

Повреждения ДНК и апоптоз клеток хозяина при комбинированном лечении гименолепидоза

В. Я. Бекиш, В. В. Зорина

Витебский государственный медицинский университет

Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, e-mail: bekishvl@tut.by

Реферат

Цель исследования – обосновать новый способ лечения гименолепидоза, направленный на защиту генома и достижение полного выздоровления пациентов.

Материалы и методы. Материалом для исследований служили 175 мышей-самцов линии СВА 4–5-месячного возраста массой тела 18–20 г. Клиническое обоснование комбинированной терапии гименолепидоза проводили на базе Витебской областной инфекционной больницы. Проведены две серии исследований: первая – на подопытных животных, вторая – с привлечением больных гименолепидозом и доноров крови. В первой серии исследований выясняли влияние терапии гименолепидоза празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, индометацином, ибупрофеном и комплексом витаминов (С, Е, β-каротин) с селеном и их сочетаниями на изменения показателей щелочного гель-электрофореза отдельных клеток по N. P. Singh et al. в модификации B. Hellman et al. и нашими изменениями, а также интенсивность инвазии на имагинальной стадии развития *Hymenolepis nana*. В качестве показателя генотоксического воздействия факторов среды при проведении метода ДНК-комет использовали «момент хвоста», вычисленный из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте». Для оценки цитотоксического воздействия в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, изображения которых характеризуют минимальные размеры ядра и большой хвост, разбросанный во все стороны. Опыты проводили на 175 мышах, которые были разделены на две группы. Первая группа включала 75 мышей и была контролем на введение препаратов. Мышей второй группы (100 гол.), экспериментально зараженных *H. nana* в дозе 20 яиц/г, разделили на 10 подгрупп и на 11–13-е сутки после заражения лечили разными препаратами и комбинациями. Вторая серия исследований была посвящена разработке способа терапии гименолепидоза человека празиквантелом с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β-каротин с селеном. Клинические испытания проводили на 16 больных гименолепидозом, из которых 10 (первая группа) в возрасте от 6 до 11 лет (6 мальчиков и 4 девочек) и 6 (вторая группа) в возрасте от 25 до 36 лет (4 мужчины и 2 женщины).

Результаты и обсуждение. Введение животным контрольных подгрупп испытанных препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту «момента хвоста» клеток костного мозга и апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля, за исключением введения отдельно фенасала. Фенасал обладал генотоксическим воздействием и повышал «момент хвоста» в 3,66 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Лечение гименолепидоза на личиночной или имагинальной стадиях развития *H. nana* празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (А, С, Е и β-каротин) является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, а также обеспечивает полную

дегельминтизацию животных. Наиболее эффективна при лечении гименолепидоза у детей 6–11 лет сочетанная терапия празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела и комплексом витаминов антиоксидантного характера с селеном, который назначают совместно с ибупрофеном еще в течение 2 сут. Взрослым празиквантел вводят в той же дозировке с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера с селеном по той же схеме.

Ключевые слова: белые мыши, человек, гименолепидоз, повреждения генома, генотоксический и цитотоксический эффекты, комбинированное лечение.

Введение

При изучении патогенеза гименолепидоза с применением методов ДНК-комет, учета микроядер, активности сперматогенеза установлено, что инвазия карликовыми цепнями сопровождается генотоксическими и цитотоксическими эффектами в соматических и генеративных клетках хозяина [1]. Повреждения генома хозяина обуславливают необходимость разработки новых подходов к лечению гименолепидоза, опирающихся на применении не только специфической, но и патогенетической с антиоксидантной терапией.

В «Протоколах (стандартах) обследования и лечения пациентов инфекционными и паразитарными заболеваниями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (взрослое население)», изданных Министерством Здравоохранения Республики Беларусь, не указаны препараты, рекомендуемые для лечения, их дозировки, схемы лечения пациентов при гименолепидозе. В графе «Лечение необходимое, средняя длительность» указано только «Лечение в специализированном стационаре».

