

## ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ *TRYPANOSOMA BRUCEI*

Севостьянова Н.В.<sup>1</sup>, Королёва Н.А.<sup>2</sup>, Новиков И.В.<sup>1</sup>, Позднякова Н.В.<sup>1</sup>,  
Коноваленко Ю.А.<sup>1</sup>, Князева И.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, Томск, e-mail: kaf.norm.fiz@ssmu.ru;

<sup>2</sup>Муниципальное автономное общеобразовательное учреждение «Средняя общеобразовательная школа № 33» г. Томска, Томск

Литературный обзор посвящен наличию в цикле развития *Trypanosoma brucei gambiense* (Dutton, 1902), *Trypanosoma brucei rhodesiense* (Stephens & Fantham, 1910) и *Trypanosoma brucei brucei* (Plimmer and Bradford, 1899) внутриклеточной формы паразита, сведения о которой противоречивы, разрозненны и требуют критического анализа. На основании анализа литературных данных было выяснено что внутриклеточные формы обнаружены в форме амастиготы, сферомастиготы и трипомастиготы; которые способны проникать в клетки нервной системы: астроциты, микроглиальные клетки, эпидимокциты, клетки мягкой мозговой оболочки, вызывая дисциркуляторные нарушения и некротические изменения во внутренних органах экспериментально зараженных животных. Актуальность и новизна работы заключается в том, что был произведен сбор и систематизация результатов ранее проведенных исследований, посвященных данной теме, выдвинуты предположения о месте внутриклеточных форм в цикле развития паразита в млекопитающем хозяине, механизмах проникновения в клетку хозяина и жизнеспособности паразита во внутриклеточной среде, а также о возможной роли внутриклеточных форм в течении африканского трипаносомоза, возможной роли при возникновении рецидивов данной болезни и неэффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, амастиготы, внутриклеточные паразиты, африканский трипаносомоз.

## INTRACELLULAR FORMS OF *TRYPANOSOMA BRUCEI*

Sevostyanova N.V.<sup>1</sup>, Korolyova N.A.<sup>2</sup>, Novikov I.V.<sup>1</sup>, Pozdnyakova N.V.<sup>1</sup>,  
Konovalenko YU.A.<sup>1</sup>, Knyazeva I.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, SSMU, Tomsk, e-mail: kaf.norm.fiz@ssmu.ru;

<sup>2</sup>Educational Institution the Highschool № 33, Tomsk

The review is devoted to the presence of *Trypanosoma brucei gambiense* (Dutton, 1902), *Trypanosoma brucei rhodesiense* (Stephens & Fantham, 1910) and *Trypanosoma brucei brucei* (Plimmer and Bradford, 1899) in the development cycle, the information about which is controversial, scattered and needs a critical analysis. Based on analysis of literature materials it was found out, that intracellular forms were found in forms of amastigotes, spheromastigotes and tripomastigotes; they are capable to penetrate into cells of nervous system: astrocytes, microglial cells, epidymocytes, cells of pia matter, causing discirculatory and necrotic changes in internal organs of experimentally infected animals. Relevance and novelty of the work lies in the fact that the collection and systematization of the results of earlier studies on this topic were made, the assumptions about the place of intracellular forms in the development cycle of the parasite in a mammalian host, the mechanisms of penetration into the host cell and the parasite viability in the intracellular environment, as well as the possible role of intracellular forms in the progression of African trypanosomiasis, the possible role in the appearance of relapses of this disease and the inefficiency of the ongoing treatment were put forward.

Keywords: *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, amastigotes, intracellular parasites, African trypanosomiasis.

Клада *Trypanosoma brucei* (Plimmer and Bradford, 1899) включает в себя две субклады, к одной из которых относится вид *Trypanosoma brucei* (Plimmer and Bradford, 1899), включающий в себя три подвида: *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* и *Trypanosoma brucei brucei*, все они являются облигатными эндопаразитами млекопитающих и человека, при инвазии которыми возникают тяжелые заболевания. Так, *Trypanosoma brucei gambiense* вызывает хроническую форму африканского трипаносомоза,

*Trypanosoma brucei rhodesiense* – острую форму африканского трипаносомоза человека. *Trypanosoma brucei brucei* поражает главным образом скот и домашних животных, вызывая африканский трипаносомоз животных (нагану), изредка инвазируя и человека [1-3].

