

УДК 616.995.122:615.284

doi: 10.31016/1998-8435-2021-15-3-83-92

Оригинальная статья

Эффекты одно- и семикратного введения комплекса альбендазола с динатриевой солью глицирризиновой кислоты хомячкам, инвазированным *Opisthorchis felineus*

Дамира Фуатовна Августинович^{1,2}, Мария Николаевна Львова¹,
Михаил Александрович Цыганов^{1,3}, Денис Васильевич Пономарев¹,
Вячеслав Алексеевич Мордвинов¹, Вероника Ивановна Евсеенко²,
Александр Валерьевич Душкин²

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
630090, Новосибирск, пр-т акад. Лаврентьева, 10, e-mail: avgust@bionet.nsc.ru

²Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск
630128, Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18

³Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Поступила в редакцию: 02.03.2021; принята в печать: 15.07.2021

Аннотация

Цель исследований – оценить действие альбендазола в составе супрамолекулярного комплекса с динатриевой солью глицирризиновой кислоты, полученного методом твердофазной механической обработки.

Материалы и методы. Оценку антигельминтного действия комплекса и его влияния на организм хозяина проводили на хомячках, инвазированных *Opisthorchis felineus*, при одно- и семикратном введении через 45 сут после заражения. Через 21 сутки после этого подсчитывали число гельминтов в печени; проводили морфометрический анализ печени и селезенки, а также биохимическое определение активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови животных.

Результаты и обсуждение. Число *O. felineus* существенно снижалось после семикратного, но не однократного, введения альбендазола (АБЗ) и комплекса АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$ (1 : 10). Вводимые вещества не оказывали влияния на прирост массы тела животных и суточное потребление гранул. При этом только в составе комплекса АБЗ нормализовал массу печени и селезенки у инвазированных *O. felineus* хомячков и снижал активность фермента аланинаминотрансферазы. Следовательно, более длительное введение АБЗ в составе комплекса с динатрием глицирризинатом оказывает не только выраженный антигельминтный эффект, но и в большей степени, чем чистое вещество, улучшает некоторые физиологические показатели хомячков.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*; альбендазол; динатрия глицирризинат; сирийские хомячки; печень; селезенка; биохимия крови

Благодарности: работа поддержана бюджетным проектом ФИЦ ИЦИГ СО РАН (№ 0259-2021-0014) и выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект FWUS-2021-0008).

Прозрачность финансовой деятельности: в представленных материалах или методах никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности.

Конфликт интересов отсутствует



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Для цитирования: Августинович Д. Ф., Львова М. Н., Цыганов М. А., Пономарев Д. В., Мордвинов В. А., Евсеенко В. И., Душкин А. В. Эффекты одно- и семикратного введения комплекса альбендазола с динатриевой солью глицирризиновой кислоты хомячкам, инвазированным *Opisthorchis felineus* // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 3. С. 83–92.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-3-83-92>

© Августинович Д. Ф., Львова М. Н., Цыганов М. А., Пономарев Д. В., Мордвинов В. А., Евсеенко В. И., Душкин А. В., 2021

Original article

Effects of single and 7-fold administration of a complex of albendazole with disodium salt of glycyrrhizic acid to hamsters infected with *Opisthorchis felineus*

Damira F. Avgustinovich^{1,2}, Maria N. Lvova¹, Mikhail A. Tsyganov^{1,3},
Denis V. Ponomarev¹, Viatcheslav A. Mordvinov¹, Veronica I. Evseenko²,
Alexander V. Dushkin²

¹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Akad. Lavrentieva st., Novosibirsk, 630090, e-mail: avgust@bionet.nsc.ru

²Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
18, Kutateladze st., Novosibirsk, 630128

³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
2, Pirogova st., Novosibirsk, 630090

Received on: 02.03.2021; accepted for printing on: 15.07.2021

Abstract

The purpose of the research is to evaluate the effect of albendazole as part of the supramolecular complex with disodium salt of glycyrrhizic acid obtained by solid-phase mechanical treatment.

Materials and methods. The anthelmintic activity of the complex and its effect on the host organism was assessed on hamsters infected with *Opisthorchis felineus* by single and 7-fold administration at 45 days after infection. After 21 days, we counted the number of helminthes in the liver, and conducted a morphometric analysis of the liver and spleen, and detected biochemically the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the animals' blood serum.

Results and discussion. The number of *O. felineus* significantly decreased after 7-fold, but not a single, administration of albendazole (ABZ) and ABZ-Na₂GA complex (1 : 10). The administrated substances had no effect on the weight gain of the animals and the daily consumption of the pellets. At the same time, ABZ only as part of the complex normalized the weight of the liver and spleen in hamsters infected with *O. felineus* and reduced the alanine aminotransferase activity. Consequently, a longer administration of ABZ as part of the complex with disodium glycyrrhizinate has not only a pronounced anthelmintic effect, but also improves some of the physiological parameters of hamsters to a greater extent than a pure substance.

