

УДК 619:576.895.122

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-64-72

Морфофункциональные особенности изменения органов *Fasciola hepatica* после лечения овец триклабендазолом при фасциолёзе

Оксана Ивановна Биби́к, Любовь Васильевна Начева

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: kemsma@kemsma.ru

Поступила в редакцию: 21.03.2019; принята в печать: 02.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучить морфофункциональные изменения в тегументе, кишечнике и паренхиме *Fasciola hepatica* после воздействия триклабендазола.

Материалы и методы. Объектом исследования служили трематоды *F. hepatica*, взятые через 24 ч из печени спонтанно инвазированных овец после введения триклабендазола в дозе 10 мг/кг. Трематод фиксировали в растворе метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3 : 1, а затем в 70%-ном спирте. Материал обрабатывали по общепринятой гистологической методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гистологическими и гистохимическими методами и изучали в световом микроскопе.

Результаты и обсуждение. Морфофункциональные исследования тегумента и кишечника *F. hepatica* – органов, которые первыми воспринимают антигельминтик, показали их глубокие структурные изменения после действия триклабендазола. Действию антигельминтика подвергается и паренхима – ткань внутренней среды, которая служит системой, регулирующей обменные процессы и гомеостаз организма паразита. Продукты распада паренхимы повышают токсические свойства антигельминтика и его метаболитов, и в совокупности это оказывает более выраженное воздействие на репродуктивные органы, в том числе и на матку с яйцами.

Ключевые слова: *Fasciola hepatica*, наторморфология, триклабендазол, тегумент, кишечник, овцы, паренхима.

Для цитирования: Биби́к О. И., Начева Л. В. Морфофункциональные особенности изменения органов *Fasciola hepatica* после лечения овец триклабендазолом при фасциолёзе // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 64–72. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-64-72.

© Биби́к О. И., Начева Л. В.

Morphofunctional Peculiarities of *Fasciola Hepatica* Organs Changes After Treatment of Sheep with Triclabendazole in Case of Fasciolosis

Oksana I. Bibik, Lyubov V. Nacheva

Kemerovo State Medical University of Russia Ministry of Health, 650029, Kemerovo, Voroshilova str., 22a, e-mail: kemsma@kemsma.ru

Received on 21.03.2019; accepted for printing on: 02.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to study morphofunctional changes in tegument, intestines and parenchyma of *Fasciola hepatica* after triclabendazole influence.

Materials and methods. The objects of the research were *F. hepatica*, taken from the liver of spontaneously infected sheep in 24 hours after triclabendazole influence at a dose of 10 mg/kg. Trematodes were fixed in methyl alcohol and glacial acetic acid solution at the ratio 3 : 1, and then in 70% alcohol. The material was treated by the generally accepted histologic procedure and submerged into paraffin. Sections with thickness 5–7 mkm were dyed with histological and histochemical methods and were studied in a light microscope.

Results and discussion. Morphofunctional research of tegument and intestines of *F. hepatica* – organs which perceived anthelmintic first, showed its deep structural changes after triclabendazole influence. Parenchyma – a tissue of internal environment, which is a system regulating parasite's organism metabolic processes and homeostasis is also exposed to anthelmintic influence. Parenchyma's decay products increase toxic properties of anthelmintic and his metabolites, and in common this greatly influences on reproductive organs, including a female with eggs.

Keywords: *Fasciola hepatica*, pathomorphology, triclabendazole, tegument, intestines, sheep, parenchyma.

For citation: Bibik O. I., Nacheva L. V. Morphofunctional peculiarities of *Fasciola hepatica* organs changes after treatment of sheep with triclabendazole in case of fasciolosis. Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 64–72. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-64-72.

Введение

Фасциоз человека – актуальная проблема здравоохранения во всём мире. Во многих странах Европы, Америки, Азии, Африки и Западной части Тихого океана регистрируют вспышки фасциолёза, охватывающие сотни людей [17, 22, 26, 32–35, 42–44]. Высокая заражённость фасциолами животных на территории России позволяет прогнозировать и увеличение заболеваемости человека этим гельминтозом [1, 9, 10, 12–15, 18, 21, 23, 24].

Высокая эффективность препарата (100%-ная) против взрослых и молодых фасциол была подтверждена при лечении триклабендазолом спонтанно инвазированных животных в естественных условиях [2, 7, 25, 28–30, 36–41].

Триклабендазол, в химическом строении 5-хлор-6-(2,3-дихлорфенокси)-2-метилтиобензимидазол, был открыт и введен прежде всего в ветеринарную практику (под названием фазинекс) фирмой Сиба-Гейги (Швейцария) в 1983 г. [1, 16, 25, 27]. После экспертной оценки антигельминтика, ВОЗ принято решение об использовании триклабендазола для лечения фасциолёза людей в терапевтической дозе 10 мг/кг [11].

