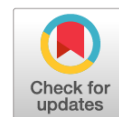


УДК 616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624703>

Обзорная статья



Оценка фармакологической эффективности и потенциала применения нитазоксанида — препарата тиазолидного ряда широкого спектра действия

В.В. Русановский, А.А. Савельева, З.Г. Тадтаева, Е.С. Астудин, А.Е. Кривошеин,
А.А. Акимов, Н.А. Курицына

Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена возможности и перспективе применения нитазоксанида при широком спектре болезней. На основании литературных данных авторы оценивают фармакологическую эффективность и обосновывают потенциал применения нитазоксанида при бактериальных, гельминтных, протейных, вирусных и онкологических заболеваниях. Эта информация представляет интерес и может быть использована для принятия решения о необходимости проведения клинических испытаний нитазоксанида на территории России. Систематический поиск актуальной информации в четырех базах данных: PubMed, EMBASE, Web of Science и Cochrane Library проводили до 1 декабря 2023 г. Работы включали доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*, а также рандомизированные клиническими исследования, сравнивавшие фармакологическую эффективность нитазоксанида и плацебо. Препарат тиазолидного ряда широкого спектра действия нитазоксанид обладает антибактериальной, противопротозойной, антигельминтной, противовирусной и противоопухолевой активностью. Это достигается посредством его фармакологических свойств: регуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации и миграции клеток; активирования звеньев врожденного иммунитета; влияния на синтез и активацию белков клетки, часть которых — звенья клеточных сигнальных путей; связывания с белками вирусов, бактерий, простейших и гельминтов с нарушением их жизнедеятельности; иммуномоделирующего действия путем регуляции активности про- и противовоспалительных цитокинов. В статье систематизированы и обобщены актуальная информация о фармакодинамике нитазоксанида, а также результаты доклинических и клинических исследований препарата, рассмотрены дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: нитазоксанид; тиазолиды; нитазоксанид; противовирусные; антигельминтные; противопротозойные; антибактериальные; противоопухолевые.

Как цитировать

Русановский В.В., Савельева А.А., Тадтаева З.Г., Астудин Е.С., Кривошеин А.Е., Акимов А.А., Курицына Н.А. Оценка фармакологической эффективности и потенциала применения нитазоксанида — препарата тиазолидного ряда широкого спектра действия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 1. С. 81–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624703>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624703>

Review Article

Pharmacological efficacy and potential of the use of nitazoxanide, a thiazolide drug with a wide spectrum of action

Vladimir V. Rusanovsky, Anastasiya A. Saveleva, Zara G. Tadtava, Egor S. Astudin, Aleksandr E. Krivoshein, Aleksandr A. Akimov, Natalia A. Kuritsina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the possibility and prospects of using nitazoxanide in a wide range of diseases. Based on literature data, the authors evaluate the pharmacological effectiveness and substantiate the potential of using nitazoxanide in bacterial, helminthic, protean, viral and oncological diseases. This information is of interest and can be used to decide on the need to conduct clinical trials of nitazoxanide in Russia. A systematic search for current information was conducted in four databases until December 1, 2023: PubMed, EMBASE, Web of Science and Cochrane Library. The work included preclinical studies *in vitro* and *in vivo*, as well as randomized clinical trials comparing the pharmacological effectiveness of nitazoxanide and placebo. The broad-spectrum thiazolide drug nitazoxanide has antibacterial, antiprotozoal, anthelmintic, antiviral and antitumor activity. This is achieved through its pharmacological properties, namely: regulation of the cell cycle, apoptosis, cell proliferation and migration; activation of innate immunity; influence on the synthesis and activation of cell proteins, some of which are links in cellular signaling pathways; binding to proteins of viruses, bacteria, protozoa and helminths with disruption of their vital functions; immunomodulating effect by regulating the activity of pro- and anti-inflammatory cytokines. The article systematizes and summarizes current information on the pharmacodynamics of nitazoxanide, as well as the results of preclinical and clinical studies of the drug, and discusses further prospects.

Keywords: nitazoxanide; thiazolides; thiazoxanide; antiviral; anthelmintics; antiprotozoal; antibacterial; antitumor.

To cite this article

Rusanovsky VV, Saveleva AA, Tadtava ZG, Astudin ES, Krivoshein AE, Akimov AA, Kuritsina NA. Pharmacological efficacy and potential of the use of nitazoxanide, a thiazolide drug with a wide spectrum of action. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):81–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624703>

Received: 16.12.2023

Accepted: 28.02.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Нитазоксанид (НТЗ), первый тиазолид, был открыт французскими учеными Жаном-Франсуа Россиньолем и Раймоном Кавье в 1974 г. В 1976 г. ими были запатентованы новые производные 2-бензамидо-5-нитротиазолов, которые обладали противопаразитарной и фингицидной активностью [1]. В 1984 г. в журнале «American Journal of Tropical Medicine & Hygiene» Россиньолю опубликовал исследование, в котором описывался эффект НТЗ на пациентов, инфицированных *Taenia saginata* и *Hymenolepis nana* [2]. Впоследствии совместно с Romark laboratories и Unimed Pharmaceuticals в США проводились исследования НТЗ против криптоспориальной диареи у пациентов с ВИЧ-инфекцией [3], однако из-за проблем с набором участников и методологией исследования «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США» отклонило заявку на ускоренное одобрение данного препарата [4]. В 2003 г. была доказана эффективность НТЗ при лечении циклоспориаза, изоспориаза и амебиаза [5], а в 2007 г. в публикации «International journal of infectious diseases» была подтверждена эффективность против *Taenia saginata* [6]. В 2011 г. было описано успешное применение НТЗ совместно с ванкомицином у одного пациента с рецидивирующей инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* [7].

В связи с новыми открытиями в сфере вирусологии и паразитологии, а также возрастающей проблемой антибиотикорезистентности остро стоит вопрос о необходимости внедрения в практику новых лекарственных средств [8]. В последние годы возрос интерес к НТЗ как препарату-кандидату на эту роль, что отражается в экспоненциальном росте количества проводимых исследований его механизмов действия, результаты которых являются многообещающими [9, 10]. Помимо этого, в недавних исследованиях была обнаружена противоопухолевая активность НТЗ, что может оказать значительное влияние на успех лечения раковых заболеваний в будущем [11].

На данный момент НТЗ применяется в США под торговой маркой Alinia® в виде пероральной суспензии (пациенты в возрасте 1 года и старше) и таблеток (пациенты в возрасте 12 лет и старше) для лечения диареи, вызванной *Giardia lamblia* или *Cryptosporidium parvum* [12]. В России препарат не зарегистрирован.

АНТИПРОТОЗОЙНАЯ АКТИВНОСТЬ

Нитазоксанид проявляет антипротозойную активность, вносясь в реакцию переноса электрона, зависимую от пируватферредоксина/флаводоксина оксидоредуктазы, которая является важной реакцией, необходимой для анаэробного энергетического метаболизма различных микроорганизмов. Таким образом, рост спорозоитов и трофозоитов ингибируется, что облегчает симптомы диареи. Помимо этого, НТЗ вызывает повреждение клеточных мембран и деполяризацию митохондриальной мембраны у паразитических простейших, ингибируя при этом ферменты хинооксидоредуктазу, нитроредуктазу-1 и протеиндисульфидизомеразу [13]. В исследовании *in vitro* влияние НТЗ на ультраструктуру трофозоитов включало набухание клеток и искажение их формы, перераспределение вакуолей, повреждение плазматических мембран и образование обширных пустых участков в цитоплазме простейших [14]. M.R. Hashan и соавт. [15] провели систематический обзор и метаанализ результатов рандомизированных контролируемых клинических испытаний НТЗ в терапии кишечных инфекций, в том числе вызванных простейшими, данные из которого представлены в табл. 1. Клинические испытания показывают, что НТЗ эффективен против криптоспориоза и лямблиоза, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов в возрасте до 12 лет [16–18], однако, для подтверждения этого предположения необходимо проведение дополнительных исследований [19]. В нескольких исследованиях НТЗ показал высокую активность против возбудителей амебиаза по сравнению с плацебо и метронидазолом [20–22]. Сообщается также, что при приеме НТЗ наблюдается значительно меньше побочных явлений, чем при терапии метронидазолом [22]. Это было показано в клиническом исследовании, в котором приняли участие 60 пациентов с диагностированным амебиазом, сопровождающимся абсцессами печени (табл. 2). Группа М получала метронидазол по 2–2,5 г/день внутривенно в условиях стационара или по 2–2,4 г/день перорально для амбулаторных пациентов три раза в день в течение 14 дней. Группа N получала НТЗ по 500 мг 2 раза в день перорально в течение 10 дней. Авторы отмечают, что в группе М частота побочных явлений была значительно выше, чем в группе N.

Таблица 1. Эффективность нитазоксанида в отношении паразитических простейших

Table 1. Effectiveness of nitazoxanide against parasitic protozoa

Вид	Эффективность нитазоксанида <i>in vivo</i>
<i>Giardia lamblia</i>	Высокий значимый ответ по сравнению с плацебо, метронидазолом и тинидазолом с (95 % ДИ 1,08–2,64; $p = 0,27$)
<i>Entamoeba histolytica</i>	Эффективен по сравнению с плацебо (95 % ДИ 1,35–2,40; $p < 0,001$)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Эффективен по сравнению с плацебо (95 % ДИ 1,22–1,74; $p < 0,0001$)

Таблица 2. Эффективность нитазоксанида в отношении паразитических простейших**Table 2.** Effectiveness of nitazoxanide against amoeba compared with metronidazole

Показатель	Группа М (метронидазол)	Группа Н (нитазоксанид)	<i>p</i>
Симптоматический клинический ответ	80 %	76,70 %	0,1
Полное разрешение абсцесса через 6 мес.	60 %	73,30 %	0,273

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

У нематод НТЗ ингибирует глутатион-S-трансферазу — основной фермент детоксикации, в результате чего эти организмы теряют устойчивость к некоторым лекарственным препаратам и защитным факторам иммунитета человека [13, 23], а также модулирует ген *Avr-14*, кодирующий субъединицу альфа-типа глутамат-управляемого хлорид-ионного канала, в результате чего образуются субстраты для противопаразитарных препаратов семейства avermectin, что повышает их эффективность. Авермектины, в свою очередь, усиливают воздействие глутамата на специфические для беспозвоночных ионные каналы, вызывая гиперполяризацию, приводящую к параличу нервно-мышечных систем беспозвоночных [13, 24, 25]. Таким образом, *in vitro* НТЗ показал себя как эффективный синергист противопгельминтных препаратов семейства avermectin. Некоторые клинические исследования подтверждают эффективность НТЗ против *Hymenolepis nana* [26] и других нематод, передающихся через почву [27, 28]. Помимо этого, было описано несколько клинических случаев лечения пациентов с эхинококкозом, длительно не поддающимся консервативному и хирургическому лечению. НТЗ назначали в дозе 500 мг каждые 12 ч в течение 3–24 мес. В двух случаях из пяти наблюдалось снижение количества кист эхинококка в мышечной ткани, еще в одном — в мягких тканях и костях [29].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Нитазоксанид способен вмешиваться во многие метаболические пути бактериальных клеток, что сказывается на их жизнедеятельности и вирулентности.

