

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АСКАРИДОЗА ЧЕЛОВЕКА АНТИГЕЛЬМИНТИКОМ В СОЧЕТАНИИ С ИБУПРОФЕНОМ И ВИТАМИННЫМ АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ С СЕЛЕНОМ

СЕМЕНОВ В.М., БЕКИШ В.Я., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., БЕКИШ Л.Э.,
ГИДРАНОВИЧ В.И., ЗОРИНА В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*

Резюме. Целью исследования была разработка комбинированного способа лечения аскаридоза, включающего специфическую (альбендазол, мебендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β -каротином с селеном на основе учета клинических проявлений инвазии, повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и их апоптоза. Установлено, что у больных кишечным аскаридозом наблюдаются генотоксические и цитотоксические изменения в лимфоцитах периферической крови, которые характеризуются ростом процента поврежденной ДНК в 4,4 раза и числа апоптотических клеток в 7,2 раза по сравнению с негативным контролем. Применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток и не способствует полной дегельминтизации. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект. Лечение аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека. Это характеризуется повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,56 раза, «момента хвоста» в 1,64 раза по сравнению с контролем. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладает комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β -каротин с Se. Эта схема терапии приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и полной дегельминтизации больных.

Ключевые слова: аскаридоз, антигельминтики, ибупрофен, генотоксическое, цитотоксическое, воздействия.

Abstract. The aim of this study was development of the combined method of ascariasis treatment with specific (albendazole, mebendazole), pathogenetic (ibuprofen) and antioxidant therapy with C, E vitamins and β -carotin with selenium by using on the basis of the account of clinical symptoms of invasion, damages of lymphocytes DNA of peripheral blood and their apoptosis. It is established, that the patients with intestinal ascariasis are observed genotoxic and cytotoxic changes in lymphocytes of peripheral blood, which are characterized by growth the percent of

damaged DNA in 4,4 times and number of apoptotic cells in 7,2 times in comparison with the negative control. The application of mebendazole monotherapy for ascariasis treatment results in decrease of genotoxic effect in lymphocytes of blood of the patients, but these sizes authentically exceed parameters of the donor's blood. The use of monotherapy with mebendazole does not change a high level of apoptotic cells and does not promote complete dehelminthisation. The application for treatment of ascariasis with albendazole monotherapy eliminate the genotoxic effect of invasion, but does not decrease its cytotoxic effect. The treatment of ascariasis with mebendazole, ibuprofen and complex of vitamins with selenium can not completely make lower genotoxic effect of ascariasis invasion lymphocytes of blood of the patients. It is characterized by increase of percent of DNA in "comets tails" in 1,56 times, "tail moment" in 1,64 times in comparison with the control. The most effective way of genome protection of the ascariasis patients is the combined treatment albendazole with ibuprofen and complex of vitamins C, E, β -carotin with selenium. This combined therapy results in decrease of levels of primary DNA damages and apoptotic cells up to parameters of the donors of blood and complete dehelminthisation of the patients.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, Бекиш В.Я.

Аскаридоз – антропонозный геогельминтоз, для ранней (миграционной) стадии которого характерны аллергические проявления инвазии (эозинофильные инфильтраты в легких, крапивница и др.), а во второй (кишечной) – наличие диспепсических явлений с возможными тяжелыми осложнениями [6]. Возбудителем заболевания является аскарида человеческая (*Ascaris lumbricoides*) – одна из самых крупных нематод (самка достигает в длину до 40, а самец – 15-25 см), паразитирующая в организме человека около года. Аскаридоз относится к инвазиям, имеющим важное значение для здравоохранения, поскольку паразиты нарушают функцию желудочно-кишечного тракта и способны поглощать витамины антиоксидантного характера действия (С, Е, А) [4]. Человек может заразиться, заглатывая инвазионные яйца через загрязненные руки, овощи, почву (геофагия). Человек является для паразита окончательным хозяином и источником инвазии.

Аскаридоз считается наиболее распространенным геогельминтозом в мире, которым ежегодно болеют до 1,2 миллиарда людей [10]. По данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» заболеваемость аскаридозом в Республике Беларусь с 1997 по 2007 гг. находилась в пределах от 400,6 до 59,4 случаев на 100 тыс. населения.