Морфофункциональные исследования органов и тканей фасциол до и после действия препарата в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*, проведённые с помощью гистологических и

гистохимических методов, наглядно показали, что они дополняют копрологические данные по эффективности действия антигельминтиков и одновременно позволяют установить механизм их воздействия на каждую ткань и каждый орган сосальщиков [4–6, 8, 19, 31]. Микроморфологические методы исследования дают возможность изучить действие лекарственного вещества одновременно на большом числе сосальщиков, что увеличивает статистическую достоверность действия препарата на фасциол и повышают эффективность данных исследований [3, 20, 41, 46].

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения в тегументе, кишечнике и паренхиме *Fasciola hepatica* после воздействия триклабендазола.

Материалы и методы

Объектом исследования служили трематоды *F. hepatica*, взятые из печени спонтанно инвазированных овец после действия триклабендазола в дозе 10 мг/кг [2]. Животные контрольной группы антигельминтик не получали. *F. hepatica*, выделенные из организма овец через 24 ч после введения препарата, а также фасциол от нелеченых животных фиксировали в растворе метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3 : 1, а затем в 70%-ном спирте. Материал обрабатывали по общепринятой гистологической методике и заливали в парафин. Срезы толщиной

5–7 мкм окрашивали гистологическими и гистохимическими методами и изучали в световом микроскопе МБИ-6.

Результаты и обсуждение

Гистологические исследования *F. hepatica* после действия триклабендазола показали глубокие нарушения структуры эктосоматических органов – тегумента и кишечника, которые первыми подвергаются влиянию антигельминтика. Вторичному воздействию триклабендазола подвергается и ткань внутренней среды – паренхима, которая служит системой, регулирующей метаболизм и гомеостаз организма паразита. Продукты распада за счёт декомпозиции паренхимы повышают токсические свойства антигельминтика и его метаболитов и в совокупности оказывают действие на репродуктивные органы, в том числе и на матку с яйцами.

После действия антигельминтика границы слоев тегумента почти на всём протяжении тела трематод сохранены, но обнаружена отечность и изменение цветовой гаммы при окрашивании, т.е. нарушено химическое восприятие красителей морфологическими структурами эктосоматического органа. Местами встречается отторжение наружной части тегумента, особенно это видно в передней половине тела паразита, где наружная часть тегумента отслоена и шипы разрушены. С латеральных сторон в середине тела фасциол наружная часть тегумента отторгается частично, шипы местами сохранены, но структура их деформирована и кроме этого наблюдается повышение их эозинофильности. На продольном срезе препарата из *F. hepatica* хорошо видно увеличение ширины шипов в их основании до 0,0021 мм, в то время как до действия триклабендазола она составляла 0,00112 мм. Это изменение ширины шипов подтверждает процесс их набухания. Базальная мембрана также имеет набухший вид с нехарактерным серым окрашиванием за счет отека коллагеновых волокон и искажения их тинкториальных свойств. Во внутренней части тегумента увеличено число клеточных элементов. Прлиферация клеток возникает в данном случае как защитная реакция на токсическое действие антигельминтика. В базальной части тегумента обнаружены крупные клетки секреторного

типа (рис. 1), содержимое которых напоминает вид хлопьевидной субстанции, и очевидно, что это результат денатурации белков или их осаждения в результате высаливания под действием метаболитов антигельминтика и патологического процесса, возникающего в ткани. В норме в секрете этих клеток содержатся белки, которые хорошо окрашиваются бромфеноловым синим. После воздействия антигельминтика бромфенолофилия отсутствует.

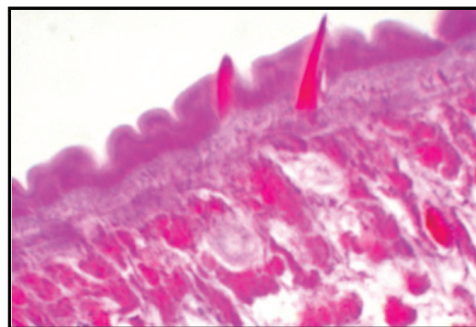


Рис. 1. Фрагмент тегумента и кортикальной зоны паренхимы *F. hepatica* после воздействия триклабендазола (окраска по Маллори)

Морфофункциональные изменения, обнаруженные нами в тегументе фасциол после действия триклабендазола *in vivo*, имеют место и в работах иностранных учёных, изучавших действие триклабендазола на *F. hepatica* находящихся в условиях *in vitro* [45].

