

УДК 616.995.122.21-085:615.03
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>

Современное состояние проблемы терапии описторхоза: празиквантел и соединения растительного происхождения

Перина Е.А.¹, Буйко Е.Е.¹, Иванов В.В.¹, Иванов А.А.^{1,2}, Коротченко Н.В.^{2,3}, Удут Е.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Биолит» (ООО Биолит)
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 4, стр. 3

³ Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями
Россия, 634059, г. Томск, ул. Смирнова, 5а

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных стратегий терапии описторхоза. Особое внимание уделяется инвазии печеночным сосальщиком *Opisthorchis felineus*, эндемичным на территории Западной Сибири. Несмотря на длительное применение празиквантела в качестве препарата первой линии, его использование сопряжено с рядом существенных ограничений, включая неэффективность против личиночных стадий и потенциальную резистентность у паразитов. Рассматриваются альтернативные подходы к лекарственной терапии с использованием синтетических препаратов, соединений комбинированного состава и агентов, направленных на специфические метаболические системы паразита. Отдельно приводится исчерпывающий обзор биологически активных веществ растительного происхождения, продемонстрировавших в экспериментах противоописторхозную активность (куркумин, экстракты *Thunbergia laurifolia* и *Allium sativum*, ксантогумол). Ценность этих соединений заключается не только в их потенциальных противопаразитарных свойствах, но и в способности модулировать ключевые патофизиологические процессы на фоне инвазии: подавлять окислительный и нитрозативный стресс, уменьшать выраженность воспалительных реакций и замедлять развитие фиброза гепатобилиарной системы. Наиболее обоснованной стратегией представляется комбинированная терапия, объединяющая противопаразитарное действие празиквантела с разнонаправленными эффектами растительных антиоксидантов и противовоспалительных агентов. Такой подход позволяет повысить эффективность эрадикации паразита, снизить нежелательные побочные эффекты антигельминтной терапии и минимизировать риск развития хронических осложнений инвазии. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для оптимизации комбинированных схем, разработки систем направленной доставки действующих веществ и поиска новых высокоактивных соединений для преодоления текущих ограничений синтетических антигельминтных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, антигельминтная терапия, празиквантел, комбинированная терапия, антиоксиданты

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания на оказание государственных услуг от 21.01.2025 № 056-03-2025-100, дополнительного соглашения от 04.04.2025 № 056-03-2025-100/1 с Министерством здравоохранения Российской Федерации: «Разработка нового лекарственного средства на основе природного комплекса фенолгликозидов и арабиногалактанов для терапии трематодозов».

Для цитирования: Перина Е.А., Буйко Е.Е., Иванов В.В., Иванов А.А., Коротченко Н.В., Удут Е.В. Современное состояние проблемы терапии описторхоза: празиквантел и соединения растительного происхождения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>.

✉ Перина Екатерина Александровна, catherineperina@gmail.com

Current status of opisthorchiasis therapy: praziquantel and plant-derived compounds

Perina E.A.¹, Buyko E.E.¹, Ivanov V.V.¹, Ivanov A.A.^{1,2}, Korotchenko N.V.^{2,3}, Udut E.V.¹

¹ Siberian State Medical University
2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Limited Liability Company “Biolit”
3 bld., 4 Akademicheskoy Ave., Tomsk, 634055, Russian Federation

³ Tomsk Regional Center for AIDS and Infectious Disease Prevention and Control
5a Smirnova St., Tomsk, 634059, Russian Federation

ABSTRACT

This lecture examines contemporary therapeutic strategies for opisthorchiasis, focusing on infections caused by the liver fluke *Opisthorchis felineus*, endemic to Western Siberia. While praziquantel remains the first-line treatment, its clinical utility is constrained by several factors, including lack of efficacy against juvenile parasite forms and emerging drug resistance. The discussion explores alternative pharmacological approaches, encompassing novel synthetic agents, combination therapies, and compounds targeting parasite-specific metabolic pathways. Special attention is given to plant-derived bioactive substances with experimentally confirmed anti-opisthorchiasis activity, including curcumin, *Thunbergia laurifolia* and *Allium sativum* extracts, and xanthohumol. These phytochemicals demonstrate dual therapeutic potential: direct antiparasitic effects and modulation of infection-associated pathophysiological processes, such as oxidative/nitrosative stress attenuation, inflammatory response suppression, and hepatobiliary fibrosis progression delay. A synergistic treatment paradigm combining praziquantel's anthelmintic properties with the pleiotropic effects of plant-based antioxidants and anti-inflammatory compounds shows particular promise. This strategy may improve parasite clearance rates, reduce treatment-related adverse events, and prevent chronic complications. Further investigation is warranted to refine combination protocols, develop targeted delivery systems, and identify next-generation anthelmintic compounds capable of addressing the limitations of current synthetic therapies.

Keywords: *Opisthorchis felineus*, anthelmintic therapy, praziquantel, combination therapy, antioxidants

Conflict of interest. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the content of this article.

For citation: Perina E.A., Buyko E.E., Ivanov V.V., Ivanov A.A., Korotchenko N.V., Udut E.V. Current status of opisthorchiasis therapy: praziquantel and plant-derived compounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>.

ВВЕДЕНИЕ

Паразитарные заболевания печени, вызываемые трематодами, цестодами и нематодами, остаются значимой глобальной проблемой здравоохранения [1]. Среди них трематодозы представляют особую эпидемиологическую угрозу [2], а наибольшую значимость в последние годы приобретают представители семейств *Schistosomatidae*, *Opisthorchiidae*, *Fasciolidae* и *Paragonimidae* [3–5].

Opisthorchis felineus (*O. felineus*) относится к числу ключевых возбудителей описторхоза и способен вызывать как бессимптомные формы заболевания, так и тяжелые патологии гепатобилиарной системы, включая холецистит, холангит, перидуктальный фиброз, а хроническая инвазия также ассоциирована с повышенным риском развития холангиокарцино-

мы [6–8]. Имеются данные о влиянии хронической инвазии *O. felineus* на иммунный ответ, что может усугублять течение сопутствующих заболеваний [9]. Этот паразит является доминирующим возбудителем заболевания на обширной территории, включающей Россию, Казахстан и ряд стран Европы [8, 10]. Особенно высокая распространенность инвазии, вызываемой *O. felineus*, регистрируется в Западной Сибири [8].