Для лечения аскаридоза применяют производные бензимидазола – мебендазол и альбендазол, обладающие сходным действием на личинки паразита, а также пирантел. Полученные разными авторами данные об эффективности этих препаратов, дозировке, кратности назначения и продолжительности курса лечения весьма противоречивы. Кроме того, следует

учитывать, что специфическое лечение гельминтозов мебендазолом, ивермектином и празиквантелом может сопровождаться эмбриотоксическим, фетотоксическим, мутагенным и тератогенным воздействиями [11].

Патогенное действие аскарид на организм человека обусловлено механическим воздействием на слизистую кишечника, нейрорефлекторным влиянием, аллергическими реакциями, а также снижением уровней витаминов антиоксидантного характера действия. Аскариды могут проникать в печеночные ходы, протоки поджелудочной железы, желудок и далее через пищевод и глотку в дыхательные пути. У больных аскаридозом отмечаются головная боль, слабость, головокружение, снижение работоспособности и памяти. Аскариды могут быть причиной кишечной непроходимости и обтурационной желтухи.

Паразитирование аскарид в кишечнике человека при средней степени инвазии приводит к увеличению количества вторичных повреждений наследственного аппарата лимфоцитов периферической крови больного в виде роста аберрантных клеток [2]. В экспериментальных исследованиях показано, что инвазия аскаридами сопровождается эмбриотоксическим, генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических, генеративных и эмбриональных клетках в виде роста одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК и числа апоптотических клеток [5].

При терапии тканевых и кишечных нематодозов целесообразно применение неспецифических противовоспалительных препаратов (индометацин, ибупрофен), которые снижают аллергические осложнения заболеваний и обладают антимуtagenным действием, защищая геном больного [3]. Сочетанная терапия миграционного аскаридоза мебендазолом с индометацином приводит к снижению аберрантных клеток в 2 раза по сравнению с лечением только мебендазолом [1]. Лечение кишечного аскаридоза мебендазолом у больных людей нормализует высокий уровень аберрантных лимфоцитов крови спустя 3 дня от начала терапии [2].

Приведенные выше данные послужили основанием для разработки комбинированного способа лечения аскаридоза, включающего специфическую (альбендазол, мебендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β -каротином с селеном на основе учета клинических проявлений инвазии, повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и их апоптоза.

Методы

Изучение особенностей клинического течения, уровней повреждений ДНК, апоптотических клеток в периферической крови до и после лечения альбендазолом или мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантного характера проводили у 23 больных аскаридозом в возрасте от 6 до 15 лет. Для оценки эффективности лечения учитывались следующие показатели: регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства); уровни первичных повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и апоптотических клеток; исчезновение яиц аскарид в фекалиях.

Определяли уровни одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов лимфоцитов периферической крови больных до лечения и через 3 дня после терапии. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные лимфоцитов 10 доноров крови.

Для лечения аскаридоза были использованы следующие препараты: альбендазол в таблетках по 200 мг; мебендазол в таблетках по 100 мг; витаминный антиоксидантный комплекс, в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β -каротина и 20 мкг селена или эти витамины и Se отдельно в таких же дозировках; ибупрофен в 2 % суспензии или в таблетках по 200 мг.

Больные были разделены на четыре группы. Первая группа (6 человек) получала монотерапию мебендазолом, вторая (7 человек) – монотерапию альбендазолом, третья (5 человек) – комбинированную терапию мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se, четвертая (5 человек) – комбинированную терапию альбендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se. Во всех группах альбендазол назначали согласно рекомендациям ВОЗ от 2002 г. однократно в дозе 15 мг/кг при массе тела менее 60 кг в два приема и при массе тела более 60 кг – 400 мг в сутки однократно [14]. Мебендазол назначали для возраста старше 2 лет по 100 мг (1 таблетка) 2 раза в день (утром и вечером). Ибупрофен назначали в течение 3-х дней (20 мг/кг массы тела в три приёма для возрастной группы 6-7 лет, 1/2 таблетки 4 раза в день – для возраста старше 8 лет) и витаминный антиоксидантный комплекс с селеном – в течение 3-х дней (1/4 таблетки в день).