После действия триклабендазола отмечено нарушение секреции клеток кишечного эпителия. В передней части тела апикальная зона кишечного эпителия частично расплавлена, а местами на продольных срезах *F. hepatica* хорошо видна десквамация микроворсинок кишечного эпителия и их скопление в просвете кишечника. Клетки базальной зоны кишечного эпителия передней части тела представлены гомогенно окрашенным слоем, состоящим из слипшихся клеток, с отсутствием контурируемых ядер. В задней части тела фасциол произошел аутолиз кишечного эпителия и за счет расплавления клеточных структур границы его слоев размыты; не определена апикальная и базальная зоны кишечника (рис. 2). В прилежащей паренхиме наблюдали декомпозицию и деструкцию соединительной тка-

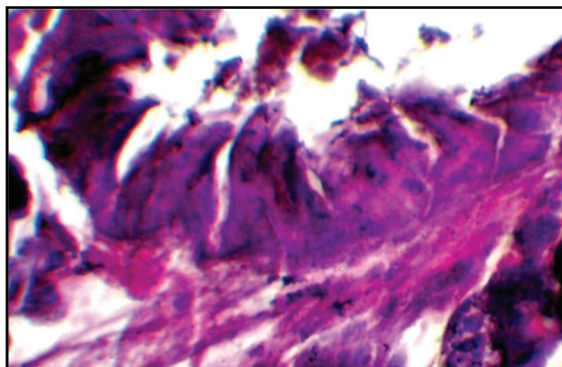


Рис. 2. Фрагменты кишечника *F. hepatica* после действия триклабендазола (окраска гематоксилином и эозином)

ни, а мышечные волокна вблизи кишечника были представлены фрагментарно. На всем протяжении тела паразита выражена отечность разных тканей с явлениями фокального расплавления.

Установлено, что триклабендазол воздействует на базальные мембраны пограничных органов – тегумента и кишечника, а также плазматических мембран клеток внутри тела паразита, что вероятнее всего ведет к утрате активного мембранного транспорта. За счёт нарушения структуры мембран, избирательная проницаемость прекращается, и внутрь клеток проникают низкомолекулярные анионы, а затем и катионы, повышается внутриклеточное осмотическое давление. В результате этого резко нарушается мембранный водно-электролитный транспорт, вследствие чего происходит набухание, отек клеток и тканей. Выявлена отечность клеточных элементов кортикальной зоны паренхимы – ткани, прилегающей к внутренней части тегумента. В передней части тела паразита паренхима сохраняет ячеистый характер с наличием содержимого. В средней части тела паразита ячеистый характер паренхимы сглаживается, волокна соединительной ткани оборваны, выпрямлены, удлинены и представлены деструктивной массой, заполняющей пространство между органами. Наличие полостей с участками выраженного некроза характерно для глубинной части паренхимы, следующей за кортикальной зоной. Разрушение паренхимы повышает ток-

сические свойства антигельминтика и в совокупности с деструкцией и дисфункцией оказывает действие на репродуктивную систему, в том числе и на матку с яйцами.

Заключение

Морфофункциональный анализ органов и тканей *F. hepatica* показал, что тегумент и кишечник – эктосоматические органы, подвергающиеся воздействию антигельминтика в первую очередь, а также мезосоматическая ткань – паренхима после действия триклабендазола характеризуются деструкцией, декомпозицией и дисфункцией, что подтверждает фасциолоцидную эффективность антигельминтика.

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 406 с.
2. Архипов И. А., Кошеваров Н. И., Мусаев М. Б., Бирик О. И., Михайлицын Ф. С. Действие триклабендазола в системе «паразит-хозяин» // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. М., 2009. Вып. 10. С. 26–28.
3. Бирик О. И. Патоморфология и гистохимическая реактивность органов и тканей трематод после действия антигельминтиков: автореф. дис... канд. биол. наук. М., 1997. 13 с.
4. Бирик О. И. Морфофункциональная характеристика органов и тканей паразита и хозяина при трематодозах после химиотерапии антигельминтиками: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2012. 360 с.
5. Бирик О. И. Патоморфологическое описание органов и тканей паразита как критерий оценки противотрематодной эффективности антигельминтиков // «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины»: сб. науч. трудов к 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии. Кемерово, 2015. С. 26–27.
6. Бирик О. И., Архипов И. А. Микроморфофункциональные особенности органов мужской половой системы фасциол после действия антигельминтиков – бензимидазолов // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. М., 2017. Вып. 18. С. 59–62.
7. Бирик О. И., Начева Л. В. Патоморфологическая оценка эффективности действия триклабенда-