Высокая эндемичность Западной Сибири по *O. felineus* подтверждается результатами многолетних наблюдений, что подчеркивает необходимость усиления эпидемиологического надзора за распространением инвазии, совершенствования диагностических алгоритмов и оптимизации терапевтических схем с учетом региональных особенностей и сопутствующих патологий у пациентов.

В настоящее время требуется комплексная систематизация накопленных сведений о терапевтических подходах к описторхозу, вызванному *O. felineus*, с акцентом на применение биологически активных соединений и их включение в комбинированные схемы лечения празиквантелом (PZQ) – основным средством терапии описторхоза. Отдельный интерес представляют пути поиска и разработки новых противопаразитарных препаратов и терапевтических стратегий, направленных на преодоление потенциальной резистентности мариит к PZQ и повышение его эффективности [10, 11].

ПРАЗИКВАНТЕЛ – ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗА

Медикаментозная терапия является основным подходом к направленному снижению уровня и распространенности описторхоза, и PZQ – производное изохинолина – остается единственным препаратом выбора при инвазии трематод. При осуществлении противоописторхозной терапии Всемирная организация здравоохранения рекомендует дозу 25 мг/кг PZQ 3 раза в день в течение 2–3 дней или однократный прием препарата в дозе 40 мг/кг [10]. В то же время часто применяется однократный прием PZQ в дозе 50 мг/кг и затем 25 мг/кг на следующий день [10]. При возрастании срока и интенсивности инвазии эффективность терапии PZQ может снижаться, что приводит к необходимости проведения повторного курса терапии. Учитывая гепатотоксичность препарата и наличие у него ряда других нежелательных побочных эффектов, назначение повторных курсов является крайне нежелательным для пациента [11].

Механизм противописторхозной активности PZQ основан на селективном нарушении гомеостаза ионов Ca^{2+} в организме паразита. *In vitro* внесение препарата в культуральную среду мариит приводит к возрастанию концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вследствие разобщения субъединиц медленных кальциевых каналов печеночного сосальщика, что обуславливает сокращение мышц и развитие устойчивого паралича [12, 13]. В то же время в некоторых исследованиях показано, что прямое воздействие на кальциевые каналы не может служить единственным объяснением противопаразитарной активности PZQ вследствие того, что предварительная инкубация трематод с цитохалазином D, который не влияет на транспорт кальция, полностью ингибирует активность PZQ [14]. С другой стороны, в организме паразита на личиночной стадии развития отмечено

увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} после инкубации в среде с добавлением PZQ, хотя известно, что ювенильные формы демонстрируют выраженную резистентность к действию препарата [14].

Поверхность тела паразитических плоских червей покрыта уникальным внешним слоем эпителиальных клеток (тегументом). Предполагается, что механизм фармакологической активности PZQ может включать прямое повреждение тегумента, что приводит к презентации паразитарных антигенов и активирует реакции иммунного ответа со стороны организма хозяина [15]. Еще один аспект противопаразитарного действия PZQ заключается в нарушении транспорта нуклеозидов (аденозина и уридина) вследствие ингибирования белков-транспортёров, что приводит к дефициту аденозин-трифосфорной кислоты (АТФ), сокращению пула адениновых и (или) уридиновых нуклеотидов и, как следствие, энергетическому дисметаболизму и снижению синтеза РНК и ДНК [16]. Следует отметить, что коммерческий препарат PZQ содержит рацемическую смесь изомеров; при этом только левовращающий изомер обладает противопаразитарной активностью [17].

Несмотря на высокую эффективность против трематод и, в частности *O. felineus*, применение PZQ сопряжено с несколькими серьезными ограничениями. В профильных научных публикациях значительное внимание уделяется выраженной цитотоксичности S-энантиомера PZQ [18]. Однако ключевой проблемой, находящей множественные подтверждения в результате клинических наблюдений в эндемичных очагах, является также потенциальное развитие резистентности у трематод к PZQ [19]. Действительно, данные исследований *in vitro* демонстрируют, что взрослые гельминты, подвергающиеся постоянному воздействию PZQ, формируют повышенную устойчивость к фармакологическому действию препарата [20]. Дискуссионным, но крайне важным аспектом безопасности долгосрочной терапии PZQ представляется возможная взаимосвязь между повторными курсами терапии PZQ и риском развития холангиокарциномы [19, 21]. Выводы о вероятности риска холангиокарциногенеза основаны на хорошо известных данных о форсированном выбросе большого количества паразитарных антигенов в течение 24 ч после приема PZQ с их последующим накоплением, индукцией системного воспаления в организме пациента, а также значительному усилению окислительного и нитрозативного стресса [19]. С другой стороны, в отдельных источниках описываются исследования на животных моделях, указывающие на потенциальное снижение риска возникновения холангиокарциномы после повторных циклов «инвазия – терапия PZQ» [22].

Наконец, PZQ не обладает профилактическим действием и неэффективен против личиночных стадий паразита, что представляет серьезный пробел при разработке стратегий массовой химиопрофилактики в регионах с высокой заболеваемостью [23]. Совокупность таких данных, как цитотоксичность, резистентность и потенциальный канцерогенный риск PZQ подчеркивает острую необходимость разработки новых терапевтических стратегий и агентов для борьбы с описторхозом. В качестве перспективных кандидатов рассматриваются синтетические производные бензимидазола (альбендазол, мебендазол) и трибендимидин – препараты с принципиально иными мишенями воздействия на организм паразита. Особый интерес представляет разработка гибридных молекул, сочетающих противопаразитарную активность с улучшенным профилем безопасности. Как будет рассмотрено ниже, данные подходы представляют интерес в контексте преодоления ограничений PZQ при сохранении терапевтической эффективности в отношении *O. felineus* и родственных трематод.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В 1980-х гг. проводились эксперименты *in vitro* и *in vivo*, включая клинические исследования, направленные на оценку специфической противоописторхозной активности альбендазола и мебендазола [24]. Ранее эти препараты находили широкое применение для лечения инвазий, передающихся через почву нематодами [25].

Альбендазол и мебендазол относятся к одному классу препаратов (производные бензимидазола) и обладают широким спектром противопаразитарного действия, включая активность против нематод и цестод, а также эффективны в терапии инвазии печеночных сосальщиков [26, 27]. Эти препараты подавляют функционирование микротрубочек в клетках тела паразита, ингибируя полимеризацию β -тубулина в микротрубочки, что впоследствии приводит к снижению транспорта глюкозы и дефициту гликогена в организме описторха, нарушениям секреции тегументарных белков и нейромышечной передачи [10, 26]. Следует отметить, что мебендазол является активной молекулой, оказывающей непосредственное воздействие на паразита, в то время как альбендазол требует метаболической активации путем трансформации в производное – сульфоксид [26, 27].