Для изучения возможных генотоксических и цитотоксических нарушений в лимфоцитах больных аскаридозом до и после лечения применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток (метод «ДНК-комет») по N.P. Singh et al., модифицированному B. Hellman et al. и нами [9, 7, 13]. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы «CASP v. 1.2.2». В микропрепаратах подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: «длина хвоста кометы» в пикселях; процент поврежденной ДНК в «хвосте кометы»; «момент хвоста», вычисленный программой из «длины хвоста», умноженной на процент поврежденной ДНК в «хвосте кометы». Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов аскарид в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой разбросанный во все стороны «хвост кометы».

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов доноров и больных аскаридозом приведены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1

Показатели метода «ДНК-комет» лимфоцитов периферической крови больных аскаридозом до и после лечения альбендазолом или мебендазолом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантов с селеном

Группа исследований	n	Длина «хвостов комет» (в пикселях)	Процент ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста»	Процент апоптотических клеток
Негативный контроль (доноры крови)	10	12,43±0,34	0,98±0,56	0,11±0,02	0,36±0,45
Аскаридоз	23	27,57±0,88*	4,68±0,56*	1,85±0,12*	2,80±0,49*
Лечение мебендазолом	6	18,37±1,49* [#]	4,94±0,81*	0,66±0,22* [#]	2,60±0,35*
Лечение альбендазолом	7	13,35±1,44 [#]	0,96±0,45 [#]	0,14±0,07 [#]	2,70±0,69*
Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	5	13,22±0,89 ^{#@}	1,53±0,42* ^{#@}	0,18±0,06* ^{#@}	0,46±0,79 ^{#@}
Лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	5	11,35±0,57 [#]	0,78±0,32 [#]	0,12±0,06 [#]	0,45±0,15 ^{#@}

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля, [#] – от данных больных до лечения, [@] – от данных больных, получавших терапию только мебендазолом или альбендазолом при P<0,01-0,05.

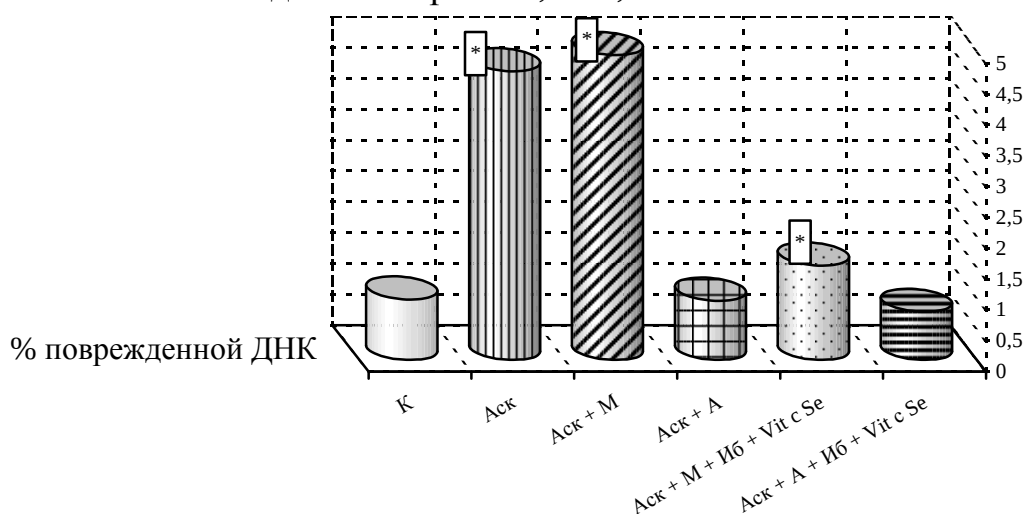


Рис.1. Изменения первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток лимфоцитов больных аскаридозом до и после комбинированного лечения.