- зола на органы и ткани фасциолы печёночной // Медицина в Кузбассе. 2007. № 3. С. 19–22.
8. Бибик О. И., Начева Л. В. Гистохимические исследования эктосоматических органов трематод – тегумента и кишечника, как основа функциональной морфологии // «Наука в современном информационном обществе»: матер. XIII междунар. науч.-практ. конф. н.-и. ц. «Академический». 2017. Т. 3. С. 9–12.
 9. Горохов В. В. Прогноз эпизоотической ситуации в РФ по основным гельминтозам на 2014 год // Российский паразитологический журнал. 2014. № 2. С. 32–33.
 10. Докторов Ю. С., Круглов Ю. А., Глимин В. Н. Некоторые особенности фасциолёза крупного рогатого скота в Ульяновской области // «Проблемы инфекционных и инвазионных болезней в животноводстве на современном этапе»: сб. докл. междунар. конф. М., 1999. С. 226.
 11. Использование основных лекарственных средств: Восьмой доклад комитета экспертов ВОЗ (Серия техн. докл. № 882). М., 1999. С. 41.
 12. Каримов Ф. А. Клинико-морфологическая характеристика костной ткани при фасциолёзе крупного рогатого скота // «Основные достижения и перспективы развития паразитологии»: матер. междунар. конф. М., 2004. С. 134–135.
 13. Коляда Е. Е. Эпизоотология и терапия фасциолёза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: автореф. дис... канд. вет. наук. М., 2004. 25 с.
 14. Лошкарёва В. В. Маритогония трематод у крупного рогатого скота и оптимизация сроков применения антигельминтиков в условиях Среднего Предуралья: автореф. дис... канд. вет. наук. М., 2005. 25 с.
 15. Мальцев К. Л., Аксенов А. Н. Экстенсивность и интенсивность фасциолёзной инвазии крупного рогатого скота в Центрально-Черноземной зоне России. М., 2001. 6 с.
 16. Михайлицын Ф. С., Архипов И. А., Елеев А. Б., Подушкин В. Ю., Севбо Д. П. Разработка отечественного образца противofасциолёзного антигельминтика триклабендазола и оценка его терапевтической эффективности // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005. № 4. С. 40–41.
 17. Молчанов И. А., Сорокина Н. П., Фабиан А., Горохов В. В. Фасциолёз как серьёзный зооантропоноз // Ветеринарная патология. 2004. № 4 (11). С. 97–102.
 18. Мусаев М. Б., Миленина М. В., Архипов И. А., Халиков С. С., Михайлицын Ф. С., Варламова А. И. Эффективность супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерными наполнителями при фасциолёзе // Российский паразитологический журнал. М. 2017. Т. 41, Вып. 3. С. 271–276.
 19. Начева Л. В. Морфоэкологический анализ и эволюционная динамика тканевых систем трематод, реактивность их органов и тканей при действии антигельминтиков: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1993. 57 с.
 20. Начева Л. В., Бибик О. И., Гребенищikov В. М. Антигельминтики, эффективность их действия на органы и ткани *Opisthorchis felinus* (гистологические и гистохимические исследования). Кемерово, 2000. 93 с.
 21. Сорокина Н. П., Молчанов И. А. Эпизоотология фасциолёза крупного рогатого скота в Московской области // «Основные достижения и перспективы развития паразитологии»: матер. междунар. конф. М., 2004. С. 295–296.
 22. Сорокина Н. П., Москвин А. С., Горохов В. В. Фасциолёз человека, вызываемый *Fasciola hepatica* // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2003. № 1. С. 37–39.
 23. Тхакахова А. А., Биттирова А. А., Бережко В. К., Биттиров А. М. Видовой состав гельминтов и заражённость овец в горных урочищах Кабардино-Балкарии на высоте 1200–2500 м н. у. моря // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. М., 2017. Вып. 18. С. 492–495.
 24. Устинов А. М., Сафиуллин Р. Т., Сафиуллин Р. Р. Распространение фасциолёза и гиподерматоза крупного рогатого скота в хозяйствах Калужской области // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. М., 2017. Вып. 18. С. 502–506.
 25. Boray J. C., Crowfoot P. D., Strong M. B., Allison J. R., Schellenbaum M., von Orelli M., Sarasin G. Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with triclabendazole. Vet. Rec., 1983; 113: 315–317.
 26. Ersoy N., Tinar R. Human distomatosis (*Fasciola hepatica*): a case report from Bursa Social Security Hospital. T. Parazitol. Derg., 1992; 16: 73–79.
 27. Fairweather I. Triclabendazole: New skills to unravel an old(ish) enigma. J. Helminthol., 2005; 79: 227–234.

28. Fairweather I., Boray J. C. Mechanisms of fasciolicide action and drug resistance in *Fasciola hepatica*. In *Fasciolosis* Dalton J.P. Ed. CABI Publishing. