В лабораторных исследованиях противопиристорхозной активности препаратов использовали золотистых хомячков *Mesocricetus auratus*, зараженных 100 метацеркариями *O. felineus* за 2 мес. до проведения эксперимента. Водные суспензии исследуемых композиций вводили перорально через зонд. Хомячков обрабатывали однократно либо несколько дней подряд один раз в сутки в зависимости от выбранной схемы введения. Количество животных в группах варьировалось от 3 до 11 особей. Общая длительность эксперимента (инкубации гельминтов в лабораторных животных) составляла 3 недели.

Эксперименты на лабораторных животных показали значительное увеличение противопиристорхозной активности полученных препаратов. При разных схемах их приема определялось количество паразитов в желчных протоках печени животных (табл. 2).

В качестве положительного контроля выбрана высокая трехкратная доза АБЗ (500 мг/кг массы) с целью достичь максимальной эффективности действия этого препарата (суммарно 1500 мг/кг). Выживаемость червей в этом случае составила 25 %. Показано, что повышение кратности введения сказывается на эффективности лекарства гораздо существеннее, чем величина однократной дозы (см. табл. 2). Наиболее выраженные различия между АБЗ и его композициями АБЗ/АГ получены при исследовании суммарной дозы препарата 300 мг/кг, которые вводили животным на протяжении 6 сут (ежедневная доза 50 мг/кг) (см. табл. 2, образцы № 4–7), а также суммарной дозы препарата 75 мг/кг, которую вводили животным 3 сут подряд (по 25 мг/кг ежедневно) (образцы № 12–15). Выживаемость паразитов при приеме заявляемых композиций АБЗ/АГ в дозах 6 × 50 мг/кг сопоставима, превышает результаты использования препарата празиквантела (9 %) и состав-

ляет 4–10 %. При этом многие животные были полностью излечены от описторхозной инвазии, тогда как использование исходного АБЗ приводило к уничтожению только 70 % паразитов (выживаемость 30 %). Выживаемость паразитов при приеме заявляемых композиций в дозе 3 × 25 мг/кг составила 60–35 %, тогда как исходный АБЗ в этой дозе был неэффективен.

Мы также провели гистоморфологическое исследование в образцах печени животных, забитых после окончания эксперимента. На фоне описторхозной инвазии у животных в паренхиме выявляются обширные очаги пролиферации желчных капилляров, инфильтрированные лимфоцитами и эозинофилами и с признаками интраканаликулярного фиброза. В контрольной группе выявляются мелкоочаговая гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки нарушения пигментного обмена и наличия холестаза.

У животных, получавших АБЗ (доза 6 × 50 мг/кг), выражены признаки токсического поражения печени: крупноочаговая гидропическая дистрофия, дисплазия и некрозы. В теле гельминтов, найденных в желчных протоках, отмечаются деструктивные процессы в виде вакуолизации и некроза органов. В отличие от группы, обработанной АБЗ, у животных, получавших композицию (АБЗ/АГ = 1 : 10) в той же дозе, не обнаружены признаки токсического поражения гепатоцитов. У гельминтов зафиксированы более выраженные деструктивно-некротические изменения, что свидетельствует о большей фармакологической активности композиции АБЗ/АГ в отношении паразитов печени *O. felineus* по сравнению с исходным АБЗ.

Таким образом, на основании проведенного гистоморфологического анализа можно сделать заключение, что композиция АБЗ/АГ (1 : 10) не вызывает токсического повреждения гепатоцитов, в отличие от АБЗ, и проявляет более высокую фармакологическую активность по отношению к взрослой особи *O. felineus*, чем АБЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведено краткое описание биологии, распространенности и патогенеза различных