Наконец, фармакологически активный метаболит альбендазола демонстрирует большее сродство

к β -тубулину паразита в сравнении с мебендазолом, лучше проникает в ткани гельминта и может дополнительно нарушать синтез АТФ. Действительно, терапевтическая схема, включающая прием альбендазола (10 мг/кг в течение 7 дней) является альтернативой классическому назначению PZQ и рекомендована для коррекции инвазии печеночных сосальщиков Центром по контролю и профилактике заболеваний США. Режимы назначения альбендазола для терапии инфекции *C. sinensis* в дозах 8 мг/кг 2 раза в день в течение 5 дней и 10 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней продемонстрировали стопроцентную эффективность, в то время как при режиме дозирования 5 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней было показано выздоровление 27 пациентов из 32, принимавших участие в исследовании [10]. Однако при приеме альбендазола в дозе 400 мг два раза в день в течение 7 дней на фоне заражения *O. viverrini* эффективность составила лишь 33,3% (только для 9 пациентов из 27 лечение окончилось полным выздоровлением), хотя количество выделяемых пациентами яиц описторхов было снижено на 95,0% [28].

Стоит отметить, что низкие дозы альбендазола (однократная доза 400 мг) и мебендазола (400 или 500 мг) показали незначительную эффективность как в отношении инвазии *C. sinensis*, так и *O. viverrini* [26, 27]. В другом источнике, посвященном оценке противоописторхозной активности альбендазола, приводятся данные о том, что при ежедневном приеме препарата (400 мг) 2 раза в день в течение 3–4 дней отмечалась лишь умеренная терапевтическая эффективность, несмотря на то что количество яиц паразитов, выделяемых с фекалиями, снижалось более чем на 92% [28]. С другой стороны, в работе W. Sangkam и соавт., нацеленной на изучение механизмов активности альбендазола, никлосамида и мебендазола против *O. viverrini*, оценивалась выраженность окислительного стресса, подвижность червя и морфологические изменения тегумента [29]. Авторы продемонстрировали существенный потенциал изученных лекарственных средств в качестве альтернативных терапевтических агентов при инвазии *O. viverrini* [29].

Отдельный интерес заслуживают попытки создания комбинированных фармакологических агентов, включающих помимо синтетических лекарственных средств комплексы биологически активных веществ растительного происхождения. Так, недавно был синтезирован новый комплекс альбендазола с полисахаридом арабиногалактаном, полученным из древесины лиственницы (*Larix sibirica* и *Larix gmelinii*), и была оценена его антигельминтная активность в отношении *O. felineus* [30]. Синтезированный

комплекс арабиногалактан-альбендазол продемонстрировал высокую эффективность в подавлении инвазии печеночного сосальщика, проявляя антигельминтную активность в дозах, в 10 раз меньших, чем каждое из исходных веществ в отдельности. Отдельно отмечалось существенное снижение общей токсичности и селективного отрицательного гепатотропного действия полученного комплекса в сравнении с изолированным введением каждого из соединений. Авторами было сделано заключение о том, что комплекс альбендазол-арабиногалактан является более безопасным и эффективным противописторхозным средством в сравнении с альбендазолом, что действительно открывает перспективный путь для разработки новых антигельминтных средств [30].

Помимо стратегий повышения эффективности классических антигельминтиков через формирование гибридных комплексов, альтернативным направлением является применение оригинальных синтетических агентов. Так, следующим этапом в поиске альтернатив PZQ стала оценка соединений с инновационной химической структурой. К последним относится трибендимидин – синтетическое производное амидинофенимидазола.

Трибендимидин был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Китая для лечения почвенных гельминтозов и также показал высокую эффективность при применении на фоне инвазии печеночных сосальщиков [31]. Как и в случае PZQ, точный механизм фармакологической активности трибендимидина до сих пор окончательно не установлен. Было высказано предположение, что увеличение уровня лизофосфолипидов под действием этого препарата вызывает активацию различных протеинкиназ в организме гельминта, включая тирозинкиназы, протеинкиназу С и класс митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к повреждению клеток тегумента и обнаружению специфических антигенов паразита иммунной системой хозяина [32]. При назначении трибендимидина в однократной дозе 400 мг у взрослых было показано полное выздоровление 50% пациентов, зараженных *C. sinensis* и 91,5% больных с инвазией *O. viverrini* [33, 34].

При этом показатель снижения количества выделяемых яиц пациентами с описторхозной инвазией был выше 99% [34]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* была показана потенциальная эффективность трибендимидина непосредственно в отношении *O. felinus* [11].

Хотя поиск принципиально новых соединений (включая трибендимидин) продолжается, PZQ остается терапевтическим стандартом медикаментозной помощи при описторхозе. Это неизменное положение

стимулирует интенсивную работу исследователей, направленную на преодоление его ограничений через разработку структурных производных [35]. В исследованиях группы новосибирских ученых была изучена эффективность супрамолекулярного комплекса PZQ с динатрия глицирризинатом при лечении инвазии *O. felinus* у хомяков. В экспериментах *in vitro* комплекс «PZQ-динатрия глицирризинат» вызывал стремительное обездвиживание паразитов (в 1,5 раза быстрее PZQ) и провоцировал выраженные повреждения тегумента [36, 37].

В исследованиях *in vivo* было показано, что разработанный комплекс PZQ с динатрия глицирризинатом превосходит стандартный PZQ по эффективности в отношении *O. felinus* благодаря повышению биодоступности активного вещества (PZQ) и выраженному противовоспалительному действию динатрия глицирризината.

К сожалению, во многих работах по исследованию антигельминтной активности производных PZQ тестируемые вещества не продемонстрировали более выраженной эффективности по сравнению с исходной молекулой. Многообещающая активность перспективных соединений-производных PZQ, показанная *in vitro*, во многих случаях не коррелирует с результатами исследований на животных, поскольку их фармакокинетика и профиль биотрансформации являются ключевыми детерминантами эффективности *in vivo* [38].