*Trypanosoma brucei* реализует свой жизненный цикл в млекопитающих и насекомом, кровососущей мухе из рода *Glossina*, в организме которой путем множественных морфологических перестроек из короткой и толстой формы (*short stumpy form*) трипомастиготы развивается сначала эпимастигота, а затем метациклическая трипомастигота, инвазионная для млекопитающих. После попадания в кровоток млекопитающего метациклическая трипомастигота *Trypanosoma brucei* претерпевает ряд последовательных трансформаций в различные морфологические формы [4].

В настоящее время превалирует мнение, что *Trypanosoma brucei* – внеклеточный паразит, однако имеются исследования, опровергающие этот постулат: внутри нескольких видов клеток обнаружены амастиготы и трипомастиготы, которые были способны делиться, однако информации о них крайне мало, на основании чего нами была предпринята попытка всестороннего изучения данного вопроса.

Цель исследования: сбор и систематизация литературных данных, посвящённых морфологии и месту в цикле развития внутриклеточных форм, а также изучение их роли в патогенезе африканской сонной болезни.

Вопрос существования амастигот в цикле развития *Trypanosoma brucei* всегда вызывал интерес протистологов, исследования в этой области проводились с начала XX века, с открытием «скрытых телец» в мазках органов крыс, зараженных *Trypanosoma brucei gambiense*. В конце 20-х годов XX были обнаружены *Trypanosoma brucei rhodesiense* в форме амастигот в интерстициальной ткани надпочечников обезьян, однако исследователи считали их трипомастиготами, подвергшимися дегенеративным изменениям.

Амастигота (лейшманиальная форма, криптомастигота) – внутриклеточная неподвижная стадия существования многих трипаносоматид, характерным признаком которой является овальная или круглая форма; жгутик отсутствует или имеется очень короткий, находящийся в жгутиковом кармане на апикальном конце клетки, неразличим при световой микроскопии. Согласно более современной классификации амастиготные формы разделяют на два типа: собственно амастиготы (без жгутика) и эндомастиготы (с коротким жгутиком) [5]. Считается, что появление амастиготы в цикле развития паразита является следствием эндотрансформации, связанной с освоением новых систем органов хозяина [6; 7]. Амастиготы *Trypanosoma brucei* представляют собой клетки овальной или округлой формы, структура мембраны которых в настоящее время не изучена, в цитоплазме иногда обнаруживаются вакуоли разных размеров, имеется округлое небольшое ядро, сферический

кинетопласт, короткий жгутик, не выходящий за пределы жгутикового кармана, что дает право отнести их к типу эндомиастигот. У *Trypanosoma brucei rhodesiense* их размер 1–2 мкм [8], у *Trypanosoma brucei gambiense* не превышают 1 мкм [9]. До сих пор нет однозначного ответа о морфологической форме, предшествующей амастиготе: выдвигаются гипотезы о делении многоядерных форм и непосредственного превращения трипомастиготы в амастиготу. Экспериментально установлено, что амастиготы давали начало новым группам трипомастигот, тем самым поддерживая появление новых волн паразитемии [10; 11]. Амастиготы обнаруживаются при заражении экспериментальных животных (мышей, крыс, овец, макак, кроликов, морских свинок) в сосудистых сплетениях боковых желудочков головного мозга, микроциркуляторном русле легких, главным образом в строме и эндимиоцитах сосудистого сплетения, а также строме надпочечников, гипофиза. В кровотоке амастиготы подвергаются дегенеративным изменениям, но иногда обнаруживаются в макрофагах [12-14].

Сферомастиготы – переходные формы между амастиготами и жгутиковыми формами, овальные или округлые клетки с коротким жгутиком [5]. У *T. brucei* они имеют головастикоподобную или округлую форму, в цитоплазме имеется множество вакуолей, которые сливаются между собой в одну большую, представляющую собой органеллу, помогающую трансформироваться в трипомастиготную форму, сферический кинетопласт, и небольшое округлое ядро; жгутик обернут вокруг клетки, небольшая часть его свободна. Они являются следствием трансформации амастигот и дают начало молодым трипомастиготам, возможно, промастиготам. Также у сферомастиготы имеется специальная «разворачивающая вакуоль», представляющая собой большую вакуоль в форме полумесяца, которая участвует в трансформации сферомастиготы в молодые трипомастиготы, имеющие маленький размер и тип движения, сходный с *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909).

Дальнейшая трансформация молодых трипомастигот ведет к появлению длинных и узких форм агранулярных форм трипомастигот («long-narrow» *trypomastigotes*), которые никогда не встречаются в «лабораторных» штаммах паразита (то есть характерны для паразитов, выделенных из человека и не прошедших много пассажей через организмы лабораторных животных) [2]. Она очень активна, по типу движения напоминает спирохету и превращается в длинную тонкую форму (*long-slender form*) трипомастиготы, локализирующуюся в периферической крови, и проникает не только в ткани инвазированного млекопитающего, но и клетки. Трипомастиготы, находясь в капиллярах внутренних органов, разрушают эндотелиоциты, выделяя ряд ферментов (фосфолипазы, нейроаминидазы, протеазы), попадают в межклеточное пространство, затем во внутриклеточную среду хозяина благодаря наличию фермента – сериновой олигопептидазы, участвующего в опосредованном кальцием

внутриклеточном проникновении в клетки хозяина (схожим с рецепторно опосредованным эндоцитозом) [13; 14].

В этом случае паразит провоцирует каскад биохимических и физиологических изменений в клетке, позволяющий ему проникать в неё путем инвагинации части клеточной мембраны с образованием паразитофорной вакуоли (ранней эндосомы, содержащей паразита), стенка которой разрушается паразитом, и свободная трипомастигота перемещается в цитоплазме, что было показано экспериментально [13-15].

Есть и другие способы трансцеллюлярной миграции при помощи специализированных образований, «гипотетических чашеобразных структур» (possible cuplike structure), которые формируются на задней части тела или путем раздвоения жгутика и внедряются в клеточную мембрану, затем паразит путем вращательных движений задней части тела проникает во внутриклеточную среду [16]. Можно предположить, что из сферомастигот могут появляться промастиготы.

Промастигота (лептомонадная стадия) – стадия развития, представляющая собой клетку веретенообразной формы, имеющая смещенный в передний конец клетки кинетопласт и свободный жгутик без ундулирующей мембраны, обнаружены в макрофагах кроликов, зараженных *Trypanosoma brucei rhodesiense*, – это клетки овальной формы, их кинетопласт лежит впереди округлого ядра. Это единственное упоминание о данной морфологической форме в доступной нам научной литературе [9].

Многоядерные формы (multinucleate form, giant cyst-like forms) имеют длину 25-28 мкм, ширину 5-7 мкм, очень вариабельны в размерах; число ядер и кинетопластов также варьируется в широких пределах, но чаще всего имеют от 3 до 6 ядер, кинетопластов – от 2 до 4, жгутиков и ундулирующих мембран от 1 до 3. Они часто обнаруживаются при экспериментальных заражениях животных в артериовенозных шунтах почек, печени, сосудистых сплетениях желудочков головного мозга. Многоядерные формы возникают из длинных и тонких форм (long slender form), если имеет место нарушение цитокинеза из-за иммунных реакций организма хозяина, воздействия лекарственных веществ (например, тетрациклина, сурамина). Такие формы, склонны к множественному делению [10; 11].

Большое количество исследований посвящено проникновению *T. brucei* в клетки нервной системы: астроциты, микроглиальные клетки, эпендимоциты, а также клетки мягкой мозговой оболочки. Доказано, что трипомастиготы *Trypanosoma brucei brucei* способны проникать с минимумом повреждений клеток и долгое время существовать в астроцитах [17-19].

Как известно, астроциты играют центральную роль в питании нейронов, так как содержат большое количество гликогена, который также является питательным веществом

для паразита. Известно, что в гликозомах происходит большая часть процессов превращения гликогена в глюкозу и её аэробный гликолиз, поэтому вполне возможно, что трипомастигота, обладающая таким типом питания, активно ищет внутриклеточные запасы гликогена, который является источником энергии, так как спинномозговая жидкость является неподходящей средой для её роста.

Важно отметить, что астроциты являются одним из основных компонентов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), защищающего головной мозг от патогенных агентов. Однако через ГЭБ способны проникать все подвиды *Trypanosoma brucei*, многие из которых обнаружены в форме внутриклеточных трипомастигот без признаков повреждения [20; 21].

Эпендимоциты – глиальные клетки, выстилающие полости желудочков головного и центрального канала спинного мозга, а также сосудистые сплетения. Данные клетки делятся на несколько видов и выполняют не только роль выстилки полостей (типичные эпендимоциты), но и другие функции, связанные с продуцированием ликвора (хороидные эпендимоциты сосудистых сплетений головного мозга), контролем его состава (танициты) и количества, а также являются составной частью гемато-ликворного барьера.

Известно, что *T. brucei rhodesiense* сильно повреждает хороидные эпендимоциты сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга из-за механического (активного движения молодых трипомастигот внутри клетки) и биохимического (секреции гидролитических ферментов и метаболитов) действия паразитов [19; 20].

Однако эпендимоцит сосудистого сплетения обладает большими способностями к регенерации, его рост и функционирование не прекращается. Интересна точка зрения, что эпендимоциты, как и строма сосудистого сплетения, являются во многих случаях защитой амастигот от иммунных механизмов хозяина, позволяя безжгутиковым формам делиться и продуцировать новые популяции трипомастигот, для следующих волн паразитемии. Экспериментально показана неспособность трипомастигот проникать в танициты, что может говорить о тропности паразита к хороидным и типичным эпендимоцитам. Трипомастиготы также способны инвазировать клетки мягких мозговых оболочек, при этом деградации паразита не наблюдалось; их рассматривают как возможное место первичной инвазии головного мозга, после которой трипомастиготы распространяются по всей ЦНС [20].

Микроглиальные клетки являются макрофагами, выполняющими защитную функцию в ЦНС, уничтожая патогенные агенты и нежизнеспособные клетки. Трипаносома может использовать эти клетки для своего переноса в различные отделы головного мозга [21]. Однако гибель паразита в микроглии также зафиксирована, поэтому вопрос жизнеспособности данных трипомастигот остается открытым. Помимо этого, во внеклеточной среде достаточно высока концентрация монооксида азота (NO), являющегося сильным

трипаноцидным фактором, поэтому паразит может скрываться от него в клетках головного мозга, где содержание монооксида азота значительно меньше [22].

Интересно, что помимо некроза клеток, провоцируемых паразитом, в последние годы установлено, что трипомастиготы индуцируют ранний апоптоз инвазированной клетки. Вероятно, это связано с уклонением паразита от воспалительной реакции организма и авторегулированием неконтролируемого роста трипаносом, чтобы избежать ранней гибели хозяина и максимизировать собственную выживаемость и распространение [23]. Считается, что большая часть внутриклеточных форм трипаносомы развивается в центральной нервной системе, а амастиготы – в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга и, возможно, в легких. Патоморфологическая картина поражений внутренних органов (надпочечников, гипофиза, сосудистых сплетений желудочков головного мозга) представлена обтурацией просвета сосудов микроциркуляторного русла паразитами с дисциркуляторными явлениями, явлениями отека, выраженными некротическими изменениями в паренхиме желёз, при этом амастиготы нередко обнаруживались в составе конгломерата с белыми тромбами.

Эмболия амастиготами и молодыми трипомастиготами капилляров сосудистого сплетения головного мозга вызывает развитие микроциркуляторных нарушений, отека сосудистого сплетения с последующим нарушением ликворопродуцирующей функции хориоидных эпендимоцитов, закономерным повышением внутримозгового давления и постепенным развитием внутрижелудочковой гидроцефалии [11; 24; 25]. Подобный механизм развития нарушения ликвопродукции возможен и у человека, который может выступать одним из факторов возникновения головной боли при африканском трипаносомозе, так как, согласно патологоанатомическим исследованиям, обнаруживаются внутрижелудочковая гидроцефалия, хориоэпендиматит (воспаление сосудистого сплетения и эпендимы); при этом на данный момент внутриклеточных форм у человека не обнаружено.

На основании экспериментальных данных показано, что внутриклеточные формы, повреждая эпендиму, вызывают разрушение супраэпендимальных сплетений и следующую за этим опосредованную ретроградную дегенерацию специфических нейронов, продуцирующих серотонин и поражение нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса, что проявляется соответствующей заболеванию неврологической картиной [26; 27].

Актуальным является вопрос рецидивов после полноценной терапии африканского трипаносомоза у человека: описаны случаи, когда у одного больного их было несколько, даже после смены лекарственного препарата [28]. Экспериментально доказана неспособность проникновения лекарственных веществ в эпендимоциты желудочков головного мозга и сосудистых сплетений – полная для сурамина и частичная для меларсопрола. Данные препараты наиболее часто применяются при терапии африканского трипаносомоза [29; 30].