Keywords: *Opisthorchis felineus*, albendazole, disodium glycyrrhizinate, golden hamsters, liver, spleen, biochemistry of blood

Acknowledgments: this work was supported by the budget project of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch RAS (No. 0259-2021-0014) and carried out in within the framework of the state assignment of the Institute of Chemical Technologies SB RAS (project FWUS-2021-0008).

Financial Disclosure: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests

For citation: Avgustinovich D. F., Lvova M. N., Tsyganov M. A., Ponomarev D. V., Mordvinov V. A., Evseenko V. I., Dushkin A. V. Effects of single and 7-fold administration of a complex of albendazole with disodium salt of glycyrrhizic acid to hamsters infected with *Opisthorchis felineus*. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2021; 15 (3): 83–92. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-3-83-92>

© Avgustinovich D. F., Lvova M. N., Tsyganov M. A., Ponomarev D. V., Mordvinov V. A., Evseenko V. I., Dushkin A. V., 2021

Введение

Описторхоз – серьезное паразитарное заболевание человека и рыбоядных млекопитающих, вызываемое представителями семейства Opisthorchiidae – *Opisthorchis viverrini* и *O. felineus*, последний из которых распространен на территории Российской Федерации с максимальной зараженностью населения в Обь-Иртышском регионе [3, 13].

Описторхоз характеризуется длительным течением (более 10–20 лет) [5], с сезонными обострениями, приводящими не только к серьезным заболеваниям печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, но и других органов и систем организма [2, 11]. Считается, что единственным препаратом, обеспечивающим эффективную химиотерапию при описторхозе, является празиквантел (билтрицид). Вторым препаратом в Европе в качестве эффективного антигельминтика используют альбендазол (АБЗ), который назначают больным в дозе 400 мг/кг в течение 3–7 сут [15]. Необходимость применения АБЗ в качестве альтернативы празиквантелу при лечении описторхоза (*O. felineus*), особенно у людей с серьезными осложнениями, упоминается и в рекомендациях отечественных врачей [5, 10]. Оба препарата обладают широким спектром антигельминтного действия [7], поэтому их используют для лечения не только описторхоза, особенно у домашних животных [14].

Однако, оба препарата характеризуются низкой биодоступностью, плохой растворимостью в воде и вызывают серьезные побочные последствия у человека, обусловленные токсическим действием на ткани [9]. Обнаружено, что АБЗ даже при однократном введении может усиливать окислительный стресс и обуславливать еще большее увеличение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у

мышей при некоторых видах нематодозов [6].

В связи с этим, возникает задача повышения биодоступности антигельминтиков путем создания водорастворимых лекарственных форм одновременно со снижением дозы и, соответственно, токсичности действующего вещества. Была разработана технология твердофазной механической обработки лечебных субстанций с полисахаридами [12, 19] и с динатриевой солью глицирризиновой кислоты [23] для получения супрамолекулярных комплексов, позволяющая снизить дозу действующего вещества одновременно с повышением растворимости, увеличением биодоступности и более пролонгированным действием.

Ранее нами было показано, что комплекс празиквантела с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (в соотношении 1 : 10) хорошо зарекомендовал себя как эффективный антигельминтик, не смотря на то, что содержание основного действующего вещества в нем было снижено в 11 раз [16]. При этом комплекс не оказывал негативного влияния на физиологическое состояние хозяина паразита, а по некоторым показателям его положительное влияние было даже более выраженным, чем у празиквантела.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка антигельминтного действия АБЗ и его комплекса с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$, 1 : 10) после одно- и семикратного введения хомячкам, инвазированным *O. felineus*, а также изучение влияния этих веществ на некоторые морфометрические и биохимические показатели организма хозяина.

Материалы и методы

В работе были использованы половозрелые самцы сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*), полученные в ЦКП «Центр генети-

ческих ресурсов лабораторных животных» Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН. Этих животных чаще всего используют для моделирования описторхоза в связи с их хорошей чувствительностью к заражению описторхами [21, 24] по сравнению с другими представителями млекопитающих [17]. Животных содержали при световом режиме 12 : 12 ч (свет : темнота), температуре воздуха 23–24 °С, достаточном количестве гранулированного корма и воды. Хомячков рассаживали по одному в клетки размером 36 × 23 × 12 см, в которые помещали деревянные брусочки лиственных пород, необходимые для стачивания зубов у животных. Все процедуры были проведены согласно директивам Совета Европейских Сообществ от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЕС) и решению Биоэтической комиссии ФИЦ ИЦиГ СОРАН (протокол № 39 от 27.09.2017).