Все приведенное выше указывает на необходимость перехода к новым стратегиям разработки фармакологических средств химиотерапии описторхоза, основанным на выявлении молекулярных мишеней в организме паразита, например идентификации целевых паразитарных белков или звеньев метаболических систем [39]. Так, помимо прямого воздействия на гельминта перспективным направлением является таргетинг ключевых метаболических процессов, обеспечивающих его выживание. В этом контексте особый интерес представляет гемозоин – кристаллический продукт утилизации гема, формирование которого критически важно для трематод, питающихся кровью хозяина. Образование гемозоина (β -гематина) является фундаментальным процессом для описторхов, позволяющим им нейтрализовать токсичный гем [40, 41].

Хлорохин, классический противомаларийный препарат, оказывает свое действие преимущественно путем ингибирования биокристаллизации гема в гемозоин. Это приводит к накоплению растворимого гема, который генерирует активные формы кислорода, вызывая оксидативный стресс и гибель паразита [42]. Еще в 1955 г. была продемонстрирована умеренная противописторхозная активность хлорохина

в исследовании на пациентах с инвазией *O. viverrini* [42]. Недавно было показано, что образование кристаллов гемозоина происходит у трематод *O. felineus* и *C. sinensis* и не происходит у близкородственного вида *O. viverrini* [40, 41].

Возможно, именно с этим связана лишь умеренная терапевтическая эффективность хлорохина у людей с инвазией *O. viverrini*. Действительно, при заражении гемозоин-продуцирующим *O. felineus* хлорохин имеет потенциал для направленного воздействия на критический метаболический путь паразита. Ингибирование образования гемозоина может приводить к накоплению токсичного свободного гема, генерации активных форм кислорода и последующей гибели гельминта – по аналогии с его действием на малярийного плазмодия и шистосом. Поэтому актуальным является исследование возможного применения хлорохина для лечения эндемичной для сибирского региона описторхозной инвазии, индуцированной *O. felineus*.

В исследовании, посвященном поиску новых производных бензимидазола, активных против взрослых особей *S. mansoni* *in vivo*, была оценена эффективность целого ряда производных в модели инвазии у мышей. Наиболее перспективные соединения показывали высокую антигельминтную активность (70–85%), сопоставимую с действием PZQ. Важно отметить, что эффективность проявлялась как в отношении взрослых, так и ювенильных форм паразитов. В исследовании предложен новый класс потенциальных антишистосомозных препаратов, предполагаемый механизм действия которых связан с ингибированием образования гемозоина вследствие связывания с β -гематином и нарушением его кристаллизации [43].

Цитохром P450 *O. felineus* также является перспективной мишенью при разработке новых средств лечения трематодозов. Этот фермент демонстрирует высокую активность в тканях описторха и играет большое значение в его жизнедеятельности [44, 45]. В литературных источниках имеются свидетельства о том, что ингибиторы гемсодержащих ферментов (в частности, производные азолола) подавляют активность паразитарного цитохрома P450 и существенно снижают жизнеспособность *O. felineus* [44, 45]. К производным азолола, в экспериментах *in vitro*, продемонстрировавшим эффективность против *O. felineus*, относятся противогрибковые средства миконазол и клотримазол [46]. Однако показанный *in vitro* синергетический эффект комбинаций PZQ-клотримазол и PZQ-миконазол не подтвержден *in vivo* [47].

Таким образом, несмотря на доминирующую роль PZQ в терапии описторхоза, накопленные данные

выявили его ключевые ограничения: неэффективность против ювенильных форм паразита, риск развития резистентности при длительном применении в эндемичных очагах и выявленная в отдельных работах заметная корреляция с холнагиоканцерогенезом. Эти факторы стимулировали поиск альтернативных синтетических агентов. Исследования подтвердили умеренную эффективность бензимидазолов (альбендазола, мебендазола), особенно при длительных курсах, однако их результативность варьирует в зависимости от вида трематоды и режима дозирования. Значительный прорыв связан с разработкой гибридных соединений, таких как комплекс альбендазола с арабиногалактаном, который продемонстрировал увеличение антигельминтной активности и снижение гепатотоксичности по сравнению с монотерапией.

Трибендимидин, еще один перспективный кандидат, показал высокую эффективность против *O. viverrini* при благоприятном профиле безопасности. Параллельно ведутся работы по модификации молекулы PZQ: создание супрамолекулярных комплексов с глицерризинатом динатрия для увеличения биодоступности и придания аддитивной противовоспалительной активности. Изучение ингибиторов паразитарных ферментов (например, цитохрома P450 *O. felineus*) выявило потенциал производных азолола, а применение хлорохина (особенно в комбинации с PZQ) в эндемичных регионах по *O. felineus* теоретически может обеспечить синергичный эффект за счет одновременного воздействия на разные мишени: кальциевый гомеостаз паразита (PZQ) и метаболизм гема (хлорохин). Критическим барьером остается трудность трансляции результатов *in vitro* в клиническую практику из-за сложностей фармакокинетики и малоизученного метаболизма новых соединений.

Указанные ограничения синтетических подходов, особенно токсичность при повторных курсах и нерешенная проблема ювенильных форм, актуализируют исследование биологически активных соединений растительного происхождения, которым будет уделено внимание в следующем блоке лекции. Их принципиальное преимущество – многокомпонентное действие, сочетающее прямую антигельминтную активность с патогенетически обоснованными эффектами: подавлением окислительного стресса, купированием воспаления и ингибированием фиброгенеза.

Более того, как будет рассмотрено далее, комбинации растительных антиоксидантов с PZQ могут открыть новые терапевтические перспективы. Они нейтрализуют негативные последствия интоксикации, связанной с окислительным стрессом и высвобождением паразитарных антигенов, а также способ-

ны снижать риск развития осложнений хронической инвазии.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

Современная паразитология все активнее исследует потенциал природных биомолекул не только как источников новых антигельминтных веществ, но и как модуляторов патофизиологических последствий инвазии. Изучение биологически активных соединений растительного происхождения для терапии описторхоза фокусируется на их способности дополнять и потенцировать действие PZQ, смягчать его побочные эффекты и, что критически важно, прерывать цепь событий, ведущих к развитию хронического воспаления желчных протоков.

За последние годы было описано несколько перспективных соединений для разработки новых противоописторхозных лекарственных средств, относящихся к биологически активным веществам растительного происхождения. Следует отметить, что большая часть этих соединений обладает антиоксидантной активностью. К сожалению, в отличие от шистосомоза, количество исследований, посвященных оценке противоописторхозной активности биомолекул с антиоксидантным профилем, относительно невелико [24]. Однако позитивным исключением является куркумин – полифенольный куркуминоид, получаемый из корня *Curcuma longa*, который заслужил особое внимание исследователей как одно из перспективных соединений для разработки новых противоописторхозных агентов. Так было показано, что введение куркумина хомякам с инвазией *O. viverrini*, существенно снижало окислительное повреждение ДНК и подавляло экспрессию генов, ассоциированных с окислительным стрессом (iNOS, Nf-kB и COX2) [48]. С другой стороны, куркумин на фоне описторхоза у животных повышал экспрессию генов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы 2-го и 3-го типов, каталаза). Все это приводило в результате к существенному улучшению гистопатологической картины печени за счет подавления воспалительной инфильтрации и перидуктального фиброза [49].

Авторами было высказано предположение, что куркумин уменьшает повреждение ДНК путем подавления воспалительных реакций и восстановления оксидативного статуса организма животных на фоне описторхозной инвазии [48]. Недавно было показано, что совместное наноинкапсулирование

куркумина и PZQ увеличивает эффективность противоописторхозной терапии у хомяков, значительно снижает развитие перидуктального фиброза, положительно влияет на морфологию желчных канальцев и не оказывает воздействия на экспрессию генов метаболизма желчных кислот, чего не наблюдалось при использовании куркумина в формате монотерапии [50]. В другой работе приведены результаты исследований *in vivo* и *in vitro* противоописторхозной активности супрамолекулярного комплекса куркумина с динатрия глицирризинатом. Показано, что разработанный комплекс вызывал более выраженное снижение подвижности и увеличивал повреждение тегумента паразитов в сравнении с изолированным введением куркумина. Комплекс *in vivo* «куркумин – динатрия глицирризинат» показал умеренную антигельминтную активность (снижение числа паразитов на 50–60%), уступая по эффективности PZQ, но значительно уменьшал выраженность воспаления и развитие фиброза печени благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [19].

Одним из ключевых механизмов патогенеза описторхоз-ассоциированных осложнений является нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза печени, где центральную роль занимает система глутатиона, основной компонент антиоксидантной защиты гепатоцитов. Исследования хронической инвазии *O. felineus* демонстрируют значительное снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH) при одновременном повышении его окисленных форм (GSSG), что способствует избыточному накоплению активных форм кислорода, активации провоспалительных сигнальных каскадов и стимуляции звездчатых клеток печени, что совокупно приводит к прогрессированию фиброгенеза [51]. Эти данные обосновывают перспективность фармакологической модуляции системы глутатиона как стратегии профилактики фиброза при описторхозе, включая применение прямых донаторов SH-групп (N-ацетилцистеин), стимуляторов синтеза глутатиона или комплексных антиоксидантов, способных восстановить редокс-баланс и прервать патогенетическую цепь развития отдаленных осложнений инвазии [51].

Другой интересный объект исследования – водный экстракт листьев синей трубчатой лозы (*Thunbergia laurifolia*) при введении хомякам на фоне экспериментальной инвазии *O. viverrini* подавлял агрегацию воспалительных клеток в тканях, окружающих печеночный желчный проток, не проявляя при этом признаков гепатотоксичности. Однако следует отметить, что сам экстракт не проявлял выраженной противоописторхозной активности. В то же время совместное введение экспериментальным животным

водного экстракта *T. laurifolia* и PZQ не только снижало агрегацию воспалительных клеток, но также подавляло развитие описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы [52]. Предполагается, что наблюдаемый эффект может быть связан со снижением сывороточного уровня *аланинаминотрансферазы*, что приводило к уменьшению повреждения клеток печени. Однако наиболее значимый результат был получен исследователями, когда введение водного экстракта *T. laurifolia* в эксперименте проводили не параллельно с назначением животным PZQ, а уже после окончания курса классического антигельминтного препарата [53].

Причиной высокой эффективности такой схемы последовательной терапии может являться подавление воспалительных реакций или иммунного ответа на гибель паразита со стороны организма хозяина. Действительно, благодаря выраженной противовоспалительной активности, водный экстракт *T. laurifolia* может подавлять иммунные реакции на фоне хронической инфекции, что приводит к улучшению гистопатологической картины печени и выражается в восстановлении функций органа [53]. Важно, что в исследовании специфической противоописторхозной активности экстракта *T. laurifolia in vitro* в отношении ювенильных и взрослых форм печеночного сосальщика *O. viverrini* отмечалось снижение относительной подвижности и индекса выживаемости в обоих случаях. По данным сканирующей электронной микроскопии, состояние тегумента минимально отличалось от группы положительного контроля, при этом значительно возрастал уровень активных форм кислорода [54].

Наконец, в исследовании, направленном на изучение антифибротических свойств ксантогумола, было показано, что это полифенольное соединение как при изолированном введении, так и при назначении в сочетании с PZQ существенно снижает повреждение ДНК, содержание железа в клетках, экспрессию белка Tfr-1 и, что наиболее важно, – сокращает зоны фиброза [55]. Приведенные авторами результаты предполагают возможность применения ксантогумола в сочетании с PZQ для предотвращения развития описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы [55].

Большой интерес также вызывает работа P. Rechde и соавт., в которой проведено комплексное исследование влияния экстракта чеснока *A. sativum* на изолированные мариты *O. viverrini* [56]. Авторами показано существенное увеличение уровня активных форм кислорода и повреждение структуры тела паразита в группах, обработанных экстрактом *A. sativum*. Полученные данные коррелировали с об-

щим снижением подвижности и увеличением гибели зрелых форм описторхов [56].

Сочетание антигельминтной терапии PZQ с введением биологически активных соединений растительного происхождения, обладающих противовоспалительной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью, может значительно повышать эффективность противоописторхозной терапии. Такой комбинированный подход позволяет не только усилить противопаразитарное действие, но и минимизировать патологические последствия описторхозной инвазии, такие как фиброз желчных протоков, хроническое воспаление и окислительный стресс.

Биоактивные растительные соединения (например, куркумин, силимарин, флавоноиды и полифенолы) способны модулировать иммунный ответ, подавлять провоспалительные цитокины (TNF α , IL-6) и сокращать уровень активных форм кислорода, тем самым снижая прогрессирование повреждения гепатобилиарной системы. Кроме того, их способность ингибировать пролиферацию клеток и ангиогенез может внести вклад в снижение риска развития холангиокарциномы – одного из наиболее тяжелых осложнений хронического описторхоза.