Одним из объяснений данного феномена может выступать наличие форм паразита, защищенных от лекарственных препаратов во внутриклеточной среде.

Непостоянное возникновение амастигот и сферомастигот может быть обусловлено различными факторами: продолжительностью существования этих форм в организме хозяина, его иммунным статусом, особенностями метаболизма хозяев, условиями заражения, генетическими и биохимическими особенностями конкретного штамма паразита.

### **Выводы**

1. В цикле развития *Trypanosoma brucei* в млекопитающем хозяине (в частности, у экспериментальных животных) существует внутриклеточная форма паразита в виде трипомастиготы, амастиготы и сферомастиготы; существование промастиготы маловероятно.
2. Большая часть внутриклеточных форм трипаносомы развивается в центральной нервной системе, а амастиготы – в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, реже в эндокринных железах. Внутриклеточные формы (трипомастиготы) повреждают астроциты, микроглиальные клетки, эпендимоциты, клетки мягкой мозговой оболочки. Изменения, вызываемые внутриклеточными формами, сводятся к индуцированному апоптозу клеток или ишемическому некрозу тканей с последующим воспалением.
3. На основании анализа ряда работ по эволюции трипаносоматид можно сказать, что эволюционная пластичность данной группы организмов и их особенность перестраивать цикл развития, в зависимости от состояния организма хозяина и условий внешней среды, воздействующих на паразитов, привело к возникновению эволюционной аберрации в форме внутриклеточных форм, то есть отклонению от «стандартной» схемы цикла развития, повышая приспособляемость и приживаемость к изменяющимся условиям среды.
4. Таким образом, изучение внутриклеточных форм *Trypanosoma brucei* является перспективным направлением, так как полученные результаты могут помочь выработать более эффективные методы диагностики и лечения африканского трипаносомоза. Также считаем, что будет необходимым добавить информацию о внутриклеточных формах в профильную учебную литературу.

### **Список литературы**

1. Büscher P., Cecchi G., Jamonneau V., Priotto G. Human African trypanosomiasis // Lancet. 2017. Vol. 390. P. 2397–2409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31510-6.
2. Franco J.R. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis at continental and country level: update to 2018 // PLoS Negl. Trop. Dis. 2020. Vol. 14(5). P. e0008261. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008261.

3. Mehlhorn H. Human parasites: diagnosis, treatment, prevention. Springer, 2016. 461 p.
4. Wheeler R.J., Gluenz E., Gull K. The Limits on Trypanosomatid Morphological Diversity // PLoS ONE. 2013. Vol. (11). P. e79581. DOI: 10.1371/journal.pone.0079581.
5. Фролов А.О. Трансформация жизненных циклов в эволюционной истории трипаносоматид. Макротрансформации // Паразитология. 2015. № 4(49). С.244-256.
6. Фролов А.О. Трансформация жизненных циклов в эволюционной истории трипаносоматид. Экзотрансформации // Паразитология. 2015. № 5(49). С. 328.
7. Коэволюция паразитов и хозяев: коллективная монография / Под ред. К.В. Галактионова СПб.: Зоологический институт РАН, 2016. 386 с.
8. Soltys M.A., Woo P., Gillick A. C. A preliminary note on the separation and infectivity of tissue forms of *Trypanosoma brucei* // Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1969. Vol. 64. P. 495-496.
9. Mattern P., Mayer G., Felici M. Existence de formes amastigotes de *Trypanosoma gambiense* dans le tissu plexuel choroldien de la souris infectee experimentalement // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris. 1972. Vol. 274. P. 1513-1515.
10. Ormerod W.E., Venkatesan S. An amastigote phase of the sleeping sickness trypanosome // Tropical Medicine and Hygiene. 1971. Vol. 65. P. 736.
11. Ormerod W.E., Venkatesan S. The occult visceral phase of mammalian trypanosomes with special reference to the life cycle of *Trypanosoma (Trypanosoon) brucei* // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1971. Vol. 65. P.722.
12. Abolarin M.O., Stamford S.A., Ormerod W.E. Interaction between *Trypanosoma brucei* and the ependymal cell of the choroid plexus // Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1986. Vol. 80 (4). P. 618-25.
13. Abolarin M.O., Evans D.A., Tovey D.G., Ormerod W.E. Cryptic stage of sleeping-sickness trypanosome developing in choroid plexus epithelial cells // British Medical Journal. 1982. Vol. 285. P. 1380-1382.
14. Ellis D.S., Ormerod W.E. Electron microscopy of the occult visceral forms of *Trypanosoma brucei* // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1973. Vol. 67(2). P. 275.
15. Rossi S.M.S., Boada-Sucre A.A., Márquez M.L., Rodríguez P., Hernández MG., et al. Description of an Intracellular Stage in the Experimental Infections of Albino Mice with a Venezuelan Isolated of *Trypanosoma evansi* Using Scanning and Transmission Electron Microscopy Techniques // Diagn Pathol Open. 2018. Vol. 3. P. 132.