видов описторхоза. Обоснована важность лечения этих заболеваний, в особенности эндемичной для сибирских условий формы *Opisthorchis felineus*. Описаны недостатки популярных лекарственных препаратов и обоснована необходимость разработки более эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения этого гельминтоза. Предложен новый лекарственный препарат на основе механохимически синтезированных твердых дисперсий альбендазола и полисахарида арабиногалактана из лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii*, включая межмолекулярные комплексы этих веществ, который обеспечивают значительное (до 40 раз) увеличение водорастворимости альбендазола. На модели описторхоза с использованием золотистых хомячков продемонстрирована антигельминтная эффективность исследованных композиций по сравнению с официальными препаратами. Полученные результаты указывают на возможность создания противоописторхозных лекарственных средств на основе альбендазола, превышающих по своей эффективности препараты празиквантела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- King S., Scholz T. // The Korean J. Parasitol. 2001. Vol. 39. P. 209–221.
- Tselepatiotis E., Mantadakis E., Papoulis S., Vassalou E., Kotsakis P., Samonis G. // Infection. 2003. Vol. 31, No. 6. P. 430–432.
- Muller R. Worms and Human Disease, 2nd ed. UK: The London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2001. P. 1–45.
- Sripa B., Kaewkes S., Sithithaworn P., Mairiang E., Laha T., Smout M., Pairojkul C., Bhudhisawasdi V., Tesana S., Bethony J. M., Loukas A., Brindley P. J. // PLoS Medicine. 2007. Vol. 4. P. 1148–1155.
- Sripa B., Mairiang E., Thinkhamrop B., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., Tssana S., Loukas A., Brindley P. J., Bethony J. M. // Hepatology. 2009. Vol. 50, No. 4. P. 1273–1281.
- Lim J. H., Mairiang E., Ahn G. H. // Abdom. Imaging. 2008. Vol. 33, No. 2. P. 157–165.
- Kaewpitoon N., Kaewpitoon S. J., Pengsaa P., Sripa B. // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14, No. 5. P. 666–674.
- Vennervald B. J., Polman K. // Parasite Immunol. 2009. Vol. 31, No. 11. P. 686–696.
- Holzinger F., Z'graggen K., Buchler K. // Annals Oncology. 1999. Vol. 10, Suppl. 4. P. 122–126.
- Pinlaor S., Hiraku Y., Ma N., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. // Nitric Oxide. 2004. Vol. 11, No. 2. P. 175–183.
- Tischoff I., Wittekind C., Tannapfel A. // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006. Vol. 13, No. 4. P. 274–279.
- Kim E. M., Kim J. S., Choi M. H., Hong S. T., Bae Y. M. // J. Parasitol. 2008. Vol. 46, No. 3. P. 127–132.
- Бронштейн А. М., Лучшев В. И. // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6, № 3. С. 140–148.
- Sripa B., Brindley P. J., Mulvenna J., Laha T., Smout M. J., Mairiang E., Bethony J. M., Loukas A. // Trends Parasitol. 2012. Vol. 28, No. 10. P. 395–407.
- Razumilava N., Gores G. J. // Lancet. 2014. Vol. 383, No. 9935. P. 2168–2179.
- Максимова Г. А., Жукова Н. А., Кашина Е. В., Львова М. Н., Катохин А. В., Толстикова Т. Г., Мордвинов В. А. // Паразитология. 2015. № 1. С. 3–11.
- Maizels R. M., Yazdanbakhsh M. // Nat. Rev. Immunol. 2003. Vol. 3, No. 9. P. 733–744.
- Sneader W. Drug Discovery: A History. UK: John Wiley & Sons Ltd., 2005. 468 p.
- Trevor A. J., Katzung B. G., Masters S. B. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 8th ed. NY: McGraw-Hill Professional, 2008. 645 p.
- Doenhoff M. J., Cioli D., Utzinger J. // Curr. Opin. Infect. Dis. 2008. Vol. 21, No. 6. P. 659–667.
- Pakharukova M. Y., Shilov A. G., Pirozhkova D. S., Katokhin A. V., Mordvinov V. A. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2015. pii: S0924-8579(15)00103-X. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.012.
- Zavoikin V. D., Zelia O. P., Bronshtein A. M., Sokerina O. A., Iarotskii L. S., Firsova R. A., Mikhailov M. M., Gerasimov I. V. // Med. Parazitol. (Mosk). 1994. Vol. 3. P. 24–27.
- Zavoikin V. D., Mikhailov M. M., Zelia O. P., Bronshtein A. M., Firsova R. A., Sokerina O. A., Gerasimov I. V., Gorbunov N. S., Kostyrev E. P. // Med. Parazitol. (Mosk). 1995. Vol. 3. P. 32–34.
- Bronshtein A. M., Zolotukhin V. A., Gitsu G. A., Sabgaida T. P., Parfenov S. B. // Med. Parazitol. (Mosk). 1991. Vol. 5. P. 12–16.
- Chai J. Y. // Infect. Chemother. 2013. Vol. 45, No. 1. P. 32–43.
- Kamsaard S., Laopaiboon M., Luvira V., Bhudhisawasdi V. // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013. Vol. 14, No. 11. P. 7011–7016.
- Schuster R. K., Heidrich J., Pauly A., Nöckler K. // Vet Parasitol. 2007. Vol. 150, No. 4. P. 362–365.
- van Lieshout L., Stelma F. F., Guissé F., Falcao Ferreira S. T., Polman K., van Dam G. J., Diakhate M., Sow S., Deelder A., Gryseels B. // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999. Vol. 61, No. 5. P. 760–765.
- Melman S. D., Steinauer M. L., Cunningham C., Kubatko L. S., Mwangi I. N., Wynn N. B., Mutuku M. W., Karanja D. M., Colley D. G., Black C. L., Secor W. E., Mkoji G. M., Loker E. S. // PLoS Negl. Trop. Dis. 2009. Vol. 3, No. 8. P. 504.
- Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А., Поляков Н. Э., Медведева Е. Н., Неверова Н. А., Бабкин В. А. // Изв. РАН, сер. хим. 2008. № 6. С. 1274–1282.
- Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. // The Complex World of Polysaccharides / Dr. D. N. Karunaratne (Ed.). INTECH, 2012. P. 573–602.
- Solana H., Rodriguez J. A., Lanusse C. E. // Parasitol. Res. 2001. Vol. 87, No. 4. P. 275–280.
- Халиков С. С., Халиков М. С., Метелева Е. С., Гуськов С. А., Евсеенко В. И., Душкин А. В., Буранбаев В. С., Фазлаев Р. Г., Галимова В. З., Галиуллина А. М. // Химия уст. развития. 2011. Т. 19, № 6. С. 699–703.
- Чистяченко Ю. С., Хвостов М. В., Белоусов А. И., Жукова Н. А., Пахарукова М. Ю., Катохин А. В., Халиков С. С., Толстикова Т. Г., Душкин А. В., Мордвинов В. А., Ляхов Н. З. // Докл. АН. 2014. Т. 456, № 6. С. 741–743.