Примечание: К – доноры; Аск – больные аскаридозом; М – мебендазол; А – альбендазол; Иб – ибупрофен; Vit с Se – комплекс витаминов с селеном; * – достоверное отличие от данных доноров при P<0,01-0,05.

«Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови больных аскаридозом была достоверно выше контрольного уровня в 2,2 раза. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» был выше в 4,8 раза по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» превысил в 16,8 раза показатель

контроля. Процент апоптотических клеток крови был выше в 7,8 раза по сравнению с донорами крови.

При лечении мебендазолом «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 1,5 раза данных до лечения, но в 1,5 раза превышала показатель негативного контроля. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» лимфоцитов крови больных аскаридозом в 5 раз превысил контрольный уровень и не изменялся по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов был выше контрольного уровня в 6 раз, но в тоже время был меньше в 2,8 раза, чем до лечения. Процент апоптотических клеток не изменялся по отношению к данным, полученным до лечения, и в 7,5 раза превышал показатель доноров крови. Двое больных через три дня после лечения мебендазолом жаловались на боли в животе, диспепсические расстройства. У них обнаруживались яйца аскарид в фекалиях.

После лечения альбендазолом «длина хвостов комет» не отличалась от показателей контроля и в 2,1 раза была меньше, чем до лечения. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» не превышал контрольный показатель и достоверно был меньше в 4,9 раза по сравнению с данными, полученными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов больных аскаридозом не превысил показатель контроля и достоверно был ниже в 13,2 раза по отношению к данным до лечения. Процент апоптотических клеток в 7,5 раза был выше данных контроля и не отличался от показателей, полученных до лечения. Через три дня после лечения альбендазолом, больные жалоб не предъявляли, и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

При лечении мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 2,1 и 1,4 раза данных до лечения и терапии только мебендазолом соответственно. Данные показатели достоверно не превышали контрольные. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» у больных аскаридозом при комбинированном лечении в 3,1 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 3,2 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако этот показатель в 1,6 раза достоверно превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» лимфоцитов у больных аскаридозом при комбинированном лечении в 10,3 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 3,7 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако «момент хвоста» лимфоцитов больных достоверно в 1,6 раза превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня. Через три дня после лечения больные жалоб не предъявляли и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

После лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 2,4 раза данных до лечения. Данный показатель не превышал контрольный уровень. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» у больных аскаридозом при комбинированном лечении был в 6 раз ниже данных,

полученных до лечения, и достоверно не превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» лимфоцитов крови при лечении аскаридоза альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se был ниже показателя, полученного до лечения в 15,42 раза. «Момент хвоста» лимфоцитов крови при комбинированном лечении аскаридоза не отличался от контрольного уровня. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня. Через три дня после лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se больные жалоб не предъявляли и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

На основании клинических результатов лечения больных аскаридозом предлагается следующая схема лечения заболевания с учётом возраста пациентов и выбора антипаразитарного препарата (Таблица 2).

Таблица 2

Схема лечения больных аскаридозом

Препарат	Доза препарата	Время приема	Длительность курса
Терапия выбора			
Альбендазол в табл. по 200 мг	При массе тела менее 60 кг – 15 мг/кг в сутки в два приема При массе тела более 60 кг – 400 мг в сутки однократно	Внутрь после еды	Одни сутки
Ибупрофен в табл. по 200 мг	Для возраста 3-7 лет – 20 мг/кг массы тела в 3 приема в день. Для возраста 8-12 лет – ½ таблетки 3 раза в день. Для возраста старше 12 лет – 1 таблетка 3 раза в день.	Внутрь после еды	3 дня
Витаминный комплекс	Для возраста 3-15 лет – Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, β-каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг. Для возраста старше 15 лет – Vit. C – 100 мг, Vit. E – 30 мг, β-каротин – 6 мг, Se – 0,03 мг	Внутрь после еды	3 дня
Терапия резерва антигельминтного препарата			
Мебендазол в табл. по 100 мг.	Для возраста старше 2 лет – 1 таблетка 2 раза в день (утром и вечером)	Внутрь после еды	3 дня
Пирантел в табл. по 250 мг	Для возраста от 6 месяцев до 2 лет – ½ таблетки в день. Для возраста 2-6 лет – 1 таблетка в день. Для возраста 6-12 лет – 2 таблетки в день. Для возраста 6-12 лет – 2 таблетки в день. Для возраста старше 12 лет – 3 таблетки в день, при массе тела более 75 кг – 4 таблетки в день.	Внутрь после еды	Одни сутки