16. Namayanja M., Dai Y., Nerima B., Matovu E., Lun Z.R. Trypanosoma brucei brucei traverses different biological barriers differently and may modify the host plasma membrane in the process // *Experimental Parasitology*. 2017. Vol. 174. P. 31-41.
17. Bentivoglio M., Kristensson K. Tryps and trips: cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier // *Trends Neurosci*. 2014. Vol. 37. P. 325-333.
18. Laperchia C., Palomba M., Seke Etet P.F., Rodgers J., Bradley B., Montague P. Trypanosoma brucei invasion and T-cell infiltration of the brain parenchyma in experimental sleeping sickness: timing and correlation with functional changes // *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2016. Vol. 10. P. e0005242.
19. Bargul J.L., Jung J., McOdimba F.A., Omogo C.O., Adung'a V.O., Kruger T., Masiga D.K., Engstler M. Species-specific adaptations of trypanosome morphology and motility to the mammalian host // *PLoS Pathog*. 2016. Vol. 12. P. e1005448.
20. Rijo-Ferreira F., Carvalho T., Afonso C., Sanches-Vaz M., Costa R. M., Figueiredo L. M. Sleeping sickness is a circadian disorder // *Nat. Commun*. 2018. Vol. 9. P. 62.
21. Mogk S., Bosselmann C.M., Mudogo C.N., Stein J., Wolburg H., Duszenko M. African trypanosomes and brain infection – the unsolved question // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc*. 2016. Vol. 92. P. 1675–1687.
22. Bonnet J., Boudot C., Courtioux B. Does Trypanosoma brucei brucei have the Ability to Invade Human Microglial Cells? // *Archives of Parasitology*. 2017. Vol. 1. P. 108.
23. Morrison L.J., Steketee P.C., Tettey M.D., Matthews K.R. Pathogenicity and virulence of African trypanosomes: From laboratory models to clinically relevant hosts // *Virulence*. 2023. Vol. 14. P. 2150445.
24. Trindade S., Rijo-Ferreira F., Carvalho T., Pinto-Neves D., Guegan F., Aresta-Branco F. Trypanosoma brucei parasites occupy and functionally adapt to the adipose tissue in mice // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19. P. 837–848.
25. Ikede B.O., Losos G.J. Pathogenesis of Trypanosoma brucei infection in sheep. III. Hypophysial and other endocrine lesions // *Journal of Comparative Pathology*. 1975. Vol. 85(1). P. 37-44.
26. Ormerod W.E., Bacon S.J., Smith A.D. Degeneration of serotonin-specific neurons in the brain in experimental infection Trypanosoma brucei infection // *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1988. Vol. 81. P. 480–481.
27. Tesoriero C., Xu Y.Z., Mumba Ngoyi D., Bentivoglio M. Neural Damage in Experimental Trypanosoma brucei gambiense Infection: The Suprachiasmatic Nucleus // *Front. Neuroanat*. 2018. Vol. 12. P. 6. DOI: 10.3389/fnana.2018.00006.

28. Patel N.K., Clegg A., Brown M., Hyare H. MRI findings of the brain in human African trypanosomiasis: a case series and review of the literature // *British Journal of Radiology*. 2018. Vol. 4. P. 20180039.
29. Dickie E.A. New drugs for human African trypanosomiasis: a twenty first century success story // *Trop. Med. Infect. Dis.* 2020. Vol. 5. P. 2.
30. De Rycker M., Wyllie S., Horn D. Anti-trypanosomatid drug discovery: progress and challenges // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21. P. 35-50.