Действительно, доступный массив данных научной литературы указывает на то, что основной биологической мишенью при лечении трематодозов могут являться окислительно-восстановительный статус организма паразита и хозяина, а также воспалительные реакции, индуцированные печеночным сосальщиком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описторхоз, индуцируемый печеночным сосальщиком *O. felineus*, продолжает оставаться значимым вызовом для общественного здоровья, особенно в высокоэндемичных регионах, таких как Западная Сибирь. Хроническая персистенция паразита в гепатобилиарной системе ассоциирована с развитием тяжелых патологий, включая хронический холангит, прогрессирующий перидуктальный фиброз. PZQ, оставаясь краеугольным камнем терапии на протяжении десятилетий, демонстрирует ряд фундаментальных ограничений. К ним относят: полное отсутствие активности против личиночных стадий развития паразита, потенциальную гепатотоксичность при необходимости повторных курсов лечения, растущую угрозу формирования лекарственной резистентности в условиях эндемичных очагов. Также вызывает научные дискуссии потенциально значимая связь между массовой гибелью гельминтов под действием PZQ и интенсификацией окислительного и нитрозативного стресса, являющихся установленными промоторами канцерогенеза.

Как демонстрирует настоящая лекция, преодоление этих ограничений требует выхода за рамки монотерапии PZQ и перехода к разработке комплексных, многоцелевых терапевтических стратегий. Поиск альтернативных синтетических соединений, таких как трибендимидин, гибридные комплексы (например, альбендазол с арабиногалактаном) или ингибиторы специфических паразитарных ферментов (цитохром P450 *O. felineus*), выявил определенные перспективы. Однако путь этих агентов в клиническую практику часто осложняется трудностями трансляции обнадеживающих результатов *in vitro* в эффективность *in vivo*, что обусловлено сложностями фармакокинетики и метаболической трансформации. В этом контексте биологически активные вещества растительного происхождения приобретают особую значимость. Их уникальная ценность проистекает не только из демонстрации прямой антигельминтной активности, как в случае цинаропикрина, но, что представляется критически важным, из их присущей полифармакологии. Это позволяет им одновременно воздействовать на ключевые патогенетические звенья описторхозной инвазии: эффективно подавлять окислительный и нитрозативный стресс, модулировать и смягчать хроническое воспаление через снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6) и медиаторов (iNOS, COX-2). Также уменьшать тканевую инфильтрацию, тем самым замедляя прогрессирование фиброза; оказывать выраженный гепатопротекторный эффект, улучшая гистологическую картину печени и нормализуя ее функциональные показатели.

Наиболее перспективным и обоснованным путем развития в настоящий момент признается стратегия комбинированной терапии, интегрирующей противопаразитарную активность PZQ с многофакторным действием растительных антиоксидантов и противовоспалительных агентов. Такой синергетический подход решает сразу несколько задач. Он способен потенцировать основной антигельминтный эффект PZQ, нейтрализовать негативные последствия массовой гибели паразитов, такие как острый оксидативный стресс и мощный выброс паразитарных антигенов, провоцирующих системное воспаление. Важно, что комбинации активных действующих веществ могут повышать общий профиль безопасности лечения за счет возможности снижения доз PZQ и снижения его токсичности.

Перспективы будущих исследований в этой области четко определяются текущими вызовами и возможностями. Ключевыми направлениями являются углубленная разработка и оптимизация комбинированных схем, включающих PZQ и специфические

растительные комплексы, с тщательным подбором оптимальных доз, режимов введения (параллельное или последовательное) и оценкой их долгосрочного влияния. Активно исследуется потенциал технологии наноинкапсулирования для преодоления низкой биодоступности и нестабильности действующих веществ. Параллельно продолжается скрининг природных соединений с целью выявления новых агентов, обладающих прямой антигельминтной активностью против *O. felineus*, особенно эффективных против резистентных к PZQ ювенильных форм.

Таким образом, будущее эффективного контроля описторхоза видится в интегративном терапевтическом подходе. Такой подход гармонично сочетает проверенную эффективность классических антигельминтных лекарственных средств с многогранным терапевтическим воздействием биоактивных растительных комплексов. Решение актуальных терапевтических проблем лежит в создании комплексных и безопасных протоколов лечения. Эти протоколы должны быть способны не только надежно эрадикаровать паразита на всех стадиях его развития, но и обеспечить защиту пациента от разрушительных отдаленных последствий хронической инвазии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peters L., Burkert S., Grüner B. Parasites of the liver-epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *Journal of Hepatology*. 2021;75(1):202–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015.
2. Khalil R.G., Ibrahim A.M., Bakery H.H. Juglone: “A novel immunomodulatory, antifibrotic, and schistosomicidal agent to ameliorate liver damage in murine schistosomiasis mansoni”. *International Immunopharmacology*. 2022;113:109415. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109415.
3. Всемирная организация здравоохранения. Шистосомоз: Информационный бюллетень [Электронный ресурс]. ВОЗ, 01.02.2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
4. Chai J.Y., Jung B.K. General overview of the current status of human foodborne trematodiasis. *Parasitology*. 2022;149(10):1262–1285. DOI: 10.1017/S0031182022000725.
5. Liu K., Sun Y.C., Pan R.T., Xu A.L., Xue H. et al. Infection and biogeographical characteristics of *Paragonimus westermani* and *P. skrjabini* in humans and animal hosts in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2024;18(8):e0012366. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012366.
6. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felineus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(1):28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
7. Probst A., Hofmann D., Fedorova O.S., Mazeina S.V., Sokolova T.S., Golovach E. et al. Pharmacokinetics of Ascending Doses of Praziquantel in Adults Infected with *Opisthorchis felineus* in Western Siberia, Russian Federation. *Antimicrob.*

- Agents Chemother.* 2022;66(10):e0052622. DOI: 10.1128/aac.00526-22.
8. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S. et al. Opisthorchis felinus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421.
 9. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. Opisthorchis felinus negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy.* 2017;72(7):1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
 10. Qian M.-B., Keiser J., Utzinger J., Zhou X.-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clinical Microbiology Reviews.* 2024;37(1):e00009–23. DOI: 10.1128/cmr.00009-23.
 11. Pakharukova M.Y., Samsonov V.A., Serbina E.A., Mordvinov V.A. A study of tribendimidine effects in vitro and in vivo on the liver fluke Opisthorchis felinus. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):23. DOI: 10.1186/s13071-019-3288-z.
 12. Chan J.D., Zarowiecki M., Marchant J.S. Ca²⁺ channels and praziquantel: a view from the free world. *Parasitol. Int.* 2013;62(6):619–628. DOI: 10.1016/j.parint.2012.12.001.
 13. Lee S.O., Chu K.B., Yoon K.W., Heo S.I., Song J.H., Li J. et al. Combinatorial treatment with praziquantel and curcumin reduces clonorchis sinensis parasite burden and clonorchiasis-associated pathologies in rats. *Pharmaceutics.* 2024;16(12):1550. DOI: 10.3390/pharmaceutics 16121550.
 14. Pica-Mattocchia L., Orsini T., Basso A., Festucci A., Liberti P., Guidi A. et al. Schistosoma mansoni: lack of correlation between praziquantel-induced intra-worm calcium influx and parasite death. *Exp. Parasitol.* 2008;119(3):332–335. DOI: 10.1016/j.exppara.2008.03.012.
 15. Ribeiro-dos-Santos G., Verjovski-Almeida S., Leite L.C. Schistosomiasis – a century searching for chemotherapeutic drugs. *Parasitol. Res.* 2006;99(5):505–521. DOI: 10.1007/s00436-006-0175-2.
 16. Angelucci F., Basso A., Bellelli A., Brunori M., Pica-Mattocchia L., Valle C. The anti-schistosomal drug praziquantel is an adenosine antagonist. *Parasitology.* 2007;134(9):1215–1221. DOI: 10.1017/S0031182007002600.
 17. Wu M.H., Wei C.C., Xu Z.Y., Yuan H.C., Lian W.N., Yang Q.J. et al. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991;45(3):345–349. DOI: 10.4269/ajtmh.1991.45.345.
 18. Sun Q., Mao R., Wang D., Hu C., Zheng Y., Sun D. The cytotoxicity study of praziquantel enantiomers. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016;10:2061–2068. DOI: 10.2147/DDDT.S98096.
 19. Lvova M.N., Ponomarev D.V., Tarasenko A.A., Kovner A.V., Minkova G.A., Tsyganov, M.A. et al. Curcumin and its supra-molecular complex with disodium glycyrrhizinate as potential drugs for the liver fluke infection caused by Opisthorchis felinus. *Pathogens.* 2023;12(6): 819. DOI: 10.3390/pathogens12060819.
 20. Harder A. Activation of transient receptor potential channel Sm.(Schistosoma mansoni) TRPM PZQ by PZQ, enhanced Ca⁺⁺ influx, spastic paralysis, and tegumental disruption-the deadly cascade in parasitic schistosomes, other trematodes, and cestodes. *Parasitology Research.* 2020;119:2371–2382. DOI: 10.1007/s00436-020-06763-8.
 21. Kamsa-Ard S., Luvira V., Pugkhem A., Luvira V., Thinkhamrop B., Suwanrungruang K. et al. Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study. *BMC Cancer.* 2015 15:776. DOI: 10.1186/s12885-015-1788-6.
 22. Hanpanich P., Laha T., Sripa B., Mairiang E., Sereerak P., Uppontain S. Decreased risk of cholangiocarcinogenesis following repeated cycles of Opisthorchis viverrini infection-praziquantel treatment: Magnetic Resonance Imaging (MRI) and histopathological study in a hamster model. *Parasitol. Int.* 2017;66(4):464–470. DOI: 10.1016/j.parint.2016.04.012.
 23. Spangenberg T. Alternatives to praziquantel for the prevention and control of schistosomiasis. *ACS Infectious Diseases.* 2020;7(5):939–942. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00542.
 24. Vale N., Gouveia M.J., Gärtner F. Current and novel therapies against helminthic infections: the potential of antioxidants combined with drugs. *Biomolecules.* 2020;10(3):350. DOI: 10.3390/biom10030350.
 25. Utzinger J., Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004;5(2):263–285. DOI: 10.1517/14656566.5.2.263.
 26. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. *Korean J. Parasitol.* 2021;59(3):189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189.
 27. Hong S.T. Albendazole and praziquantel: Review and Safety Monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018;50(1):1–10. DOI: 10.3947/ic.2018.50.1.1.
 28. Pungpark S., Bunnag D., Harinasuta T. Albendazole in the treatment of opisthorchiasis and concomitant intestinal helminthic infections. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 1984;15(1):44–50.
 29. Sangkam W., Arunsan P., Pechdee P., Boonsuya A., Thanchonng C., Chatdumrong W. et al. Anthelmintic activity and pathophysiological effect of anthelmintic drugs against carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini. *Trop. Biomed.* 2024;41(2):196–205. DOI: 10.47665/tb.41.2.010.
 30. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y., Katokhin A.V., Khvostov M.V., Varlamova A.I. et al. 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.
 31. Xiao S.H., Utzinger J., Tanner M., Keiser J., Xue J. Advances with the Chinese anthelmintic drug tribendimidine in clinical trials and laboratory investigations. *Acta Trop.* 2013;126(2):115–126. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.009.
 32. Yufen W., Xinru L., Jian X., Huolele, Zhihua J., Yu C. et al. Metabolome alterations in Clonorchis sinensis after treat-

- ment with tribendimidine and praziquantel *in vivo*. *Acta Trop.* 2022;230:106330. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106330.
33. Xu L.L., Jiang B., Duan J.H., Zhuang S.F., Liu Y.C., Zhu S.Q. et al. Efficacy and safety of praziquantel, tribendimidine and mebendazole in patients with co-infection of *Clonorchis sinensis* and other helminths. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2014;8(8):e3046. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003046.
 34. Sayasone S., Odermatt P., Vonghachack Y., Xayavong S., Senggnam K., Duthaler U. et al. Efficacy and safety of tribendimidine against *Opisthorchis viverrini*: two randomised, parallel-group, single-blind, dose-ranging, phase 2 trials. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16(10):1145–1153. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30198-0.
 35. Doenhoff M.J., Cioli D., Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008;21(6):659–667. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328318978f.
 36. Avgustinovich D., Tsyganov M., Vishnivetskaya G., Kovner A., Sorokina I., Orlovskaya I. et al. Effects of supramolecular complexation of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on the liver fluke *Opisthorchis felineus*: An *in vitro* and *in vivo* study. *Acta Trop.* 2019;194:1–12. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.03.017.
 37. Avgustinovich D., Lvova M., Vishnivetskaya G., Tsyganov M., Orlovskaya I., Toporkova L. et al. Effects of three-time administration of a supramolecular complex of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on trematode *Opisthorchis felineus* in hamsters. *Acta Parasitol.* 2021;66(2):623–630. DOI: 10.1007/s11686-020-00329-5.
 38. Vale N., Gouveia M.J., Rinaldi G., Brindley P.J., Gärtner F., Correia da Costa J.M. Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61(5):e02582–16. DOI: 10.1128/AAC.02582-16.
 39. Prichard R.K., Basanez M.G., Boatman B.A., McCarthy J.S., Garcia H.H., Yang G.J. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2012;6(4):e1549. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001549.
 40. Pershina A.G., Saltykova I.V., Ivanov V.V., Perina E.A., Demin A.M., Shevelev O.B. Hemozoin “knobs” in *Opisthorchis felineus* infected liver. *Parasit. Vectors.* 2015;8:459. DOI: 10.1186/s13071-015-1061-5.
 41. Lvova M., Zhukova M., Kiseleva E., Mayboroda O., Hensbergen P., Kizilova E. et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family *Opisthorchiidae*. *Int. J. Parasitol.* 2016;46(3):147–156. DOI: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003.
 42. Sadun E. H., Chamnarnkit C., Chetanasen S. Studies on the treatment of *Opisthorchis viverrini* in human infections with quinacrine hydrochloride and chloroquine phosphate. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1955;4(6):1080–1087. DOI: 10.4269/ajtmh.1955.4.1080.
 43. Okombo J., Singh K., Mayoka G., Ndubi F., Barnard L., Njogu P.M. et al. Activity of pyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives and correlation with inhibition of β -hematin formation. *ACS Infect. Dis.* 2017;3(6):411–420. DOI: 10.1021/acsinfecdis.6b00205.
 44. Pakharukova M.Y., Shilov A.G., Pirozhkova D.S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A. The first comprehensive study of praziquantel effects *in vivo* and *in vitro* on European liver fluke *Opisthorchis felineus* (Trematoda). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015;46(1):94–100. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.012.
 45. Pakharukova M.Y., Vavilin V.A., Sripa B., Laha T., Brindley P.J., Mordvinov V.A. Functional analysis of the unique cytochrome P450 of the liver fluke *Opisthorchis felineus*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015;9(12):e0004258. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004258.
 46. Mordvinov V.A., Shilov A.G., Pakharukova M.Y. Anthelmintic activity of cytochrome P450 inhibitors miconazole and clotrimazole: *in-vitro* effect on the liver fluke *Opisthorchis felineus*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017;50(1):97–100. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.037.
 47. Pakharukova M.Y., Pakharukov Y.V., Mordvinov V.A. Effects of miconazole/clotrimazole and praziquantel combinations against the liver fluke *Opisthorchis felineus* *in vivo* and *in vitro*. *Parasitol. Res.* 2018;117(7):2327–2331. DOI: 10.1007/s00436-018-5895-6.
 48. Pinlaor S., Yongvanit P., Prakobwong S., Kaewsamut B., Khoontawad J., Pinlaor P. et al. Curcumin reduces oxidative and nitrate DNA damage through balancing of oxidant-anti-oxidant status in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009;53(10):1316–1328. DOI: 10.1002/mnfr.200800567.
 49. Pinlaor S., Prakobwong S., Hiraku Y., Pinlaor P., Laothong U., Yongvanit P. Reduction of periductal fibrosis in liver fluke-infected hamsters after long-term curcumin treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;638(1-3):134–141. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.04.018.
 50. Charoensuk L., Pinlaor P., Wanichwecharungruang S., Intuyod K., Vaeteewoottacharn K., Chaidee A. et al. Nanoencapsulated curcumin and praziquantel treatment reduces periductal fibrosis and attenuates bile canalicular abnormalities in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters. *Nanomedicine.* 2016;12(1):21–32. DOI: 10.1016/j.nano.2015.10.005.
 51. Perina E.A., Ivanov V.V., Pershina A.G., Perekucha N.A., Dzyuman A.N., Kaminskii I.P. et al. Imbalance in the glutathione system in *Opisthorchis felineus* infected liver promotes hepatic fibrosis. *Acta Trop.* 2019;192:41–48. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.01.017.
 52. Wonkchalee O., Boonmars T., Aromdee C., Laummaunwai P., Khunkitti W., Vaeteewoottacharn K. et al. Anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective effects of *Thunbergia laurifolia* Linn. on experimental opisthorchiasis. *Parasitol Res.* 2012;111(1):353–359. DOI: 10.1007/s00436-012-2846-5.
 53. Wonkchalee N., Boonmars T., Laummaunwai P., Aromdee C., Hahnvajanawong C., Wu Z. et al. A combination of praziquantel and the traditional medicinal plant *Thunbergia laurifolia* on *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in a hamster model. *Parasitol. Res.* 2013;112(12):4211–4219. DOI: 10.1007/s00436-013-3613-y.
 54. Pechdee P., Arunsan P., Boonsuya A., Thanchonngang C., Phinsiri S., Rattanapitoun N.K. et al. Efficacy of *Thunbergia laurifolia* crude extracts against carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Trop. Biomed.* 2025;42(1):65–75. DOI: 10.47665/tb.42.1.012.

55. Jamnongkan W., Thanee M., Yongvanit P., Loilome W., Thanan R., Kimawaha P. et al. Antifibrotic effect of xanthohumol in combination with praziquantel is associated with altered redox status and reduced iron accumulation during liver fluke-associated cholangiocarcinogenesis. *Peer J.* 2018;6:e4281. DOI: 10.7717/peerj.4281.
56. Pechdee P., Boonsuya A., Arunsan P., Thanchonnang C., La N., Rattanapitoon N.K. et al. Anthelmintic activity and pathophysiological effect of *Allium sativum* crude extract against carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Trop. Biomed.* 2024;41(4):427–437. DOI: 10.47665/tb.41.4.002.

Информация об авторах

Перина Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, catherineperina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4273-8228>

Буйко Евгений Евгеньевич – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, руководитель центра доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3326-729X>

Иванов Александр Анатольевич – канд. хим. наук, мл. науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ; руководитель отдела научных разработок, ООО «Биолит», г. Томск, ivanov.aa2@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0004-4321-388X>

Коротченко Наталия Валерьевна – медицинский представитель ООО «Биолит», г. Томск; врач-инфекционист, Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями, г. Томск, info@biolit.info, <http://orcid.org/0009-0000-0978-1999>

Удут Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, СибГМУ, г. Томск, udut.ev@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6104-4782>

✉ **Перина Екатерина Александровна**, catherineperina@gmail.com

Поступила в редакцию 26.06.25;
одобрена после рецензирования 27.07.25;
принята к публикации 28.07.25