Обсуждение

Установлено, что применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не нормализовала высокий уровень апоптотических клеток, который превышает показатель доноров крови, а также не способствовала полной дегельминтизации (обнаружение у двух больных яиц аскарид в фекалиях через три дня после лечения). Полученные данные можно объяснить тем, что антигельминтики, применяемые при терапии аскаридоза, обладают мутагенным воздействием на клетки млекопитающих. Мебендазол способен повышать число микроядер, сестринских хроматидных обменов в клетках мышей *in vivo* [12] и снижать активность антиоксидантных ферментов у крыс [8]. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом способствовало полной дегельминтизации и элиминировало генотоксический эффект инвазии, но не устраняло ее цитотоксический эффект. Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не могло полностью снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека, что характеризовалось повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,6 раза, «момента хвоста» в 1,6 раза по сравнению с контролем. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладало комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β -каротин с Se. Эта схема терапии приводила к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и способствовала полной дегельминтизации больных.

Заключение

1. У больных кишечным аскаридозом наблюдаются генотоксические и цитотоксические изменения в лимфоцитах периферической крови, которые характеризуются ростом процента поврежденной ДНК в 4,4 раза и числа апоптотических клеток в 7,2 раза по сравнению с негативным контролем.

2. Применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток и не способствует полной дегельминтизации. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект.

3. Лечение аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека. Это характеризуется повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,6 раза, «момента хвоста» в 1,6 раза по сравнению с контролем.

4. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладает комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β -каротин с Se. Эта схема терапии приводит к

снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и полной дегельминтизации больных.

Литература

1. Бекиш, В.Я. Влияние терапии экспериментального аскаридоза мебендазолом и индометацином на цитогенетические изменения в клетках костного мозга белых мышей / В.Я. Бекиш // Теоретические и практические аспекты медицины: Сб. науч. трудов. – Витебск, 1998. – С. 140–145.
2. Бекиш, В.Я. Характеристика хромосомного аппарата соматических клеток больных кишечным аскаридозом до и после дегельминтизации / В.Я. Бекиш // Вопросы медицины и фармации: тез. докл. 51 науч. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ. – Витебск, 1999. – С. 11–12.
3. Бекиш, В.Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш. – Витебск, Изд-во ВГМУ, 2004. – 218 с.
4. Бекиш, О.-Я.Л. Витамины и гельминтозы / О.-Я.Л. Бекиш, А.Д. Бухавцова // Здоровоохранение Белоруссии. – 1964. – № 12. – С. 38–40.
5. Зорина, В.В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В.В. Зорина, О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120–127.
6. Паразитарные болезни человека / под. ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб.: Фолиант, 2008. – 586 с.
7. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: метод. рекомендации / А.Д. Дурнев [и др.]; утв. РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
8. Толстой, В.А. Перекисное окисление липидов при трихинеллезной инвазии и возможность его коррекции антиоксидантами в эксперименте / В.А. Толстой, Р.Г. Заяц, Т.С. Морозкина // Здоровоохранение. – 2001. – №10. – С. 9–12.
9. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / B. Hellman [et al] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P.185–192.
10. Bethony, J. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.
11. Bialek, R. Parasitic infections in pregnancy and congenital parasitoses. II. Helminth infections / R. Bialek, J. Knobloch // Z Geburtshilfe Neonatol. – 1999. – Vol. 203, N 3. – P. 128–133.
12. Mutagenesis quimico: Riesgo y beneficio en el consume de antiparasitarios / M. Mudry [et al.] // Interciencia. – 1995. – Vol. 20, N 4. – P. 204–211.
13. Singh, N. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh, M. McCoy, R. Tice, E. Schneider // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P.184–191.
14. World Health Organization Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.