Были использованы альбендазол (АБЗ) фармакопейного качества (Shaanxi Hanjiang Pharmaceutical Ltd., Китай) и динатриевая соль глицирризиновой кислоты (Na₂ГК) (Shaanxi Sciphar Biotechnology Co. Ltd., Китай). Известно, что глицирризиновая кислота и ее соли обладают гепатопротекторной активностью [20]. Твердую дисперсию АБЗ с Na₂ГК в массовом соотношении 1 : 10 получали механохимически в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН по ранее описанному методу [22]. Физико-химические исследования показали, что при растворении в воде Na₂ГК образует супрамолекулярные структуры – мицеллы, в которые инкорпорируются/комплексуются липофильные молекулы лекарств. За счет такого межмолекулярного взаимодействия достигалось увеличение фазовой растворимости комплексов в воде в несколько раз по сравнению с растворимостью исходных субстанций [22].

Сравнивали хомячков 6 групп: КОН – контрольные интактные самцы (n = 8); OF – инвазированные *O. felineus* без введения веществ (n = 8); АБЗ (× 1) и АБЗ (× 7) – инвазированные *O. felineus* животные с одно- и семикратным введением АБЗ (45,45 мг/кг) (n = 6 в каждой группе); АБЗ-Na₂ГК (×1) и АБЗ-Na₂ГК (×7) – инвазированные *O. felineus* с одно- и семикратным введением комплекса (500 мг/кг) (n = 6 и n = 5 соответственно). Доза АБЗ в составе комплекса была 45,45 мг/кг. Введение веществ осуществляли через 45 сут после заражения

животных метацеркариями *O. felineus* (100 личинок на животное), полученных из яиц, выловленных в р. Обь Новосибирской области. При семикратном введении вещество вводили раз в сутки в течение недели. Через 20 сут после последнего введения определяли суточное потребление пищи и воды, которые пересчитывали на 1 г массы тела животного. Спустя сутки хомячков умерщвляли декапитацией, брали кровь для дальнейшего определения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке. Печень и селезенку извлекали, взвешивали и пересчитывали на 1 г массы тела. В печени подсчитывали число гельминтов *O. felineus*.

Результаты статистически обрабатывали однофакторным дисперсионным и корреляционным анализами в программе «Статистика 6.0». Данные приведены как среднее ±SEM. Значения считали статистически значимыми при P ≤ 0.05.

Результаты и обсуждение

Печень, извлеченная из организма инвазированных *O. felineus* хомячков, отличалась от печени интактных животных (рис. 1). Если у контрольных животных поверхность печени была гладкой, блестящей и однородной по цвету, то у зараженных животных всех групп, в том числе и с введением веществ, визуализировались увеличенные желчные протоки с беловатыми плотными стенками, часто заполненные черным содержимым, также прослеживалась бугристость печени и неоднородность её по цвету. Следовательно, уже на этом сроке заражения животных (2 мес.) можно наблюдать существенные макроскопические изменения, которые мы обнаруживали ранее на более поздних сроках заражения (6 мес.) [1], причем исследуемые вещества при обоих режимах введения не улучшали состояние печени.

Было установлено, что семикратное введение АБЗ и АБЗ-Na₂ГК оказывало выраженный антигельминтный эффект, снижая на 98 и 95% соответственно уровень заражения у животных (рис. 2А). Однократное введение АБЗ было неэффективно, но эта же доза лекарства в составе комплекса с динатриевой солью глицирризиновой кислоты способствовала заметному (на 23%) снижению числа гельминтов в печени, хотя и в меньшей степени, чем при