Материалы и методы

Материалом для исследований служили 175 мышей-самцов линии СВА 4–5-месячного возраста массой тела 18–20 г. Клиническое обоснование комбинированной терапии гименолепидоза проводили на базе Витебской областной инфекционной больницы.

Проведены две серии исследований: первая – на подопытных животных и вторая – с привлечением больных гименолепидозом и доноров крови.

В первой серии исследований выясняли влияние терапии гименолепидоза празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, индометацином, ибупрофеном и комплексом витаминов (С, Е, β-каротин) с селеном и их сочетаниями на изменения показателей щелочного геля-электрофореза отдельных клеток по методу N. P. Singh et al. [4] в модификации B. Hellman et al. [3] и А. Д. Дырнева [2], а также интенсивность инвазии на имагинальной стадии развития *Hymenolepis nana*. В качестве показателя генотоксического воздействия факторов среды при проведении метода ДНК-комет использовали «момент хвоста», вычисленный из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте». Для оценки цитотоксического воздействия в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, изображения которых характеризуют минимальные размеры ядра и большой хвост, разбросанный во все стороны.

При лечении экспериментального гименолепидоза использовали празиквантел в таблетках по 600 мг, фенасал (96%-ная субстанция), альбендазол в таблетках по 400 мг, индометацин в таблетках по 25 мг, ибупрофен (2%-ная суспензия), витаминный антиоксидантный комплекс «АОК-Se» фирмы «Малкут» (Беларусь) (в одной таблетке 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена), витаминный антиоксидантный комплекс «Антиоксикапс с селеном» УП «Минскинтеркапс» (Беларусь) (в одной таблетке 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β-каротина и 30 мкг селена).

При сочетанной терапии использовали празиквантел однократно в дозе 25 мг/кг, фенасал однократно в дозе 29 мг/кг, альбендазол однократно в дозе 15 мг/кг, индометацин трёхкратно в дозе 2,14 мг/кг, ибупрофен трёхкратно в дозе 30 мг/кг, витамины трёхкратно в дозах β-6 мг/кг каротина, 80 мг/кг токоферола ацетата, 200 мг/кг аскорбиновой кислоты, 20

мкг/кг селена. Все препараты разводили 2%-ным раствором крахмального геля и вводили животным внутривентрально.

Подопытных мышей разделили на две группы. Первая группа из 75 мышей была контролем на введение препаратов. Она состояла из пятнадцати подгрупп по 5 животных в каждой. Первая подгруппа служила интактным контролем и получала однократно внутривентрально по 0,2 мл 2%-ного крахмального геля. Мышам второй, третьей и четвертой подгрупп однократно вводили празиквантел, фенасал или альбендазол. Пятая, шестая и седьмая подгруппы получали трехкратно индометацин, ибупрофен или комплекс витаминов. Восьмой и девятой подгруппам животных вводили трехкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. 10 и 11-я подгруппы получали однократно празиквантел и трехкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животным 12 и 13-й подгрупп вводили однократно фенасал, трехкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. 14 и 15-я подгруппы получали однократно альбендазол и трехкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животных умерщвляли на 4-е сутки от начала введения препаратов.

Вторая группа включала 100 мышей, заражённых инвазионными яйцами *H. nana* в дозе 20 яиц/г и пролеченных на имагинальной стадии инвазии с 11 по 13-е сутки заражения. Инвазированных животных разделили на десять подгрупп по 5 мышей в каждой: интактный контроль, чистая инвазия, лечение инвазии празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, празиквантелом с индометацином, празиквантелом с ибупрофеном, празиквантелом с комплексом витаминов, фенасалом с индометацином, фенасалом с ибупрофеном, фенасалом с комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином, альбендазолом с ибупрофеном, альбендазолом с комплексом витаминов, празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов, празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов, фенасалом с индометацином и комплексом витаминов, фенасалом с ибупрофеном и комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов, альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов.

Вторая серия исследований была посвящена разработке способа терапии гименолепидоза человека празиквантелом с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β -каротин с селеном.

Клинические испытания проводили на 16 больных гименолепидозом, из которых 10 (первая группа) в возрасте от 6 до 11 лет (6 мальчиков и 4 девочек) и 6 (вторая группа) в возрасте от 25 до 36 лет (4 мужчины и 2 женщины). Для оценки эффективности лечения учитывался регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства) и исчезновение яиц *H. nana* в фекалиях.

Определяли уровни однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов и апоптотических клеток лимфоцитов периферической крови больных до лечения и через 3 сут после лечения. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовали данные лимфоцитов 10 доноров крови.

Первую группу разделили на две подгруппы по 5 человек. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 ч (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно в дозе 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 ч) с ибупрофеном в дозе 20 мг/кг (в три приема для возрастной группы 3–7 лет) или 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8–11 лет в течение 3 сут и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3–7, 8–12). «АОК-Se» назначали совместно с ибупрофеном в течение 3 сут.

Вторую группу в возрасте от 25 до 36 лет разделяли на две подгруппы по 3 человека. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 ч (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 ч (курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день) и витаминным антиоксидантным комплексом

«Антиоксикапс с селеном» (1 капсула в день). «Антиоксикапс с селеном» назначали совместно с индометацином в течение 3 сут.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту «момента хвоста» клеток костного мозга и апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля, за исключением введения отдельно фенасала. Фенасал обладал генотоксическим воздействием и повышал «момент хвоста» в 3,66 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Применение комбинированной терапии при гименолепидозе средней тяжести показало, что однократное применение празиквантела, фенасала или альбендазола на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном клеток хозяина от генотоксического и цитотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов *H. nana*. Это подтверждалось сохранением высоких уровней «момента хвоста» клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных. Наименее эффективным оказалось применение альбендазола, который достоверно не снижал число паразитов в кишечнике инвазированных животных по сравнению с данными чистой инвазии и при его применении не снижалось число апоптотических клеток до уровня интактного контроля.

Комбинированная терапия празиквантелом, фенасалом или альбендазолом с индометацином, ибупрофеном или комплексом витаминов с селеном значительно снижала генотоксические и цитотоксические воздействия инвазии *H. nana*, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины «момента хвоста» клеток костного мозга и процент апоптотических клеток превышали показатели интактного контроля. При комбинированной терапии фенасалом или альбендазолом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с селеном процент апоптотических клеток достигал уровня негативного контроля, но «момент хвоста» клеток костного мозга был выше показателя интактных животных. В кишечнике этих животных сохранялось незначительное число паразитов. Назначение празиквантела с индометацином или ибупрофеном в комбинации с комплексом витаминов с селеном на имагинальной стадии развития паразитов оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение других комбинаций препаратов. Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с селеном приводила к более интенсивному снижению «момента хвоста», процента апоптотических клеток до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено максимальное снижение числа паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными не лечеными животными. Этот эффект был обусловлен более сильным антигельминтным действием празиквантела по сравнению с фенасалом и альбендазолом.

Лечение гименолепидоза человека празиквантелом (билтрицид) с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β-каротин с селеном, проводили по схеме в зависимости от возраста пациента и переносимости препаратов (табл. 1).

После лечения детей только празиквантелом у двух из пяти на 10–12-е сутки сохранялись жалобы на боли в животе, а также обнаруживали яйца гименолеписов в фекалиях. «Момент хвоста» лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,94 раза, чем до лечения, однако в 7,75 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не превышал этот показатель до лечения, а также показатель контрольной группы.

Таблица 1. Схема лечения больных при гименолепидозе

Возрастная группа	Препарат	Доза препарата	Время приема	Длительность курса
3–7 лет	Празиквантел в таблетках по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 ч в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в 2% суспензии или в таблетках по 200 мг	20 мг/кг в 3 приема в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Витамины С – 50 мг, Е – 12,5 мг, β-каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрь после еды	3 дня
	Фестал	1 таблетка два раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Аллохол	1 таблетка 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
8–14 лет	Празиквантел в таблетках по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 ч в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в таблетках по 200 мг	1/2 таблетки 4 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Витамины С – 50 мг, Е – 12,5 мг, β-каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрь после еды	3 дня
	Фестал	1 таблетка 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Аллохол	2 таблетки 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
Старше 15 лет	Празиквантел в таблетках по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 ч в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Индометацин в таблетках по 25 мг	25 мг 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Витамины С – 100 мг, Е – 25 мг, β-каротин – 3 мг, Se – 10 мкг	Внутрь после еды	3 дня
	Фестал	2 таблетки 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Аллохол	2 таблетки 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня

У детей, пролеченных празиквантелом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов-антиоксидантов, на 10–12-е сутки яйца гельминтов в фекалиях не обнаруживали. Самочувствие детей было хорошее, жалоб не было. При комбинированной терапии гименолепидоза у детей отмечали снижение «момента хвоста» лимфоцитов периферической крови в 4,89 раза по сравнению с данными до лечения и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от контрольного показателя и данных, полученных до лечения.

При лечении гименолепидоза у взрослых пациентов, которые получали только празиквантел, положительный результат наблюдали в двух из трех случаев. У них «момент хвоста» лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,65 раза, чем до лечения, однако в 3,58 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

У пациентов, получавших празиквантел, индометацин и комплекс витаминов-антиоксидантов, происходила полная дегельминтизация и нормализация цитогенетических повреждений. Отмечали снижение «момента хвоста» лимфоцитов периферической крови в 5,07 раза по сравнению с данными до лечения и этот показатель не превышал контрольное значение. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

Таким образом, лечение гименолепидоза у детей празиквантелом, ибупрофеном с витаминным антиоксидантным комплексом и у взрослых пациентов – празиквантелом с индометацином и витаминами С, Е, β -каротином является оптимальным. На основании проведенных исследований нами разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Инструкция «Способ лечения гименолепидоза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию» и протокол обследования и лечения больных гименолепидозом (Рег. № 011-0307).

Предложенные инструкции на способ лечения гименолепидоза используются в 27 медицинских учреждениях районного и областного уровней Витебской, Гродненской, Брестской, Гомельской, Могилевской и Минской областей. Пролечено 219 пациентов при гименолепидозе, эффективность лечения составила около 100 %. Предлагаемый способ лечения позволяет повысить клиническую эффективность терапии пациентов с гименолепидозом до 100 %, добиться полной элиминации симптомов заболевания, избежать побочных осложнений, защитить наследственный аппарат соматических клеток пациента от генотоксического и цитотоксического воздействия метаболитов *H. nana*.

Заключение

Терапия гименолепидоза на имагинальной стадии развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с селеном является эффективным способом защиты генома соматических клеток хозяина. Этот способ снижает генотоксические и цитотоксические эффекты гименолепидозной инвазии в клетках костного мозга у зараженных мышей до показателей интактного контроля, а также обеспечивает их полную дегельминтизацию.

Эффективным способом лечения гименолепидоза у детей (6-11 лет) является сочетанная терапия празиквантелом однократно в дозе 25 мг/кг с ибупрофеном в дозе 20 мг/кг и комплексом витаминов антиоксидантного характера. Комплекс витаминов антиоксидантного характера назначают совместно с ибупрофеном еще в течение 2 сут. Взрослым празиквантел вводят в той же дозе с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера по той же схеме.

Литература

1. Бекиш В. Я., Бекиш Я. Л. Состояние генома хозяина при гельминтозах. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2004.
2. Дырнев А. Д. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений. Методические рекомендации. Утв. РАМН и РАСХН. – М., 2006. – 27 с.
3. Hellman B., Vaghef H., Friis L., Edling C. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P.185–192.
4. Singh N., McCoy M., Tice R., Schneider E. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P.184–191.

References

1. Bekish V. J., Bekish J. L. *Sostoyanie genoma chozaina pri gelmintozah* [Genomic status of the host at helminthosis]. – Vitebsk: Izd-vo VGMU, 2004.

2. Dyrnev A. D. *Primenenie metoda schelochnogo gel-elektrophoresa izolirovanyh kletok dla otsenki genotoksitseskikh svoystv prirodnih i sinteticheskikh soedinenij* [Application of the alkaline single cell gel electrophoresis (SCGE) assay for estimation of genotoxic properties of natural and synthetic compounds]. Metod. rekomendacii. RAMN i RASCHN. – Moscow, 2006. – 27 p.

3. Hellman B., Vaghef H., Friis L., Edling C. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1997, vol. 69, pp.185–192.

4. Singh N., McCoy M., Tice R., Schneider E. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell Research*, 1988, vol. 175, pp.184–191.

Russian Journal of Parasitology

DOI:

Article history:

Received 03.12.2014

Accepted 24.03.2015

DNA damage and host cell apoptosis at the concomitant drug therapy for dwarf tapeworm infection

Bekish V. Ya. , Zorina V. V.

Vitebsk State Medical University, Belarus

210023, Belarus, Vitebsk, 27 Frunze prsp., e-mail: bekishvl@tut.by

Abstract

The treatment of experimental hymenolepiasis in larval and imaginal stages of parasite development with praziquantel in combination with indomethacin or ibuprofen and a complex of antioxidant vitamins C, E, β -Carotene is an effective way of protection of the host genome of somatic and generative cells and the full dehelminthization of the host. The most effective way of treatment of hymenolepidosis in 6–11 year-old children is the concomitant therapy with praziquantel applied at a single dose of 25 mg/kg of body weight plus ibuprofen at a rate of 20 mg/kg of body weight, and a complex of antioxidant vitamins C, E, β -Carotene with selenium (2 additional days).

Praziquantel is administered to adults at the same dose in combination with indomethacin and a complex of antioxidant vitamins C, E, β -Carotene with selenium according to the same regimen.

Materials and methods

175 male mice CBA at 4–5 month of age and of a weight 18–20 g served as a material for experimental study. The clinical reasoning of a concomitant therapy for hymenolepidosis has been performed at Vitebsk Regional Clinical Hospital of Infectious diseases. Two series of experiments were conducted: the 1st – on laboratory animals, the 2nd – with the involvement of patients with hymenolepidosis and blood donors.

In the first series the impact of hymenolepidosis therapy with praziquantel, phenasal, albendazole, indomethacin, ibuprofen and a complex of antioxidant vitamins C, E, β -Carotene with selenium and their combinations on the results of alkaline single cell gel electrophoresis (SCGE) by N. P. Singh et al. with modification of B. Hellman et al. as well as the intensity of dwarf tapeworm infection (in imaginal stages) were studied.

As a common internationally agreed standard for the estimation of genotoxic effect of environmental factors by the DNA-comet assay we used the «tail moment» which was measured by multiplying the percentage of DNA (fluorescence) in the tail by the length of tail.

To estimate the cytotoxic effect, 100 cells were randomly taken for analysis and the percentage of apoptosis with a small sized nucleus and a large tail dispersed in all directions was determined.

The experiments were conducted on 175 mice divided into two groups. The first group contained 75 mice and was a control group.

The second series was devoted to development of the treatment model for hymenolepidosis in humans using praziquantel with indomethacin or ibuprofen and a complex of antioxidant vitamins C, E, β -Carotene with selenium.

The clinical experiments were conducted on 16 patients with hymenolepidosis, 10 of which (first group) were at the age of 6 to 11 years (6 boys and 4 girls) and 6 patients (second group) – at the age of 25 to 36 years (4 men and 2 women).

Results and discussion

The effect of concomitant therapy (praziquantel, phenasal, albendazole), antioxidant therapy (vitamins C, E, β -Carotene with selenium) on the genome of a host as well as the intensity of hymenolepidosis infection in mice infested by the eggs of dwarf tapeworms in imaginal stages at a dose of 20 eggs/g body weight (from 11 to 13 days) were studied.

The administration of all drugs and their combinations to the animals of control groups did not lead to a significant increase in tail moment of bone marrow cells and apoptotic cells in comparison with the data of intact control except the administration of phenasal.

Keywords: white mice, human, hymenolepidosis, genome damage, genotoxic and cytotoxic effects.