Так, у *Escherichia coli* он ингибирует пируватдегидрогеназу, что приводит к нарушению энергетического обмена [30], а также нарушает образование биопленок и гемоглиутинацию энтероагрегативными штаммами, блокируя сборку фимбрий AafA [31]. Кроме того, данный препарат нарушает мембранный потенциал и регуляцию кислотно-основного равновесия микобактерий туберкулеза [32] и подавляет путь шаперон/usher у грамотрицательных бактерий, нарушая при этом образование фимбрий, способствующих колонизации [13, 33]. М.А. Bailey и соавт. [34] показали, что НТЗ эффективен против *Mycobacterium leprae*. Введение через зонд мышам, инфицированным *M. leprae*, НТЗ в дозе 25 мг/кг обеспечивало антимиобактериальную активность, эквивалентную рифампицину в дозе 10 мг/кг [34]. Кроме того, было выявлено, что НТЗ значительно улучшает клинические показатели и психологическое состояние у пациентов с печеночной энцефалопатией по сравнению с рифаксиминном — антибактериальным препаратом широкого спектра действия [35].

Наиболее изучена активность НТЗ в отношении *C. difficile*. Результаты клинического испытания показали, что НТЗ по крайней мере так же эффективен, как метронидазол, при терапии криптоспориоза [36] (табл. 3). Была выявлена также активность НТЗ против штаммов *C. difficile*, устойчивых к метронидазолу [37].

Имеются данные об эффективности НТЗ против *Helicobacter pylori*. В 2006 г. журнал «Antimicrobial Agents and Chemotherapy» опубликовал исследование активности НТЗ против *H. Pylori* [38]. Авторы путем лабораторных исследований пришли к выводу, что НТЗ является неконкурентным ингибитором пируват : ферредоксин/флавооксидоредуктазы, одного из важнейших ферментов энергетического обмена *H. pylori* и других анаэробных

Таблица 3. Рандомизированное двойное слепое исследование для сравнения нитазоксанида и метронидазола при лечении госпитализированных пациентов с колитом, вызванным *C. difficile* (США, 2006 г.)**Table 3.** Randomized double-blind trial comparing nitazoxanide and metronidazole in the treatment of patients hospitalized for colitis caused by *C. difficile* (USA, 2006)

Показатель	Метронидазол (250 мг каждые 6 ч в течение 10 дней)	Нитазоксанид (500 мг каждые 12 ч в течение 7 дней)	Нитазоксанид (500 мг каждые 12 ч в течение 10 дней)
Клинический ответ после 7 дней терапии	82,40 %	90 %	88,9 %
Устойчивый клинический ответ после 31 дня терапии	57,60 %	65,80 %	74,3 %
Эффективность нитазоксанида по сравнению с метронидазолом			
Эффективность сопоставима (95 % ДИ 0,87–1,69; <i>p</i> = 0,26)			

бактерий. Выявлено, что из-за нацеливания НТЗ на активированный кофактор ферментативной реакции, а не на его субстрат этот препарат может избежать формирования лекарственной устойчивости.

В последующие годы были проведены клинические испытания данного препарата у пациентов с положительным тестом на *H. pylori*. В 2016 г. на базе амбулаторного отделения Tanta University Hospital было проведено двухнедельное исследование комбинации НТЗ (в дозе 500 мг в день), левофлоксацина (500 мг в день), омепразола (40 мг два раза в день) и доксицилина (100 мг два раза в день). В исследовании приняли участие 100 пациентов, на которых стандартная тройная терапия, включающая использование левофлоксацина (в дозе 500 мг в день) совместно с ингибиторами протонной помпы и амоксицилином (по 1 г два раза в день), не дала положительных результатов. Эрадикация была подтверждена антигеном *H. pylori* в кале через 6 нед. после окончания лечения. В общей сложности 94 пациента (94 %) завершили исследование с отличным соблюдением режима лечения. Только 1 пациент (1 %) прекратил лечение из-за непереносимых побочных эффектов, а 5 пациентов (5 %) не достигли хорошего соблюдения режима лечения. Тем не менее у 83 пациентов была успешная эрадикация *H. pylori* с общими показателями эрадикации 83 %. Побочные эффекты были зарегистрированы у 21 % пациентов: боль в животе (6 %), тошнота (9 %) и запор (12 %), головная боль (2 %) и головокружение (1 %) [39].

В 2022 г. в журнале «European Review for Medical and Pharmacological Sciences» опубликованы результаты клинического испытания комбинации НТЗ, ингибитора протонной помпы и кларитромицина на пациентах детского возраста. Количество участников эксперимента составляло 100 человек. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 получала тройную терапию на основе НТЗ (НТЗ, ингибитор протонной помпы и кларитромицин) в течение 14 дней, тогда как группа 2 получала стандартное лечение (метронидазол, омепразол и кларитромицин) в течение 14 дней. Из пациентов 92 % в группе нитазоксанида и 84 % в группе метронидазола выздоровели от инфекции, без статистически значимой разницы между двумя группами. У пациентов в группе НТЗ риск резистентной инфекции был на 54 % ниже (отношение шансов 0,5, 95 % ДИ 0,161–1,555), чем у пациентов в группе метронидазола. Исследователи пришли к выводу, что терапия на основе НТЗ привела к более высоким показателям эрадикации, чем стандартное лечение. Однако в этой конкретной группе пациентов разница не была существенной [40].

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Первое упоминание противовирусной активности НТЗ произошло только в 2006 г., когда были получены предварительные данные о его эффективности против ротавирусной диареи у детей [41]. В этом же году было

проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование НТЗ на 50 взрослых пациентах с диагностированным вирусным гастроэнтеритом, вызванным норовирусом, ротавирусом или аденовирусом, которое показало значительное сокращение времени течения заболевания ($p = 0,0055$ для подгруппы ротавируса и $p = 0,0295$ для подгруппы норовируса) и отсутствие нежелательных эффектов со стороны НТЗ [42]. В последующие годы были проведены испытания НТЗ против конкретных возбудителей вирусных гастроэнтеритов. Так, в 2009 г. он показал свою эффективность в сочетании с пробиотиками по сравнению с плацебо у детей в возрасте от 28 дней до 24 мес. с диагностированной ротавирусной инфекцией в слепом одинарном рандомизированном клиническом испытании. Оценивали длительность госпитализации ($p = 0,017$) и медианную продолжительность диареи ($p = 0,009$) [43]. НТЗ также имеет большое преимущество в борьбе с норовирусом у пациентов с ослабленным иммунитетом за счет ингибирования репликации вируса и синергичного действия с рибавирином путем активации клеточного противовирусного ответа [44]. Описано два клинических случая, где норовирусный гастроэнтерит был успешно вылечен НТЗ у пациентов-реципиентов трансплантатов органов на фоне приема иммунодепрессантов без снижения их дозы [45, 46]. Помимо этого, J. Morris и соавт. [47] сообщили об успешном лечении норовирусной инфекции у 14 пациентов-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, проходивших химио- и/или иммунотерапию со средним временем разрешения симптомов диареи 2–4 дня. Предварительные данные также говорят о том, что НТЗ может быть эффективен при диарее, вызванной аденовирусом и астровирусом [48, 49].

Нитазоксанид привлек внимание гепатологов после проведенного в 2008 г. исследования, где он показал свою эффективность против вирусных гепатитов В и С на клеточных культурах. Несмотря на то что фармакодинамика НТЗ оставалась неизвестной, результаты исследований *in vitro* показали, что НТЗ и его активный метаболит — тизаксонид — селективно ингибируют внутриклеточную репликацию вирусного гепатита В (ВГВ) и вирусного гепатита С (ВГС), а также внеклеточную продукцию вируса клетками. Несколько других тиазололидов также оказались эффективными ингибиторами репликации ВГВ в этой системе анализа. Комбинации НТЗ с любым из двух препаратов, лицензированных для терапии против ВГВ, таких как ламивудин и адефовир, продемонстрировали синергическое взаимодействие при использовании их на клеточных культурах, инфицированных ВГВ, а также с рекомбинантным интерфероном альфа-2b против ВГС [50].

В 2009 г. авторы публикации «Potential for hepatitis C virus resistance to nitazoxanide or tizoxanide» по результатам опытов *in vitro* заключили, что НТЗ и тизоксанид не вызывают приобретенной резистентности у ВГС. Они также подтвердили ранние предположения о том,

что НТЗ и тизоксанид ингибируют репликацию ВГС с помощью клеточно-опосредованного механизма, который отличается от механизма классических вирус-специфических препаратов, но дополняет механизм альфа-интерферона; потенциал использования этого класса препаратов для лечения хронического гепатита С, по их выводам, являлся многообещающим и требовал дальнейших клинических исследований [51].

Поиск механизма противовирусной активности НТЗ и его эффективности против вирусных гепатитов продолжались. В 2014 г. О. Ashiḡu и соавт. [52] показали, что НТЗ способен приводить к стрессу эндоплазматического ретикулаума, истощению накопленных в нем ионов кальция и выхода их в цитоплазму. По заключению авторов, этот процесс приводит к следующим последствиям:

1. Повышение уровня цитоплазматического кальция способствует активации протеинкиназы R, которая играет важную роль в противовирусном иммунном ответе, индуцируя воспаление.
2. Протеинкиназа R фосфорилирует трансляционный фактор eIF2 α , инактивируя его, что останавливает синтез многих белков клетки, в том числе белков-активаторов клеточного цикла, что проявляется в подавлении пролиферации.
3. Блокировка eIF2 α наряду с истощением запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме может приводить к нарушению правильного сворачивания и транспорта белков, транслируемых на мембране эндоплазматического ретикулума, таким образом подавляя сборку поверхностных вирусных белков, и, как следствие, снижая вирусную нагрузку.

Вызванная стрессом эндоплазматического ретикулума индукция апоптоза при этом подавляется различными механизмами, такими как индукция митофагии, опосредованное снижение концентрации внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) и активация сигнальных путей клетки, способствующих повышению выживаемости клеток [52].

В 2018 г. в журнале «Cellular and molecular gastroenterology and hepatology» была опубликована статья, которая на сегодняшний день наиболее полно описывает недавно открытые противовирусные механизмы НТЗ по отношению к ВГВ, а именно ингибирование им взаимодействия белка НВх и ДСБ-1. Согласно последним исследованиям, белок НВх вызывает деградацию комплекса Smc5/6, что приводит к нарушению репарации гомологичной рекомбинации

двухцепочечных разрывов ДНК и последующей клеточной трансформации [53], а также стабилизации вирусной ДНК, расположенной в ядре клетки хозяина, что в свою очередь влияет главным образом на репликацию вируса, трансляцию и транскрипцию вирусного генома [54]. К. Sekiba и соавт. [55] протестировали 817 препаратов-кандидатов на борьбу с ВГВ. Ими были определены 5 препаратов-кандидатов: торемифен, лоперамид, пимозид, винбластин и НТЗ. Хотя некоторые соединения не показали значительных эффектов в различных клеточных линиях, НТЗ обладал наиболее воспроизводимой и сильной ингибирующей функцией среди этих соединений в клетках НЕК293Т и HepG2. В дальнейших опытах было установлено, что НТЗ успешно ингибирует взаимодействие НВх и ДСБ-1, что приводит к восстановлению уровня белков структурного поддержания хромосом Smc5/6 и подавлению вирусной транскрипции. Было выявлено значительное снижение интенсивности репликации вируса и синтеза вирусной мРНК под действием НТЗ. Эти данные были подтверждены опытами на естественной модели заражения — клеточной линии гепатоцитов человека, где было показано, что НТЗ способен ингибировать репликацию вируса на ранних стадиях размножения [55].

Следует специально выделить два важных исследования второй фазы клинических испытаний НТЗ против гепатита С, обобщенные результаты которых представлены в обзорной статье «Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolidines», опубликованной в журнале «World J Gastroenterology» в 2009 г. По данным авторов, монотерапия НТЗ привела к устойчивому противовирусному ответу у 17 % обследованных пациентов; при сравнении стандартной схемы лечения и комбинированной терапии НТЗ в сочетании с пэгинтерфероном альфа-2а (двойной комбинации), а также НТЗ в сочетании с пэгинтерфероном альфа-2а и рибавирином (тройной комбинации) частота устойчивого вирусного ответа через 24 нед. после лечения продемонстрировала разницу 29 % между стандартным лечением и тройной комбинацией с НТЗ (табл. 4) [56].

Однако в 2013 г. было проведено независимое рандомизированное исследование для подтверждения эффективности НТЗ при лечении хронического гепатита С (ВГС). Были набраны пациенты с ВГС генотипа 4, ранее не получавшие лечения: группа 1 еженедельно получала подкожно пегилированный интерферон в дозе 160 мкг

Таблица 4. Зависимость формирования устойчивого вирусного ответа от вида терапии при вирусном гепатите С генотипа 4 по данным работы [56]

Table 4. Dependence of the formation of a stable viral response on the type of therapy for viral hepatitis C genotype 4 according to Ref. [56]

Вид терапии	Формирование устойчивого вирусного ответа	<i>p</i>
Стандартная терапия (пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин)	50 %	
Комбинированная терапия (нитазоксанид + пэгинтерферон альфа-2а)	61 %	0,023
Комбинированная терапия (нитазоксанид + пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин)	79 %	

в дополнение к рибавирину в зависимости от веса (1200 мг при весе ≥ 75 кг и 1000 мг при весе < 75 кг) в течение 48 нед., группа 2 получала монотерапию только НТЗ (500 мг два раза в день) в течение 4 нед. с последующей тройной терапией, включающей НТЗ, пегилированный интерферон и рибавирин, в течение следующих 48 нед. Авторы заключили, что добавление НТЗ к пегилированному интерферону и рибавирину не улучшает показатели вирусологического или биохимического ответа при хроническом ВГС генотипа 4 [57].

Что касается ВГВ, в 2008 г. в издании «The American Journal of Gastroenterology» был опубликован отчет о двух успешных случаях применения монотерапии НТЗ и его комбинации с адефовиром. У пациента 1 до терапии определялись ДНК ВГВ и HBeAg. Его лечили НТЗ в дозе 500 мг два раза в день. После 5-го месяца пациент прекратил лечение на 3 мес. из-за повышенного уровня аланин-аминотрансферазы, затем получал терапию НТЗ в дозе 500 мг/сут в течение 24 мес. Пациент 2 до терапии комбинацией НТЗ и адефовира был HBeAg-положительным, также определялась ДНК ВГВ. В течение 2 лет получал адефовир в дозе 10 мг/сут совместно с добавлением 500 мг НТЗ два раза в день (табл. 6) [58].

Во втором испытании, опубликованном в 2019 г. в журнале «Hepatology Communications», в исследовании были включены 9 мужчин в возрасте не менее 17 лет с хроническим гепатитом В без цирроза с различным уровнем определяемых вирусных антигенов. Препарат хорошо переносился с редкими легкими или умеренными побочными эффектами, в основном связанными с желудочно-кишечным трактом, включая диарею и боль в эпигастрии. Эти побочные явления были преходящими

и прошли в ходе лечения. Ни одно из нежелательных явлений не потребовало прекращения лечения. ДНК ВГВ стала необнаруживаемой (< 38 МЕ/мл) в сыворотке крови 8 из 9 пациентов (89 %) после 4–20 нед. лечения НТЗ. У 2 пациентов, у которых были положительные результаты на HBeAg, стали отрицательными через 4 и 16 нед. лечения соответственно. У 3 из 9 пациентов (33 %) выявился HBsAg-негативный результат, у 2 из них через 8 нед. и у 1 через 48 нед. лечения (табл. 7). Пациент с более поздними ответами (20 нед. с неопределяемой ДНК HBV, 16 нед. с отрицательным результатом HBeAg и 48 нед. с отрицательным результатом HBsAg) получал НТЗ в дозе 500 мг только один раз в день [59].

Противовирусная активность НТЗ также была показана в исследовании *in vitro* в отношении вируса Эбола. L.D. Jasenosky и соавт. [60] подтвердили предыдущие гипотезы о том, что НТЗ усиливает врожденный противовирусный клеточный иммунный ответ. Так, было показано, что НТЗ ингибирует репликацию вируса путем усиления активности гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой (*RIG-1*), что приводит к индукции белков семейства IFN-1. Кроме того, под воздействием НТЗ значительно увеличивалась сверхэкспрессивная активность MAVS — митохондриального противовирусного сигнального белка, индуцирующего экспрессию IFN- β посредством активации NF- κ B и IRF3, тем самым повышая противовирусный иммунитет [60–62].

Испытания НТЗ против инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, были проведены в отношении вирусов гриппа, парамиксовирусов и вируса краснухи. D. Tilmanis и соавт. [63] показали, что НТЗ проявляет высокую активность против 210 вирусов гриппа

Таблица 5. Зависимость формирования устойчивого вирусного ответа от вида терапии при вирусном гепатите С генотипа 4 по данным работы [57]

Table 5. Dependence of the formation of a stable viral response on the type of therapy for viral hepatitis C genotype 4 according to Ref. [57]

Вид терапии	Формирование устойчивого вирусного ответа	<i>p</i>
Пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин (48 нед.)	48 %	0,84
Нитазоксанид 24 нед., затем нитазоксанид + пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин (48 нед.)	50 %	

Таблица 6. Результаты лечения вирусом гепатите С (ВГВ) НТЗ и комбинацией НТЗ + адефовир

Table 6. Results of HCV treatment with NTZ and the combination of NTZ + adefovir

Пациент	ДНК ВГВ	HBeAg	HBsAg	HBsAt
№ 1	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
№ 2	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Положительно

Таблица 7. Исследование активности нитазоксанида при лечении 9 пациентов с вирусным гепатитом В (ВГВ) с различным уровнем определяемых вирусных частиц

Table 7. Activity of nitazoxanide in the treatment of nine patients with viral hepatitis B with different levels of detectable viral particles

Вирусный антиген, определяемый у испытуемых	ДНК ВГВ	HBeAg	HBsAg
До терапии	100 % (9 из 9)	22 % (2 из 9)	100 % (9 из 9)
После терапии	11 % (1 из 9)	0 (0 из 9)	77 % (7 из 9)

типа/подтипа A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B(линия Victoria) и B(линия Yamagata), среди которых были вирусы, устойчивые к ингибитору нейраминидазы. Эти данные подтверждаются результатами двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 650 человек с острым неосложненным гриппом [64]. S. Piacentini и соавт. [65] исследовали активность НТЗ против представителя семейства парамиксовирусов — вируса Сендай — на клеточных культурах и выявили, что он значительно подавляет репликацию вируса путем ингибирования синтеза и функционирования важного для этого вируса фактора патогенности — F-белка, а также снижает его цитопатический эффект. Эффективность НТЗ в отношении вируса краснухи была показана в исследовании *in vitro*, где было зарегистрировано его дозозависимое ингибирующее действие на этот вирус независимо от штамма и полное блокирование репликации в дозе 10 мкг/мл [66].

Примечательно, что многие пациенты, проходившие клинические испытания НТЗ находились в иммунодефицитном состоянии, в том числе по причине инфицирования ВИЧ. Помимо того, что один из механизмов действия этого препарата заключается в усилении врожденного противовирусного ответа, недавние исследования показали, что он может быть эффективен против самого ВИЧ за счет противовоспалительного эффекта и воздействия на определенные стадии жизненного цикла ВИЧ. Это происходит путем синергетического взаимодействия с кортизолом и ингибиторами обратной транскриптазы [67], а также непосредственного влияния на провоспалительные цитокины. Так, было показано, что НТЗ обладает сильным иммуномодулирующим эффектом, подавляя выработку провоспалительных медиаторов, включая TNF α , интерлейкин (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и IL-10 различными механизмами [68, 69].

Обобщая полученные данные, можно предположить, что НТЗ является противовирусным препаратом широкого спектра действия за счет усиления врожденного противовирусного иммунного ответа, подавления воспаления и воздействия на ключевые стадии жизненного цикла некоторых вирусов в основном за счет ингибирования синтеза и функционирования вирусных белков.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

В 2013 г. в публикации N. Di Santo и J. Ehrisman было высказано предположение о противоопухолевой активности НТЗ при раке яичников [70]. Авторы утверждают, что в опухолевых клетках яичников повышается активность протеиндисульфидизомеразы (PDI), которая участвует в реакции стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресс) [71] и способствует выживанию раковых клеток. При ЭПР-стрессе возникает ответ развернутого белка, который поддерживает баланс сворачивания протеинов в ЭПР [72]. Если эта реакция не наступает

или количество развернутых белков слишком велико, то ЭПР-стресс будет приводить к запрограммированной гибели клетки путем апоптоза [73]. Было выдвинуто предположение, что этот механизм можно использовать при лечении опухолевых заболеваний. В исследовании, проведенном P.E. Lovat и соавт. [74], было обнаружено, что антибиотик бацитрацин приводит к гибели клеток меланомы за счет ЭПР-стресса. Способность этого препарата ингибировать активность PDI привела к его воздействию на клетки меланомы [75]. Однако этот препарат обладает выраженной нефротоксичностью, вследствие чего его применение ограничено. В 2007 г. было обнаружено, что НТЗ также обладает способностью ингибировать PDI и приводить к апоптозу посредством ЭПР-стресса [76]. В отличие от бацитрацина, НТЗ не имеет ярко выраженных побочных эффектов.

Кроме PDI в раковых клетках яичника 2-го типа высоко экспрессируется IL-6 [77]. Он представляет собой провоспалительный цитокин, который участвует в различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая рак. При раке яичников IL-6 увеличивает выживаемость опухолевых клеток и повышает устойчивость к химиотерапии посредством передачи сигналов JAK/STAT [78]. В исследовании 2012 г. было установлено, что НТЗ напрямую подавляет производство IL-6 *in vitro* и *in vivo* на лабораторных мышах [79], что также позволяет рассматривать НТЗ как потенциальный препарат для лечения рака яичников.

В 2021 г. в журнале «Biochemical Pharmacology» было опубликовано исследование активности НТЗ на опухолевые клетки при раке мочевого пузыря [80]. Авторы выясняли, что НТЗ, повреждая митохондрии посредством PINK1-генерируемого фосфоубиквитина и пути, опосредованного рецептором аутофагии, может инициировать митофагию, которая является типом селективной аутофагии и ведет к избирательному удалению поврежденных или избыточных митохондрий [81]. В то же время, НТЗ нарушает поток митофагии на поздних стадиях за счет ингибирования активности лизосомальной деградации. Важную роль в этом процессе играют АФК, производимые митохондриями. Так, при использовании N-ацетилцистеина, антиоксиданта и цитопротектора [82], происходило ингибирование PINK1-зависимой инициации митофагии и облегчение лизосомальной дисфункции. Совместное использование нитазоксанида и хлорохина, препарата, применяющегося при малярии и способного ингибировать аутофагию [83], способствовало НТЗ-индуцированному апоптозу клеток опухоли мочевого пузыря. Исследование проводилось на 2D- и 3D-клеточных культурах, имитирующих ситуацию *in vivo*, и выявило значительное снижение ортотопических опухолей мочевого пузыря без выраженной системной токсичности. Авторы пришли к выводу, что применение НТЗ с участием АФК-опосредованной модуляции митофагии на разных стадиях является потенциально возможной тактикой терапии при раке мочевого пузыря.

В 2021 г. в журнале «Cancer Gene Therapy» было опубликовано исследование, демонстрирующее противоопухолевую активность НТЗ при раке толстой кишки. В статье утверждалось, что рецептор фарнезоида X, отвечающий за ингибирование продукции желчных кислот, которые в свою очередь могут индуцировать развитие колоректального рака [84], действует как супрессор опухоли толстой кишки. Однако было обнаружено, что повышенный уровень β -катенина в опухолевых клетках значительно ослабляет противоопухолевую активность фарнезоида X и обетейхоевой кислоты, которая является его агонистом. Противоопухолевая активность НТЗ проявляется в подавлении экспрессии β -катенина за счет стабилизации RAS2, который отвечает за цитруллирование и оборот β -катенина в опухолевых клетках [85]. Согласно данному исследованию можно предположить, что комбинация обетейхоевой кислоты и НТЗ может рассматриваться как потенциально возможная терапия лечения колоректального рака [86].

Исследование активности НТЗ на сигнальный путь Wnt/ β -катенин, который участвует в пролиферации клеток опухоли и формировании множественной лекарственной устойчивости, было опубликовано в 2022 г. Множественная лекарственная устойчивость является серьезной проблемой при лечении опухолевых заболеваний, так как формируется одновременно к большой группе препаратов, относящихся к разным классам [87]. Особую роль в формировании лекарственной резистентности играет сверхэкспрессия гена *ABCB1*, что приводит к выработке Р-гликопротеина, трансмембранного насоса, участвующего в выведении из клетки многих лекарственных средств [88]. с-Мус и циклин D1 были идентифицированы как протоонкогены, расположенные ниже путей Wnt/ β -катенин и MAPK. Путь MAPK, в свою очередь, регулирует пролиферацию, дифференцировку, подвижность и выживаемость клеток [89]. Воздействие НТЗ на клеточные линии LS174T приводило к повышению чувствительности клеток к оксалиплатину, который применяется как препарат первой линии при лечении колоректального рака. НТЗ подавлял сигнальный путь Wnt/ β -катенин за счет снижения активности гена *ABCB1* и ингибирования с-Мус и циклина D1 [90].

В исследовании, опубликованном в журнале «Biological Chemistry» в 2022 г., было изучено влияние НТЗ на клетки остеосаркомы человека (далее ОС) *in vitro* и *in vivo*. Результаты, полученные *in vitro*, показали, что НТЗ ингибировал пролиферацию, миграцию и инвазию, останавливал клеточный цикл в фазе G1 и индуцировал апоптоз клеток ОС. НТЗ подавлял активность сигнальных путей AKT/mTOR, функции которого: активация клеточного роста, пролиферации и ангиогенеза [91], а также Wnt/ β -катенина клеток ОС. В соответствии с результатами *in vitro* модель ортотопической имплантации клеток ОС 143B дополнительно подтвердила, что НТЗ ингибирует рост клеток ОС и метастазирование в легкие *in vivo*. Примечательно, что

НТЗ не вызвал видимого повреждения нормальных клеток и тканей [92].

В 2022 г. было опубликовано исследование НТЗ, как радиосенсибилизирующего препарата [93]. Авторы пришли к выводу, что НТЗ селективно и синергически сенсибилизировал опухолевые клетки, выращенные в виде сфероидов, к радиации. НТЗ аналогичным образом ингибирует рост опухолей ксенотрансплантатов клеток HCT116 GFP у мышей. Было выявлено, что НТЗ избирательно воздействует на покоящиеся лишённые глюкозы опухолевые клетки и повышал их чувствительность к радиации *in vitro*. Таким образом, авторы пришли к выводу, что НТЗ можно применять в качестве радиосенсибилизатора.

Z. Lü и соавт. [94] опубликовали исследование, доказывающее действие НТЗ на 20S протеосомы [94], функция которой состоит в деградации клеточных белков [95]. Ингибирование НТЗ всех субъединиц протеосомы приводит к стрессу ЭПР, запускает реакцию развернутого белка и индуцирует аутофагию на ранних стадиях, что приводит к гибели раковых клеток.

Влияние НТЗ на процесс метастазирования в кости при раке предстательной железы исследовали A.M. Ghaleb и соавт. [96]. Они пришли к выводу, что при костных метастазах, индуцированных транскрипционным фактором KLF5, стимулирующим клеточную пролиферацию, НТЗ оказывал мощный ингибирующий эффект в профилактическом и терапевтическом режимах. НТЗ также ингибировал дифференцировку остеокластов, клеточный процесс, ответственный за метастазирование в кости, индуцированное KLF5. НТЗ ослаблял функцию KLF5 при отрицательной регуляции 114 генов и положительной регуляции 127 генов. У пациентов с раком простаты изменения экспрессии некоторых генов были связаны с ухудшением общей выживаемости. Одним из таких изменений стала активация гена *MYBL2*, который кодирует белок, участвующий в развитии клеточного цикла [97] и функционально способствует метастазированию в кости при раке простаты. KLF5-K369Q связывался с промотором *MYBL2*, активируя его транскрипцию. Дополнительные анализы показали, что НТЗ связывался с белком KLF5 и ослаблял связывание KLF5-K369Q с промотором *MYBL2* [98].

Полученная информация является результатом лабораторных исследований. Клинических испытаний, связанных с использованием НТЗ при различных видах опухолей, не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая изложенные сведения, можно заключить, что препарат тиазолидного ряда широкого спектра действия НТЗ обладает антибактериальной, противопаразитарной, антигельминтной, противовирусной и противоопухолевой активностью. Это достигается посредством его фармакологических свойств, а именно: регуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации

и миграции клеток; активирования звеньев врожденного иммунитета; влияния на синтез и активацию белков клетки, часть которых — звенья клеточных сигнальных путей; связывания с белками вирусов, бактерий, простейших и гельминтов с нарушением их жизнедеятельности; иммуномоделирующего действия путем регуляции активности про- и противовоспалительных цитокинов. В статье систематизированы и обобщены актуальная информация о фармакодинамике НТЗ, а также результаты доклинических и клинических исследований препарата, рассмотрены дальнейшие перспективы. Результаты представляют интерес и могут быть использованы для рассмотрения решения о необходимости проведения по данным направлениям доклинических и клинических испытаний НТЗ в России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.А. Савельева, З.Г. Тадтаева, Е.С. Астудин, А.С. Кривошеин, А.А. Акимов, Н.А. Курицына — написание статьи, анализ данных;

В.В. Русановский, З.Г. Тадтаева — редактирование статьи, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.A. Saveleva, Z.G. Tadtava, E.S. Astudin, A.S. Krivoshein, A.A. Akimov, N.A. Kuritsina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; V.V. Rusanovsky, Z.G. Tadtava — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patent US 3950351. 1976 Apr 13. Rossignol J.F., Cavier R. New derivatives of 2-benzamido-5-nitro thiazoles. Phavic Sprl, assignee.
2. Smart T. NTZ trials for cryptosporidiosis // GMHC Treat Issues. 1995. Vol. 9, N. 9. P. 14.
3. Rossignol J.F., Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections // Am J Trop Med Hyg. 1984. Vol. 33, N. 3. P. 511–512. doi: 10.4269/ajtmh.1984.33.511
4. Roehr B. Another failed promise? NTZ gets the nix // J Int Assoc Physicians AIDS Care. 1998. Vol. 4, N. 8. P. 26–29.
5. Diaz E., Mondragon J., Ramirez E., Bernal R. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico // Am J Trop Med Hyg. 2003. Vol. 68, N. 4. P. 384–385.
6. Lateef M., Zargar S.A., Khan A.R., et al. Successful treatment of niclosamide- and praziquantel-resistant beef tapeworm infection with nitazoxanide // Int J Infect Dis. 2008. Vol. 12, N. 1. P. 80–82. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.017
7. Rafiullah F., Kanwal S., Majeed U.M., et al. Successful use of nitazoxanide in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection // BMJ Case Rep. 2011. Vol. 2011. P. bcr04201114123. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4123
8. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C., et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions // Lancet Infect Dis. 2013. Vol. 13, N. 12. P. 1057–1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9
9. Rodriguez-Morales A.J., Martinez-Pulgarin D.F., Muñoz-Urbano M., et al. Bibliometric assessment of the global scientific production of nitazoxanide // Cureus. 2017. Vol. 9, N. 5. P. e1204. doi: 10.7759/cureus.1204
10. Hemphill A., Mueller J., Esposito M. Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolidine anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections // Expert Opin Pharmacother. 2006. Vol. 7, N. 7. P. 953–964. doi: 10.1517/14656566.7.7.953
11. Di Santo N., Ehrisman J. A functional perspective of nitazoxanide as a potential anticancer drug // Mutat Res. 2014. Vol. 768. P. 16–21. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.05.005
12. alinia.com [интернет]. Alinia (nitazoxanide). Режим доступа: <https://www.alinia.com/healthcare-professionals/> Дата обращения: 10.10.2023.
13. Shakya A., Bhat H.R., Ghosh S.K. Update on Nitazoxanide: a multi-functional chemotherapeutic agent // Curr Drug Discov Technol. 2018. Vol. 15, N. 3. P. 201–213. doi: 10.2174/1570163814666170727130003
14. Cedillo-Rivera R., Chávez B., González-Robles A., et al. *In vitro* effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites // J Eukaryot Microbiol. 2002. Vol. 49, N. 3. P. 201–208. doi: 10.1111/j.1550-7408.2002.tb00523.x
15. Hashan M.R., Elhusseiny K.M., Huu-Hoai L., et al. Effect of nitazoxanide on diarrhea: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // Acta Trop. 2020. Vol. 210. P. 105603. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105603
16. Moron-Soto M., Gutierrez L., Sumano H., et al. Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs // Parasit Vectors. 2017. Vol. 10, N. 1. P. 52. doi: 10.1186/s13071-017-1998-7
17. Bailey J.M., Erramoupe J. Nitazoxanide treatment for giardiasis and cryptosporidiosis in children // Ann Pharmacother. 2004. Vol. 38, N. 4. P. 634–640. doi: 10.1345/aph.1D451
18. Doumbo O., Rossignol J.F., Pichard E., et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa // Am J Trop Med Hyg. 1997. Vol. 56, N. 6. P. 637–639. doi: 10.4269/ajtmh.1997.56.637

19. Li J., Kuang H., Zhan X. Nitazoxanide in the treatment of intestinal parasitic infections in children: a systematic review and meta-analysis // *Indian J Pediatr.* 2020. Vol. 87, N. 1. P. 17–25. doi: 10.1007/s12098-019-03098-w
20. Rossignol J.F., Ayoub A., Ayers M.S. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide // *J Infect Dis.* 2001. Vol. 184, N. 3. P. 381–384. doi: 10.1086/322038
21. Rossignol J.F., Kabil S.M., El-Gohary Y., Younis A.M. Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007. Vol. 101, N. 10. P. 1025–1031. doi: 10.1016/j.trstmh.2007.04.001
22. Goel V., Jain A., Sharma G., et al. Evaluating the efficacy of nitazoxanide in uncomplicated amebic liver abscess // *Indian J Gastroenterol.* 2021. Vol. 40, N. 3. P. 272–280. doi: 10.1007/s12664-020-01132-w
23. Смирнов Л.Л., Борвинская Е.В., Кочнева А.А., Суховская И.В. Глутатион-S-трансферазы у гельминтов // *Труды КарНЦ РАН.* 2015. № 11. С. 3–14. EDN: VBCYRT doi: 10.17076/eb213
24. Halloran D.M. Database of glutamate-gated chloride (GluCl) subunits across 125 nematode species: patterns of gene accretion and sequence diversification // *G3 (Bethesda).* 2022. Vol. 12, N. 2. P. jkab438. doi: 10.1093/g3journal/jkab438
25. El-Saber Batiha G., Alqahtani A., Ilesanmi O.B., et al. Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects // *Pharmaceuticals (Basel).* 2020. Vol. 13, N. 8. P. 196. doi: 10.3390/ph13080196
26. Chero J.C., Saito M., Bustos J.A., et al. Hymenolepis nana infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007. Vol. 101, N. 2. P. 203–205. doi: 10.1016/j.trstmh.2006.04.004
27. Hu Y., Ellis B.L., Yiu Y.Y., et al. An extensive comparison of the effect of anthelmintic classes on diverse nematodes // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N. 7. P. e70702. doi: 10.1371/journal.pone.0070702
28. Pyzocha N., Cuda A. Common intestinal parasites // *Amer Fam Physician.* 2023. Vol. 108, N. 5. P. 487–493. PMID: 37983700
29. Pérez-Molina J.A., Díaz-Menéndez M., Gallego J.I., et al. Evaluation of nitazoxanide for the treatment of disseminated cystic echinococcosis: report of five cases and literature review // *Am J Trop Med Hyg.* 2011. Vol. 84, N. 2. P. 351–356. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0513
30. Hoffman P.S., Sisson G., Croxen M.A., et al. Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2007. Vol. 51, N. 3. P. 868–876. doi: 10.1128/AAC.01159-06
31. Shamir E.R., Warthan M., Brown S.P., et al. Nitazoxanide inhibits biofilm production and hemagglutination by enteroaggregative *Escherichia coli* strains by blocking assembly of AaFA fimbriae // *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, N. 4. P. 1526–1533. doi: 10.1128/AAC.01279-09
32. de Carvalho LP, Darby CM, Rhee KY, Nathan C. Nitazoxanide disrupts membrane potential and intrabacterial PH homeostasis of mycobacterium tuberculosis // *ACS Med Chem Lett.* 2011. Vol. 2, N. 11. P. 849–854. doi: 10.1021/ml200157f
33. Busch A., Waksman G. Chaperone-usher pathways: diversity and pilus assembly mechanism // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012. Vol. 367, N. 1592. P. 1112–1122. doi: 10.1098/rstb.2011.0206
34. Bailey M.A., Na H., Duthie M.S., et al. Nitazoxanide is active against *Mycobacterium leprae* // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N. 8. P. e0184107. doi: 10.1371/journal.pone.0184107
35. Glal K.A.M., Abd-Elsalam S.M., Mostafa T.M. Nitazoxanide versus rifaximin in preventing the recurrence of hepatic encephalopathy: A randomized double-blind controlled trial // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021. Vol. 28, N. 10. P. 812–824. doi: 10.1002/jhbp.947
36. Musher D.M., Logan N., Hamill R.J., et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile colitis* // *Clin Infect Dis.* 2006. Vol. 43, N. 4. P. 421–427. doi: 10.1086/506351
37. Musher D.M., Logan N., Mehendiratta V., et al. *Clostridium difficile colitis* that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide // *J Antimicrob Chemother.* 2007. Vol. 59, N. 4. P. 705–710. doi: 10.1093/jac/dkl553
38. Lanata C.F., Franco M. Nitazoxanide for rotavirus diarrhoea? // *Lancet.* 2006. Vol. 368, N. 9530. P. 100–101. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68981-2
39. Guevara B., Cogdill A.G. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies // *Dig Dis Sci.* 2020. Vol. 65, N. 7. P. 1917–1931. doi: 10.1007/s10620-020-06193-7
40. Abd-Elsalam S., Kobtan A., El-Kalla F., et al. A 2-week Nitazoxanide-based quadruple treatment as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A single center experience // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, N. 24. P. e3879. doi: 10.1097/MD.0000000000003879
41. Shawky D., Salamah A.M., Abd-Elsalam S.M., et al. Nitazoxanide-based therapeutic regimen as a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: a randomized trial // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022. Vol. 26, N. 9. P. 3132–3137. doi: 10.26355/eurrev_202205_28730
42. Rossignol J.F., El-Gohary Y.M. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 24, N. 10. P. 1423–1430. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03128.x
43. Teran C.G., Teran-Escalera C.N., Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children // *Int J Infect Dis.* 2009. Vol. 13, N. 4. P. 518–523. doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.014
44. Dang W., Xu L., Ma B., et al. Nitazoxanide inhibits human norovirus replication and synergizes with ribavirin by activation of cellular antiviral response // *Antimicrob Agents Chemother.* 2018. Vol. 62, N. 11. P. e00707–e00718. doi: 10.1128/aac.00707-18
45. Siddiq D.M., Koo H.L., Adachi J.A., Viola G.M. Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide // *J Infect.* 2011. Vol. 63, N. 5. P. 394–397. doi: 10.1016/j.jinf.2011.08.002
46. Haubrich K., Gantt S., Blydt-Hansen T. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient // *Pediatr Transplant.* 2018. Vol. 22, N. 4. P. e13186. doi: 10.1111/petr.13186
47. Morris J., Morris C. Nitazoxanide is effective therapy for norovirus gastroenteritis after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21, N. 2. P. S255–S256. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.405
48. Hargest V., Sharp B., Livingston B., et al. Astrovirus replication is inhibited by nitazoxanide *in vitro* and *in vivo* // *J Virol.* 2020. Vol. 94, N. 5. P. e01706–e01719. doi: 10.1128/JVI.01706-19
49. Esquer Garrigos Z., Barth D., Hamdi A.M., et al. Nitazoxanide is a therapeutic option for adenovirus-related enteritis in immunocompromised adults // *Antimicrob Agents Chemother.* 2018. Vol. 62, N. 12. P. e01937–e01938. doi: 10.1128/AAC.01937-18

50. Rossignol J.F. Thiazolidines: a new class of antiviral drugs // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009. Vol. 5, N. 6. P. 667–674. doi: 10.1517/17425250902988487
51. Korba B.E., Elazar M., Lui P., et al. Potential for hepatitis C virus resistance to nitazoxanide or tizoxanide // *Antimicrob Agents Chemother*. 2008. Vol. 52, N. 11. P. 4069–4071. doi: 10.1128/AAC.00078-08
52. Ashiru O., Howe J.D., Butters T.D. Nitazoxanide, an antiviral thiazolide, depletes ATP-sensitive intracellular Ca(2+) stores // *Virology*. 2014. Vol. 462–463. P. 135–148. doi: 10.1016/j.virol.2014.05.015
53. Sekiba K., Otsuka M., Funato K., et al. HBx-induced degradation of Smc5/6 complex impairs homologous recombination-mediated repair of damaged DNA // *J Hepatol*. 2022. Vol. 76, N. 1. P. 53–62. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.010
54. Schollmeier A., Glitscher M., Hildt E. Relevance of HBx for hepatitis B virus-associated pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N. 5. P. 4964. doi: 10.3390/ijms24054964
55. Sekiba K., Otsuka M., Ohno M., et al. Inhibition of HBV transcription from cccDNA With nitazoxanide by targeting the HBx-DDB1 interaction // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 7, N. 2. P. 297–312. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.010
56. Nikolova K., Gluud C., Grevstad B., Jakobsen J.C. Nitazoxanide for chronic hepatitis C // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. N. 4. P. CD009182. doi: 10.1002/14651858.CD009182.pub2
57. Shehab H.M., Elbaz T.M., Deraz D.M. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial // *Liver Int*. 2014. Vol. 34, N. 2. P. 259–265. doi: 10.1111/liv.12267
58. Kolozsi W.Z., El-Gohary M., Keffe M.B., et al. Treatment of chronic hepatitis B (CHB) with nitazoxanide (Ntz) Alone or Ntz Plus Adefovir (ADV) for two years with loss of hepatitis B E antigen (HBeAg) and hepatitis B surface antigen (HbsAg) // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. P. S150–S151. doi: 10.14309/00000434-200809001-00390
59. Rossignol J.F., Bréchet C. A Pilot Clinical Trial of Nitazoxanide in the Treatment of Chronic Hepatitis B // *Hepatol Commun*. 2019. Vol. 3, N. 6. P. 744–747. doi: 10.1002/hep4.1339
60. Jasenosky L.D., Cadena C., Mire C.E., et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits ebola virus // *iScience*. 2019. Vol. 19. P. 1279–1290. doi: 10.1016/j.isci.2019.07.003
61. Matsumiya T., Stafforini D.M. Function and regulation of retinoic acid-inducible gene-I // *Crit Rev Immunol*. 2010. Vol. 30, N. 6. P. 489–513. doi: 10.1615/critrevimmunol.v30.i6.10
62. Zou P.F., Tang J.C., Li Y., et al. MAVS splicing variants associated with TRAF3 and TRAF6 in NF- κ B and IRF3 signaling pathway in large yellow croaker *Larimichthys crocea* // *Dev Comp Immunol*. 2021. Vol. 121. P. 104076. doi: 10.1016/j.dci.2021.104076
63. Tilmanis D., van Baalen C., Oh D.Y., et al. The susceptibility of circulating human influenza viruses to tizoxanide, the active metabolite of nitazoxanide // *Antiviral Res*. 2017. Vol. 147. P. 142–148. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.002
64. Haffizulla J., Hartman A., Hoppers M., et al.; US Nitazoxanide Influenza Clinical Study Group. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial // *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 14, N. 7. P. 609–618. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70717-0
65. Piacentini S., La Frazia S., Riccio A., et al. Nitazoxanide inhibits paramyxovirus replication by targeting the Fusion protein folding: role of glycoprotein-specific thiol oxidoreductase ERp57 // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N. 1. P. 10425. doi: 10.1038/s41598-018-28172-9
66. Pereyigina L., Hautala T., Seppänen M., et al. Inhibition of rubella virus replication by the broad-spectrum drug nitazoxanide in cell culture and in a patient with a primary immune deficiency // *Antiviral Res*. 2017. Vol. 147. P. 58–66. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.09.019
67. Gao G., Liu Y., Qu H., et al. Systematic identification of synergistic drug pairs targeting HIV // *Nat Biotechnol*. 2012. Vol. 30, N. 11. P. 1125–1130. doi: 10.1038/nbt.2391
68. Clerici M., Trabattini D., Pacci M., et al. The anti-infective Nitazoxanide shows strong immunomodulating effects (155.21) // *J Immunol*. 2011. Vol. 186, N. S1. P. 155.21. doi: 10.4049/jimmunol.186.Supp.155.21
69. Purandare N., Gomez-Lopez N., Arenas-Hernandez M., et al. The MNR1 activator nitazoxanide abrogates lipopolysaccharide-induced preterm birth in mice // *Placenta*. 2023. Vol. 140. P. 66–71. doi: 10.1016/j.placenta.2023.07.005
70. Di Santo N., Ehrisman J. Research perspective: potential role of nitazoxanide in ovarian cancer treatment. Old drug, new purpose? // *Cancers (Basel)*. 2013. Vol. 5, N. 3. P. 1163–1176. doi: 10.3390/cancers5031163
71. Wang L., Wang X., Wang C.C. Protein disulfide-isomerase, a folding catalyst and a redox-regulated chaperone // *Free Radic Biol Med*. 2015. Vol. 83. P. 305–313. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.007
72. Read A., Schröder M. The unfolded protein response: an overview // *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, N. 5. P. 384. doi: 10.3390/biology10050384
73. Moenner M., Pluquet O., Bouchecareilh M., Chevet E. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer // *Cancer Res*. 2007. Vol. 67, N. 2. P. 10631–10634. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1705
74. Lovat P.E., Corazzari M., Armstrong J.L., et al. Increasing melanoma cell death using inhibitors of protein disulfide isomerases to abrogate survival responses to endoplasmic reticulum stress // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68, N. 13. P. 5363–5369. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0035
75. Dickerhof N., Kleffmann T., Jack R., McCormick S. Bacitracin inhibits the reductive activity of protein disulfide isomerase by disulfide bond formation with free cysteines in the substrate-binding domain // *FEBS J*. 2011. Vol. 278, N. 12. P. 2034–2043. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08119.x
76. Müller J., Naguleswaran A., Müller N., Hemphill A. *Neospora caninum*: Functional inhibition of protein disulfide isomerase by the broad-spectrum anti-parasitic drug nitazoxanide and other thiazolidines // *Exp Parasitol*. 2008. Vol. 118, N. 1. P. 80–88. doi: 10.1016/j.exppara.2007.06.008
77. Lane D., Matte I., Rancourt C., Piché A. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 210. doi: 10.1186/1471-2407-11-210
78. Naugler W.E., Karin M. The wolf in sheep's clothing: The role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer // *Trends Mol Med*. 2008. Vol. 14, N. 3. P. 109–119. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007
79. Hong S.K., Kim H.J., Song C.S., et al. Nitazoxanide suppresses IL-6 production in LPS-stimulated mouse macrophages and TG-injected mice // *Int Immunopharmacol*. 2012. Vol. 13, N. 1. P. 23–27. doi: 10.1016/j.intimp.2012.03.002
80. Sun H., Ou T., Hu J., et al. Nitazoxanide impairs mitophagy flux through ROS-mediated mitophagy initiation and lysosomal dysfunction in bladder cancer // *Biochem Pharmacol*. 2021. Vol. 190. P. 114588. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114588
81. Ding W.X., Yin X.M. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis // *Biol Chem*. 2012. Vol. 393, N. 7. P. 547–564. doi: 10.1515/hsz-2012-0119

82. Ezeriņa D., Takano Y., Hanaoka K., et al. N-acetyl cysteine functions as a fast-acting antioxidant by triggering intracellular H₂S and sulfane sulfur production // *Cell Chem Biol.* 2018. Vol. 25, N. 4. P. 447–459.e4. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011
83. Mauthe M., Orhon I., Rocchi C., et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion // *Autophagy.* 2018. Vol. 14, N. 8. P. 1435–1455. doi: 10.1080/15548627.2018.1474314
84. Nguyen T.T., Ung T.T., Kim N.H., Jung Y.D. Role of bile acids in colon carcinogenesis // *World J Clin Cases.* 2018. Vol. 6, N. 13. P. 577–588. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.577
85. NTZ Increases β -catenin Citrullination to Suppress WNT Signaling // *Cancer Discov.* 2018. Vol. 8, N. 1. P. OF19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-214
86. Yu J., Yang K., Zheng J., et al. Synergistic tumor inhibition of colon cancer cells by nitazoxanide and obeticholic acid, a farnesoid X receptor ligand // *Cancer Gene Ther.* 2021. Vol. 28, N. 6. P. 590–601. doi: 10.1038/s41417-020-00239-8
87. Emran T.B., Shahriar A., Mahmud A.R., et al. Multidrug resistance in cancer: understanding molecular mechanisms, immunoprevention and therapeutic approaches // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 891652. doi: 10.3389/fonc.2022.891652
88. Hodges L.M., Markova S.M., Chinn L.W., et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) // *Pharmacogenet Genomics.* 2011. Vol. 21, N. 3. P. 152–161. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c
89. Cargnello M., Roux P.P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases // *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011. Vol. 75, N. 1. P. 50–83. doi: 10.1128/MMBR.00031-10
90. Hemmati-Dinarvand M., Ahmadvand H., Seghatoleslam A. Nitazoxanide and cancer drug resistance: targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway // *Arch Med Res.* 2022. Vol. 53, N. 3. P. 263–270. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.12.001
91. Li H., Zeng J., Shen K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer // *Arch Gynecol Obstet.* 2014. Vol. 290, N. 6. P. 1067–1078. doi: 10.1007/s00404-014-3377-3
92. Ye C., Wei M., Huang H., et al. Nitazoxanide inhibits osteosarcoma cells growth and metastasis by suppressing AKT/mTOR and Wnt/ β -catenin signaling pathways // *Biol Chem.* 2022. Vol. 403, N. 10. P. 929–943. doi: 10.1515/hsz-2022-0148
93. Karlsson H., Fryknäs M., Senkowski W., et al. Selective radiosensitization by nitazoxanide of quiescent clonogenic colon cancer tumour cells // *Oncol Lett.* 2022. Vol. 23, N. 4. P. 123. doi: 10.3892/ol.2022.13243
94. Lü Z., Li X., Li K., et al. Nitazoxanide and related thiazolides induce cell death in cancer cells by targeting the 20S proteasome with novel binding modes // *Biochem Pharmacol.* 2022. Vol. 197. P. 114913. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114913
95. Coux O., Tanaka K., Goldberg A.L. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes // *Annu Rev Biochem.* 1996. Vol. 65. P. 801–847. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.004101
96. Ghaleb A.M., Nandan M.O., Chanchevalap S., et al. Krüppel-like factors 4 and 5: the yin and yang regulators of cellular proliferation // *Cell Res.* 2005. Vol. 15, N. 2. P. 92–96. doi: 10.1038/sj.cr.7290271
97. MYBL2 MYB proto-oncogene like 2 [*Homo sapiens* (human)] Gene ID: 4605, updated on 10-Oct-2023
98. Huang Q., Liu M., Zhang D., et al. Nitazoxanide inhibits acetylated KLF5-induced bone metastasis by modulating KLF5 function in prostate cancer // *BMC Med.* 2023. Vol. 21, N. 1. P. 68. doi: 10.1186/s12916-023-02763-4

REFERENCES

1. Patent US 3950351. 1976 Apr 13. Rossignol JF, Cavier R. *New derivatives of 2-benzamido-5-nitro thiazoles*. Phavic Sprl, assignee.
2. Smart T. NTZ trials for cryptosporidiosis. *GMHC Treat Issues.* 1995;9(9):14.
3. Rossignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *Am J Trop Med Hyg.* 1984;33(3):511–512. doi: 10.4269/ajtmh.1984.33.511
4. Roehr B. Another failed promise? NTZ gets the nix. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 1998;4(8):26–29.
5. Díaz E, Mondragon J, Ramirez E, Bernal R. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(4):384–385.
6. Lateef M, Zargar SA, Khan AR, et al. Successful treatment of niclosamide- and praziquantel-resistant beef tapeworm infection with nitazoxanide. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):80–82. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.017
7. Rafiullah F, Kanwal S, Majeed UM, et al. Successful use of nitazoxanide in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0420114123. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4123
8. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057–1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9
9. Rodriguez-Morales AJ, Martinez-Pulgarin DF, Muñoz-Urbano M, et al. Bibliometric assessment of the global scientific production of nitazoxanide. *Cureus.* 2017;9(5): e1204. doi: 10.7759/cureus.1204
10. Hemphill A, Mueller J, Esposito M. Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(7):953–964. doi: 10.1517/14656566.7.7.953
11. Di Santo N, Ehrisman J. A functional perspective of nitazoxanide as a potential anticancer drug. *Mutat Res.* 2014;768:16–21. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.05.005
12. alinia.com [internet]. Alinia (nitazoxanide) [cited 10 oct. 2023]. Available from: <https://www.alinia.com/healthcare-professionals/>
13. Shakya A, Bhat HR, Ghosh SK. Update on nitazoxanide: a multifunctional chemotherapeutic agent. *Curr Drug Discov Technol.* 2018;15(3):201–213. doi: 10.2174/1570163814666170727130003
14. Cedillo-Rivera R, Chávez B, González-Robles A, et al. *In vitro* effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol.* 2002;49(3):201–208. doi: 10.1111/j.1550-7408.2002.tb00523.x
15. Hashan MR, Elhusseiny KM, Huu-Hoai L, et al. Effect of nitazoxanide on diarrhea: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Trop.* 2020;210:105603. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105603

16. Moron-Soto M, Gutierrez L, Sumano H, et al. Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):52. doi: 10.1186/s13071-017-1998-7
17. Bailey JM, Erramouspe J. Nitazoxanide treatment for giardiasis and cryptosporidiosis in children. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):634–640. doi: 10.1345/aph.1D451
18. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(6):637–639. doi: 10.4269/ajtmh.1997.56.637
19. Li J, Kuang H, Zhan X. Nitazoxanide in the treatment of intestinal parasitic infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pediatr*. 2020;87(1):17–25. doi: 10.1007/s12098-019-03098-w
20. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001;184(3):381–384. doi: 10.1086/322038
21. Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(10):1025–1031. doi: 10.1016/j.trstmh.2007.04.001
22. Goel V, Jain A, Sharma G, et al. Evaluating the efficacy of nitazoxanide in uncomplicated amebic liver abscess. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(3):272–280. doi: 10.1007/s12664-020-01132-w
23. Smirnov LP, Borvinskaya EV, Sukhovskaya IV, Kochneva AA. Glutathione s-transferases in helminths. *Trudy KarNTs RAN*. 2015;(11):3–14. EDN: VBCYRT doi: 10.17076/eb213 (In Russ.)
24. Halloran DM. Database of glutamate-gated chloride (GluCl) subunits across 125 nematode species: patterns of gene accretion and sequence diversification. *G3 (Bethesda)*. 2022;12(2):jkab438. doi: 10.1093/g3journal/jkab438
25. El-Saber Batiha G, Alqahtani A, Ilesanmi OB, et al. Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(8):196. doi: 10.3390/ph13080196
26. Chero JC, Saito M, Bustos JA, et al. Hymenolepis nana infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):203–205. doi: 10.1016/j.trstmh.2006.04.004
27. Hu Y, Ellis BL, Yiu YY, et al. An extensive comparison of the effect of anthelmintic classes on diverse nematodes. *PLoS One*. 2013;8(7):e70702. doi: 10.1371/journal.pone.0070702
28. Pyzocha N, Cuda A. Common intestinal parasites. *Amer Fam Physician*. 2023;108(5):487–493. PMID: 37983700.
29. Pérez-Molina JA, Díaz-Menéndez M, Gallego JI, et al. Evaluation of nitazoxanide for the treatment of disseminated cystic echinococcosis: report of five cases and literature review. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):351–356. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0513
30. Hoffman PS, Sisson G, Croxen MA, et al. Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):868–876. doi: 10.1128/AAC.01159-06
31. Shamir ER, Warthan M, Brown SP, et al. Nitazoxanide inhibits biofilm production and hemagglutination by enteroaggregative *Escherichia coli* strains by blocking assembly of AaFA fimbriae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1526–1533. doi: 10.1128/AAC.01279-09
32. de Carvalho LP, Darby CM, Rhee KY, Nathan C. Nitazoxanide disrupts membrane potential and intrabacterial PH homeostasis of *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Med Chem Lett*. 2011;2(11):849–854. doi: 10.1021/ml200157f
33. Busch A, Waksman G. Chaperone-usher pathways: diversity and pilus assembly mechanism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1592):1112–1122. doi: 10.1098/rstb.2011.0206
34. Bailey MA, Na H, Duthie MS, et al. Nitazoxanide is active against *Mycobacterium leprae*. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184107. doi: 10.1371/journal.pone.0184107
35. Glal KAM, Abd-Elsalam SM, Mostafa TM. Nitazoxanide versus rifaximin in preventing the recurrence of hepatic encephalopathy: A randomized double-blind controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(10):812–824. doi: 10.1002/jhbp.947
36. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile colitis*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):421–427. doi: 10.1086/506351
37. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, et al. *Clostridium difficile colitis* that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):705–710. doi: 10.1093/jac/dkl553
38. Lanata CF, Franco M. Nitazoxanide for rotavirus diarrhoea? *Lancet*. 2006;368(9530):100–101. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68981-2
39. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1917–1931. doi: 10.1007/s10620-020-06193-7
40. Abd-Elsalam S, Kobtan A, El-Kalla F, et al. A 2-week Nitazoxanide-based quadruple treatment as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A single center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3879. doi: 10.1097/MD.0000000000003879
41. Shawky D, Salamah AM, Abd-Elsalam SM, et al. Nitazoxanide-based therapeutic regimen as a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(9):3132–3137. doi: 10.26355/eurev_202205_28730
42. Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1423–1430. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03128.x
43. Teran CG, Teran-Escalera CN, Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):518–523. doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.014
44. Dang W, Xu L, Ma B, et al. Nitazoxanide inhibits human norovirus replication and synergizes with ribavirin by activation of cellular antiviral response. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e00707–e00718. doi: 10.1128/aac.00707-18
45. Siddiq DM, Koo HL, Adachi JA, Viola GM. Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide. *J Infect*. 2011;63(5):394–397. doi: 10.1016/j.jinf.2011.08.002
46. Haubrich K, Gantt S, Blydt-Hansen T. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2018;22(4):e13186. doi: 10.1111/petr.13186
47. Morris J, Morris C. Nitazoxanide is effective therapy for norovirus gastroenteritis after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):S255–S256. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.405

48. Hargest V, Sharp B, Livingston B, et al. Astrovirus replication is inhibited by nitazoxanide *in vitro* and *in vivo*. *J Virol.* 2020;94(5):e01706–e0119. doi: 10.1128/JVI.01706-19
49. Esquer Garrigos Z, Barth D, Hamdi AM, et al. Nitazoxanide is a therapeutic option for adenovirus-related enteritis in immuno-compromised adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12):e01937–e01118. doi: 10.1128/AAC.01937-18
50. Rossignol JF. Thiazolides: a new class of antiviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(6):667–674. doi: 10.1517/17425250902988487
51. Korba BE, Elazar M, Lui P, et al. Potential for hepatitis C virus resistance to nitazoxanide or tizoxanide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4069–4071. doi: 10.1128/AAC.00078-08
52. Ashiru O, Howe JD, Butters TD. Nitazoxanide, an antiviral thiazolide, depletes ATP-sensitive intracellular Ca(2+) stores. *Virology.* 2014;462–463:135–148. doi: 10.1016/j.virol.2014.05.015
53. Sekiba K, Otsuka M, Funato K, et al. HBx-induced degradation of Smc5/6 complex impairs homologous recombination-mediated repair of damaged DNA. *J Hepatol.* 2022;76(1):53–62. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.010
54. Schollmeier A, Glitscher M, Hildt E. Relevance of hbx for hepatitis B virus-associated pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4964. doi: 10.3390/ijms24054964
55. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, et al. Inhibition of HBV transcription from CCCDNA with nitazoxanide by targeting the HBX-DDB1 interaction. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(2):297–312. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.010
56. Nikolova K, Gluud C, Grevstad B, Jakobsen JC. Nitazoxanide for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD009182. doi: 10.1002/14651858.CD009182.pub2
57. Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. *Liver Int.* 2014;34(2):259–265. doi: 10.1111/liv.12267
58. Kolozsi WZ, El-Gohary M, Keeffe MB, et al. Treatment of chronic hepatitis B (CHB) with nitazoxanide (Ntz) alone or Ntz plus adefovir (ADV) for two years with loss of hepatitis B e antigen (HBeAg) and hepatitis B surface antigen (HbsAg). *Am J Gastroenterol.* 2008;103:S150–S151. doi: 10.14309/00000434-200809001-00390
59. Rossignol JF, Bréchet C. A pilot clinical trial of nitazoxanide in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Commun.* 2019;3(6):744–747. doi: 10.1002/hep4.1339
60. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits Ebola virus. *iScience.* 2019;19:1279–1290. doi: 10.1016/j.isci.2019.07.003
61. Matsumiya T, Stafforini DM. Function and regulation of retinoic acid-inducible gene-I. *Crit Rev Immunol.* 2010;30(6):489–513. doi: 10.1615/critrevimmunol.v30.i6.10
62. Zou PF, Tang JC, Li Y, et al. MAVS splicing variants associated with TRAF3 and TRAF6 in NF- κ B and IRF3 signaling pathway in large yellow croaker *Larimichthys crocea*. *Dev Comp Immunol.* 2021;121:104076. doi: 10.1016/j.dci.2021.104076
63. Tilmanis D, van Baalen C, Oh DY, et al. The susceptibility of circulating human influenza viruses to tizoxanide, the active metabolite of nitazoxanide. *Antiviral Res.* 2017;147:142–148. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.002
64. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al.; US Nitazoxanide Influenza Clinical Study Group. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):609–618. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70717-0
65. Piacentini S, La Frazia S, Riccio A, et al. Nitazoxanide inhibits paramyxovirus replication by targeting the Fusion protein folding: role of glycoprotein-specific thiol oxidoreductase ERp57. *Sci Rep.* 2018;8(1):10425. doi: 10.1038/s41598-018-28172-9
66. Perelygina L, Hautala T, Seppänen M, et al. Inhibition of rubella virus replication by the broad-spectrum drug nitazoxanide in cell culture and in a patient with a primary immune deficiency. *Antiviral Res.* 2017;147:58–66. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.09.019
67. Gao G, Liu Y, Qu H, et al. Systematic identification of synergistic drug pairs targeting HIV. *Nat Biotechnol.* 2012;30(11):1125–1130. doi: 10.1038/nbt.2391
68. Clerici M, Trabattoni D, Pacei M, et al. The anti-infective nitazoxanide shows strong immunomodulating effects (155.21). *J Immunol.* 2011;186(S1):155.21. doi: 10.4049/jimmunol.186.Supp.155.21
69. Purandare N, Gomez-Lopez N, Arenas-Hernandez M, et al. The MNRR1 activator nitazoxanide abrogates lipopolysaccharide-induced preterm birth in mice. *Placenta.* 2023;140:66–71. doi: 10.1016/j.placenta.2023.07.005
70. Di Santo N, Ehrisman J. Research perspective: potential role of nitazoxanide in ovarian cancer treatment. Old drug, new purpose? *Cancers (Basel).* 2013;5(3):1163–1176. doi: 10.3390/cancers5031163
71. Wang L, Wang X, Wang CC. Protein disulfide-isomerase, a folding catalyst and a redox-regulated chaperone. *Free Radic Biol Med.* 2015;83:305–313. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.007
72. Read A, Schröder M. The unfolded protein response: an overview. *Biology (Basel).* 2021;10(5):384. doi: 10.3390/biology10050384
73. Moenner M, Pluquet O, Bouchecareilh M, Chevet E. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer. *Cancer Res.* 2007;67(2):10631–10634. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1705
74. Lovat PE, Corazzari M, Armstrong JL, et al. Increasing melanoma cell death using inhibitors of protein disulfide isomerases to abrogate survival responses to endoplasmic reticulum stress. *Cancer Res.* 2008;68(13):5363–5369. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0035
75. Dickerhof N, Kleffmann T, Jack R, McCormick S. Bacitracin inhibits the reductive activity of protein disulfide isomerase by disulfide bond formation with free cysteines in the substrate-binding domain. *FEBS J.* 2011;278(12):2034–2043. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08119.x
76. Müller J, Naguleswaran A, Müller N, Hemphill A. Neospora caninum: Functional inhibition of protein disulfide isomerase by the broad-spectrum anti-parasitic drug nitazoxanide and other thiazolides. *Exp Parasitol.* 2008;118(1):80–88. doi: 10.1016/j.exppara.2007.06.008
77. Lane D, Matte I, Rancourt C, Piché A. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Cancer.* 2011;11:210. doi: 10.1186/1471-2407-11-210
78. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: The role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14(3):109–119. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007
79. Hong SK, Kim HJ, Song CS, et al. Nitazoxanide suppresses IL-6 production in LPS-stimulated mouse macrophages and TG-injected mice. *Int Immunopharmacol.* 2012;13(1):23–27. doi: 10.1016/j.intimp.2012.03.002
80. Sun H, Ou T, Hu J, et al. Nitazoxanide impairs mitophagy flux through ROS-mediated mitophagy initiation and lysosomal dysfunction in bladder cancer. *Biochem Pharmacol.* 2021;190:114588. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114588

81. Ding WX, Yin XM. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem.* 2012;393(7):547–564. doi: 10.1515/hsz-2012-0119
82. Ezeriņa D, Takano Y, Hanaoka K, et al. N-Acetyl cysteine functions as a fast-acting antioxidant by triggering intracellular H₂S and sulfane sulfur production. *Cell Chem Biol.* 2018;25(4):447–459.e4. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011
83. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435–1455. doi: 10.1080/15548627.2018.1474314
84. Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases.* 2018;6(13):577–588. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.577
85. NTZ Increases β -catenin Citrullination to Suppress WNT Signaling. *Cancer Discov.* 2018;8(1):OF19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-214
86. Yu J, Yang K, Zheng J, et al. Synergistic tumor inhibition of colon cancer cells by nitazoxanide and obeticholic acid, a farnesoid X receptor ligand. *Cancer Gene Ther.* 2021;28(6):590–601. doi: 10.1038/s41417-020-00239-8
87. Emran TB, Shahriar A, Mahmud AR, et al. Multidrug resistance in cancer: understanding molecular mechanisms, immunoprevention and therapeutic approaches. *Front Oncol.* 2022;12:891652. doi: 10.3389/fonc.2022.891652
88. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(3):152–161. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c
89. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011;75(1):50–83. doi: 10.1128/MMBR.00031-10
90. Hemmati-Dinarvand M, Ahmadvand H, Seghatoleslam A. Nitazoxanide and cancer drug resistance: targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Arch Med Res.* 2022;53(3):263–270. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.12.001
91. Li H, Zeng J, Shen K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1067–1078. doi: 10.1007/s00404-014-3377-3
92. Ye C, Wei M, Huang H, et al. Nitazoxanide inhibits osteosarcoma cells growth and metastasis by suppressing AKT/mTOR and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Biol Chem.* 2022;403(10):929–943. doi: 10.1515/hsz-2022-0148
93. Karlsson H, Fryknäs M, Senkowski W, et al. Selective radiosensitization by nitazoxanide of quiescent clonogenic colon cancer tumour cells. *Oncol Lett.* 2022;23(4):123. doi: 10.3892/ol.2022.13243
94. Lü Z, Li X, Li K, et al. Nitazoxanide and related thiazolides induce cell death in cancer cells by targeting the 20S proteasome with novel binding modes. *Biochem Pharmacol.* 2022;197:114913. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114913
95. Coux O, Tanaka K, Goldberg AL. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:801–847. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.004101
96. Ghaleb AM, Nandan MO, Chanchevalap S, et al. Krüppel-like factors 4 and 5: the yin and yang regulators of cellular proliferation. *Cell Res.* 2005;15(2):92–96. doi: 10.1038/sj.cr.7290271
97. MYBL2 MYB proto-oncogene like 2 [*Homo sapiens* (human)] Gene ID: 4605, updated on 10-Oct-2023
98. Huang Q, Liu M, Zhang D, et al. Nitazoxanide inhibits acetylated KLF5-induced bone metastasis by modulating KLF5 function in prostate cancer. *BMC Med.* 2023;21(1):68. doi: 10.1186/s12916-023-02763-4

ОБ АВТОРАХ

Владимир Васильевич Русановский, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0432-7946; Scopus Author ID: 57444102200;
eLibrary SPIN: 7010-4530; e-mail: rusvv2058@mail.ru

Анастасия Алексеевна Савельева; ORCID: 0009-0009-4997-4045;
e-mail: a.a.savel1999@gmail.ru

Зара Григорьевна Тадтаева, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5809-1457; Scopus Author ID: 57222536682;
eLibrary SPIN: 6086-0169; e-mail: tadtaeva2003@mail.ru

Егор Сергеевич Астудин; ORCID: 0009-0002-6890-5634;
e-mail: astudin-egor.ru@yandex.ru

***Александр Евгеньевич Кривошеин**; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4714-1180;
e-mail: krivoshein20@mail.ru

Александр Анатольевич Акимов, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 4176-2536; e-mail: laboremus_07@mail.ru

Наталья Андреевна Курицына, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-0200-5097; eLibrary SPIN: 4361-7365;
e-mail: kuritsinana@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir V. Rusanovsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0432-7946; Scopus Author ID: 57444102200;
eLibrary SPIN: 7010-4530; e-mail: rusvv2058@mail.ru

Anastasia A. Saveleva; ORCID: 0009-0009-4997-4045;
e-mail: a.a.savel1999@gmail.ru

Zara G. Tadtaeva, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5809-1457; Scopus Author ID: 57222536682;
eLibrary SPIN: 6086-0169; e-mail: tadtaeva2003@mail.ru

Egor S. Astudin; ORCID: 0009-0002-6890-5634;
e-mail: astudin-egor.ru@yandex.ru

***Alexandr E. Krivoshein**; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4714-1180;
e-mail: krivoshein20@mail.ru

Alexandr A. Akimov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
eLibrary SPIN: 4176-2536; e-mail: laboremus_07@mail.ru

Natalia A. Kuritsina, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-0200-5097; eLibrary SPIN: 4361-7365;
e-mail: kuritsinana@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author