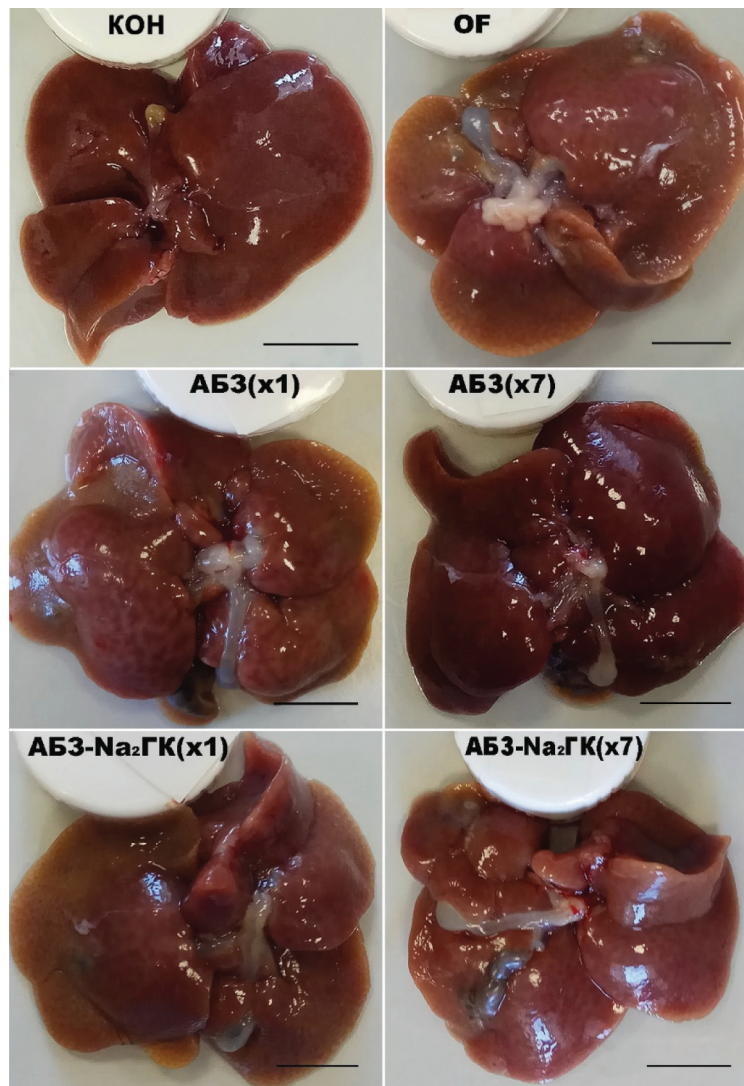


Рис. 1. Макропрепараты печени, извлеченные из контрольных (КОН), инвазированных *O. felineus*, хомячков без введения веществ (OF) и с одно- и семикратным введением АБЗ или АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$. Шкала 1 см

[Fig. 1. Liver macropreparations extracted from control (CON), *O. felineus* infective hamsters without the introduction of substances (OF) and with one- and seven-fold administration of ABZ or ABZ- $\text{Na}_2\text{ГК}$. Scale 1 cm]

семикратном введении. По-видимому, однократное введение АБЗ не «сработало», потому что доза была ниже терапевтической почти в 8 раз (45,45 мг/кг против 400 мг/кг), причем используемой в клинике трехкратно [5]. В этой связи, следует подчеркнуть, что эта же доза в составе комплекса оказывала антигельминтное действие. Полагаем, что это связано с более пролонгированным действием лекарства, как это было показано для супрамолекулярного комплекса АБЗ с другим природным носителем – арабиногалактаном [18]. Вводимые вещества не оказывали влияния на прирост

массы тела и суточное потребление гранул (рис. 2Б, В). Самая большая относительная масса печени была у зараженных хомячков из группы OF (рис. 2Г). У животных с однократным введением АБЗ и АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$ этот показатель несколько снижался. Семикратное введение АБЗ способствовало еще большему снижению массы печени. А семикратное введение АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$ нормализовало этот показатель до уровня интактных животных.

Аналогичная картина прослеживалась и при определении относительной массы селезенки: максимальное увеличение у живот-

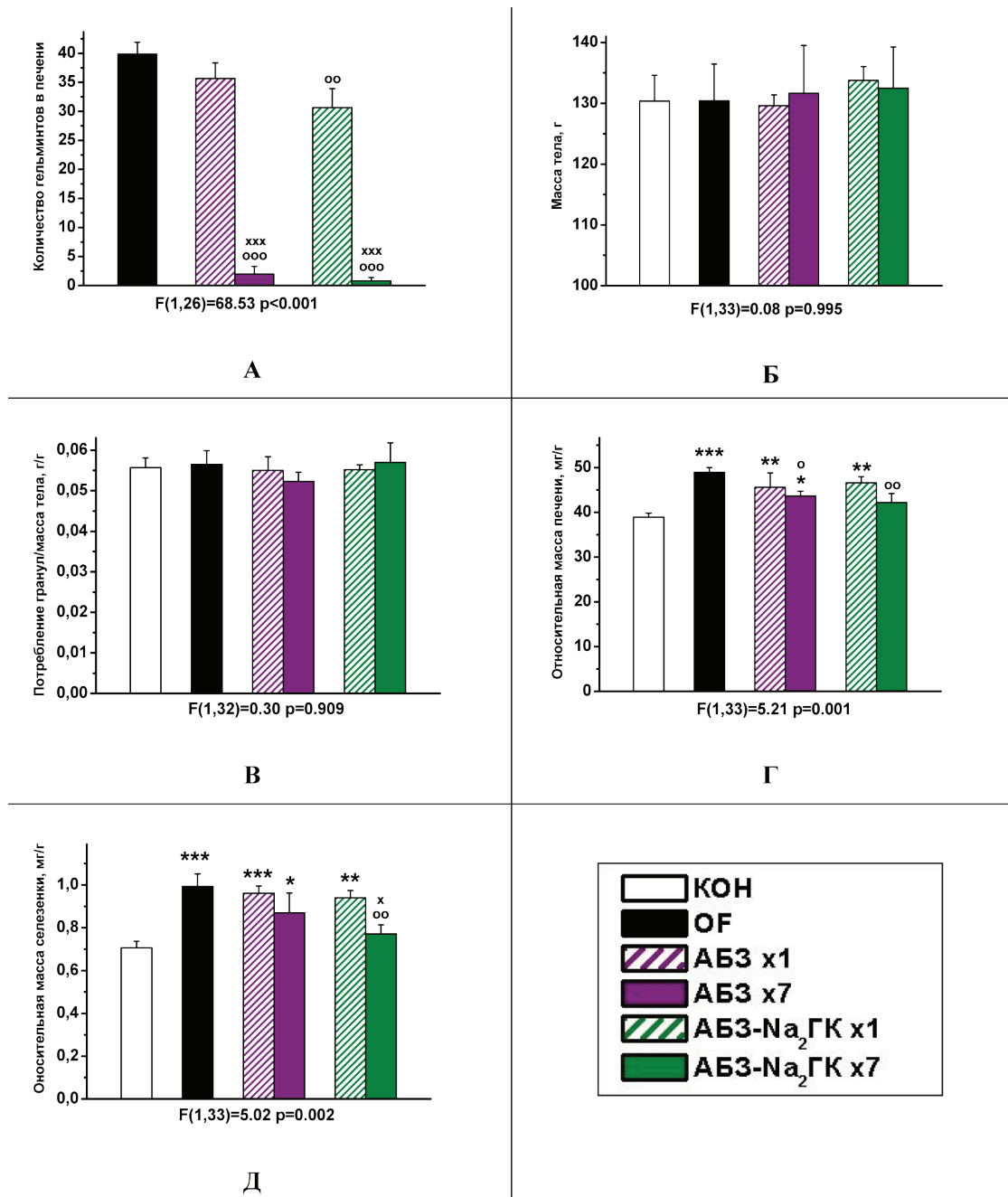


Рис. 2. Число гельминтов (А), масса тела (Б), суточное потребление гранул (В), относительная масса печени (Г) и селезенки (Д) у хомячков сравняемых групп.
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ – по сравнению с КОН;
 ° $P < 0.05$; °° $P < 0.01$; °°° $P < 0.001$ – по сравнению с OF;
 * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ – по сравнению с однократным введением данного вещества

[Fig. 2. The number of helminths (A), body weight (B), daily consumption of pellets (C), the relative weight of the liver (D) and spleen (D) in hamsters of the compared groups.
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ – compared with CON;
 ° $P < 0.05$; °° $P < 0.01$; °°° $P < 0.001$ – compared to OF;
 * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ – compared with a single administration of this substance]

ных из группы OF и положительное влияние, способствующее нормализации показателя, после семикратного введения веществ, в большей степени комплекса, который снижал

относительную массу селезенки до уровня интактных животных (рис. 2Д). Следовательно, более длительное введение AB3 в составе комплекса оказывает не только выраженный

антигельминтный эффект, но и в большей степени, чем чистое вещество, улучшает некоторые физиологические показатели.

Биохимический анализ показал, что АБЗ и комплекс АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$ снижали активность АЛТ только после семикратного введения (рис. 3А). В отличие от АЛТ, активность фермента АСТ повышалась после семикратного введения АБЗ, а также после одно- и, особенно, семикратного введения АБЗ-

$\text{Na}_2\text{ГК}$. Учитывая, что в клетке фермент АСТ локализован преимущественно в митохондриях [8], повышение его в сыворотке крови на фоне снижения АЛТ может отражать нарушения деятельности этих клеточных органелл. В этой связи, более длительное присутствие АБЗ в организме, обусловленное комплексобразованием с мицеллярным носителем, можно расценивать как нежелательный побочный эффект.

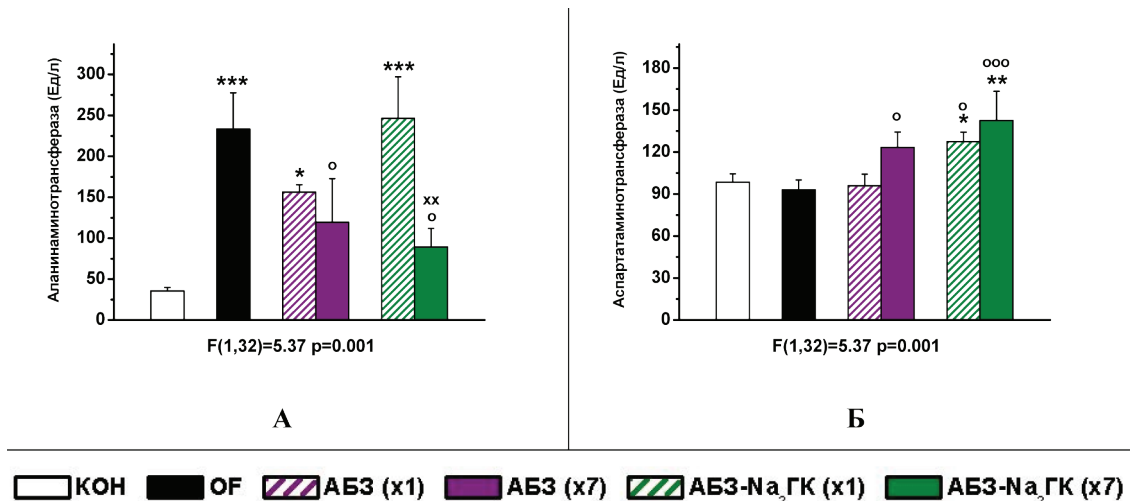


Рис. 3. Активность ферментов аланинаминотрасферазы (А) и аспаратаминотрансферазы (Б) в сыворотке крови хомячков сравниваемых групп.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – по сравнению с КОН;
 $^{\circ} P < 0,05$; $^{\circ\circ} P < 0,001$ – по сравнению с OF;

$^{\circ\circ} P < 0,01$ – по сравнению с однократным введением данного вещества

[Fig. 2. The activity of the enzymes alanine aminotransferase (A) and aspartate aminotransferase (B) in the blood serum of hamsters of the compared groups.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ – compared with CON;
 $^{\circ} P < 0.05$; $^{\circ\circ} P < 0.001$ – compared to OF;

$^{\circ\circ} P < 0.01$ – compared with a single administration of this substance]

Аналогичное повышение активности АСТ наблюдали другие исследователи после введения АБЗ мышам, зараженным *Syphacia obvelata* и *Trichocephalus muris*, что связывают с гепатотоксическим действием АБЗ [6]. Поскольку число гельминтов существенно коррелировало с активностью АЛТ, ключевого маркера патологии печени ($r = 0,56$; $P < 0.001$), но не с активностью АСТ ($r = -0,30$; $P > 0.05$), можно полагать, что АСТ в меньшей степени, чем АЛТ, отражает развитие описторхозной патологии у животных. Аналогичное было установлено нами ранее при экспериментальном описторхозе у мышей: статистически значимая положительная корреляция между чис-

лом гельминтов в печени и активностью АЛТ, но не АСТ [4].

Заключение

Семикратное введение АБЗ и комплекса АБЗ- $\text{Na}_2\text{ГК}$ (1 : 10) оказывает выраженный антигельминтный эффект по сравнению с однократным. Но при одинаковом противописторхозном действии, только в составе комплекса с динатриевой солью глицирризиновой кислоты АБЗ оказывает положительное влияние на состояние хозяина паразита: нормализуется масса печени и селезенки у инвазированных *O. felineus* хомячков и снижается активность фермента АЛТ. Однако,

необходимо учитывать, что длительное присутствие АБЗ в организме млекопитающих может оказывать побочное действие на уровне клетки, которое проявляется повышением активности фермента АСТ.

Список источников

1. Августиневич Д. Ф., Вишневская Г. Б., Пирожкова Д. С., Цыганов М. А., Вавилин В. А., Пахарукова М. Ю., Шилов А. Г., Дударев В. Г., Мордвинов В. А. Влияние N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамида на половозрелых и ювенильных особей *O. felinus* в условиях *in vitro* и *in vivo* // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37, № 3. С. 17-26.
2. Ахмедов В. А., Критевич М. А. Хронический описторхоз как полиорганная патология // Вестник НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2009. Т. 7, № 1. С. 118-121.
3. Бибик О. И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 4. С. 38-49. DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49.
4. Вишневская Г. Б., Катохин А. В., Напримеров В. А., Завьялов Е. Л., Августиневич Д. Ф. Моделирование у мышей C57BL/6J повторной описторхозной инфекции трематодой *O. felinus* (Rivolta, 1884) // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 2. С. 1-11. DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-01.
5. Григорьева И. Н., Мигуськина Е. И., Суворова Т. С., Тов Н. Л. Клинико-эпидемиологические особенности и тактика ведения больных наиболее распространенными гельминтозами // Доктор. Ру. 2014. № 11(99). С. 39-44.
6. Гришина Е. А., Еровиченков А. А. Биохимическое обоснование применения комплексной терапии в острой фазе экспериментальных гельминтозов животных // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 33-39. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-32-39.
7. Джафаров М. Х. Эволюция химиотерапии гельминтозов животных и человека (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2013. № 4. С. 26-44.
8. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 976 с.
9. Начева Л. В., Бибик О. И., Архипов И. А., Воробьева Е. И., Соколов В. М., Гребенищikov В. М. Взаимоотношения в системе «Паразит-хозяин» при действии антигельминтиков как антропогенного фактора // Медицина в Кузбассе. 2004. № 4. С. 22-27.
10. Плотникова Е. Ю., Баранова Е. Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 53-56.
11. Степанова Т. Ф., Бахитановская И. В., Скичко С. И. Показатели тиреоидного статуса у больных острым и суперинвазионным описторхозом // Фундаментальные исследования. 2004. № 6. С. 103-104.
12. Халиков С. С., Архипов И. А., Варламова А. И., Халиков М. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение // Медицинская экология. 2016. Т. 11. № 1. С. 178-192.
13. Юрлова Н. И. Обская болезнь // Наука из первых рук. 2008. № 2 (20). С. 12-21.
14. Ятусевич И. А. Фармакологические основы терапии и профилактики фасциолёза и других трематодозов крупного рогатого скота и овец // Животноводство и ветеринарная медицина. 2013. № 1. С. 49-53.
15. Armignacco O., Caterini L., Marucci G., Ferri F., Bernardini G., Raponi G. N., Ludovisi A., Bossù T., Gomez Morales M. A., Pozio E. Human illnesses caused by *Opisthorchis felinus* flukes, Italy. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14 (12): 1902-1905. DOI: 10.3201/eid1412.080782.
16. Avgustinovich D., Tsyganov M., Vishnivetskaya G., Kovner A., Sorokina I., Orlovskaya I., Toporkova L., Goiman E., Tolstikova T., Dushkin A., Lyakhov N., Mordvinov V. Effects of supramolecular complexation of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on the liver fluke *Opisthorchis felinus*: An *in vitro* and *in vivo* study. Acta Tropica. 2019; 194: 1-12. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.03.017.
17. Boonmars T., Boonjaraspinyo S, Kaewsamut B. Animal models for *Opisthorchis viverrini* infection. Parasitol. Res. 2009; 104 (3): 701-703. DOI: 10.1007/s00436-008-1268-x.
18. Chistyachenko Yu. S., Meteleva E. S., Pakharukova M. Y., Katokhin A. V., Khvostov M. V., Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Khalikov S. S., Polyakov N. E., Arkhipov I. A., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. A Physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and the polysaccharide arabinogalactan from larch wood. Curr. Drug Deliv. 2015; 12 (5): 477-490. DOI: 10.2174/1567201812666150518094739.

19. Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules – mechanochemical synthesis and pharmacological activity. In: Karunaratne D. N. (ed) “The Complex World of Polysaccharides”. IN TECH d.o.o.: Rijeka – Croatia. 2012; Cha. 22. 573-602. DOI: 10.5772/48182.
20. Li J. Y., Cao H. Y., Liu P., Cheng G. H., Sun M. Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. Biomed. Res. Int. 2014; 2014. Article ID 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
21. Lvova M. N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A. V., Mordvinov V. A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke. Parasitol. Int. 2012; 61 (1): 167-172. DOI: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
22. Meteleva E. S., Chistyachenko Y. S., Suntsova L. P., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Selyutina O. Y., Tolstikova T. G., Frolova T. S., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Disodium salt of glycyrrhizic acid – A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2019; 50: 66-77. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.01.014.
23. Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Tsyganov M. A., Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Physicochemical properties and anti-opisthorchosis effect of mechanochemically synthesized solid compositions of praziquantel with glycyrrhizic acid disodium salt. Dokl. Biochem. Biophys. 2018; 481 (1): 228-231. DOI: 10.1134/S1607672918040142.
24. Sripa B., Kaewkes S. Relationship between parasite-specific antibody responses and intensity of *Opisthorchis viverrini* infection in hamsters. Parasite Immunol. 2000; 22 (3): 139-145. DOI: 10.1046/j.1365-3024.2000.00286.x.
- NGU. Ser.: *Biologiya, klinicheskaya meditsina = Vestnik of the NSU. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2009; 7(1): 118-121. (In Russ.)
3. Bibik O. I. Opisthorchosis is an urgent issue of public health (review and analysis of the issue). *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology.* 2020; 14 (4): 38-49. DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49. (In Russ.)
4. Vishnivetskaya G. B., Katokhin A. V., Napriemov V. A., Zavyalov E. L., Avgustinovich D. F. Simulation of recurrent *O. felineus* infection in C57BL/6J mice (Rivolta, 1884). *Laboratornyye zhitovnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory animals for scientific research.* 2019; 2: 1-11. DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-01. (In Russ.)
5. Grigorieva I. N., Miguskina E. I., Suvorova T. S., Tov N. L. Clinical and epidemiological features and tactics of managing patients suffered from the most common helminthoses. *Doktor.Ru = Doktor.Ru.* 2014; 11 (99): 39-44. (In Russ.)
6. Grishina E. A., Erovichenkov A. A. Biochemical rationale for the use of complex therapy in the acute phase of experimental helminthosis of animals. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectiology.* 2017; 9(3): 33-39. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-32-39. (In Russ.)
7. Jafarov M. Kh. Evolution of chemotherapy against helminthoses of animals and humans (review). *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya = Agricultural Biology.* 2013; 4: 26-44. (In Russ.)
8. Kishkun A. A. Clinical laboratory diagnostics: a study guide. Moscow, GEOTAR-Media, 2013; 976. (In Russ.)
9. Nacheva L. V., Bibik O. I., Arkhipov I. A., Vorobieva E. I., Sokolov V. M., Grebenshchikov V. M. Relationships in the parasite-host system under action of anthelmintics as an anthropogenic factor. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass.* 2004; 4: 22-27. (In Russ.)
10. Plotnikova E. Yu., Baranova E. N. Problems of opisthorchosis treatment. RMZH. *Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2018; 3: 53-56. (In Russ.)

References

1. Avgustinovich D. F., Vishnivetskaya G. B., Pirozhkova D. S., Tsyganov M. A., Vavilin V. A., Pakharukova M. Yu., Shilov A. G., Dudarev V. G., Mordvinov V. A. Effect of N-(4-methyl-3-chlorophenyl)-2-acetoxy-3,5-dichlorobenzamide on mature and juvenile *O. felineus* in vitro and in vivo. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2017; 37 (3): 17-26. (In Russ.)
2. Akhmedov V. A., Kritevich M. A. Chronic opisthorchosis as multiple organ pathology. *Vestnik*
11. Stepanova T. F., Bakshtanovskaya I. V., Skichko S. I. Indicators of thyroid status in patients with acute and superinfective opisthorchosis. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research.* 2004; 6: 103-104. (In Russ.)
12. Khalikov S. S., Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Khalikov M. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V. Environmentally friendly anthelmintic drugs among benzimidazoles: synthesis, properties, and application. *Meditsinskaya ekologiya = Medical Ecology.* 2016; 11 (1): 178-192. (In Russ.)

13. Yurlova N. I. Obskaya disease. *Nauka iz pervykh ruk = First-Hand Science*. 2008; 2 (20): 12-21. (In Russ.)
14. Yatusevich I. A. Pharmacological bases of therapy and prevention of fascioliasis and other trematode infections of cattle and sheep. *Zhivotnovodstvo i veterinarnaya meditsina = Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. 2013; 1: 49-53. (In Russ.)
15. Armignacco O., Caterini L., Marucci G., Ferri F., Bernardini G., Raponi G. N., Ludovisi A., Bossù T., Gomez Morales M. A., Pozio E. Human illnesses caused by *Opisthorchis felineus* flukes, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (12): 1902-1905. DOI: 10.3201/eid1412.080782.
16. Avgustinovich D., Tsyganov M., Vishnivetskaya G., Kovner A., Sorokina I., Orlovskaya I., Toporkova L., Goiman E., Tolstikova T., Dushkin A., Lyakhov N., Mordvinov V. Effects of supramolecular complexation of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on the liver fluke *Opisthorchis felineus*: An in vitro and in vivo study. *Acta Tropica*. 2019; 194: 1-12. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.03.017.
17. Boonmars T., Boonjaraspinyo S, Kaewsamut B. Animal models for *Opisthorchis viverrini* infection. *Parasitol. Res.* 2009; 104(3): 701-703. DOI: 10.1007/s00436-008-1268-x.
18. Chistyachenko Yu. S., Meteleva E. S., Pakharukova M. Y., Katokhin A. V., Khvostov M. V., Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Khalikov S. S., Polyakov N. E., Arkhipov I. A., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. A Physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and the polysaccharide arabinogalactan from larch wood. *Curr. Drug Deliv.* 2015; 12 (5): 477-490. DOI: 10.2174/1567201812666150518094739.
19. Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules - mechanochemical synthesis and pharmacological activity. In: Karunaratne D. N. (ed) "The Complex World of Polysaccharides". IN TECH d.o.o.: Rijeka - Croatia. 2012; Cha. 22. 573-602. DOI: 10.5772/48182.
20. Li J. Y., Cao H. Y., Liu P., Cheng G. H., Sun M. Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014. Article ID 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
21. Lvova M. N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A. V., Mordvinov V. A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke. *Parasitol. Int.* 2012; 61(1): 167-172. DOI: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
22. Meteleva E. S., Chistyachenko Y. S., Suntsova L. P., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Selyutina O. Y., Tolstikova T. G., Frolova T. S., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Disodium salt of glycyrrhizic acid - A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019; 50: 66-77. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.01.014.
23. Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Tsyganov M. A., Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. Physicochemical properties and anti-opisthorchosis effect of mechanochemically synthesized solid compositions of praziquantel with glycyrrhizic acid disodium salt. *Dokl. Biochemi. Biophys.* 2018; 481(1): 228-231. DOI: 10.1134/S1607672918040142.
24. Sripa B., Kaewkes S. Relationship between parasite-specific antibody responses and intensity of *Opisthorchis viverrini* infection in hamsters. *Parasite Immunol.* 2000; 22(3): 139-145. DOI: 10.1046/j.1365-3024.2000.00286.x.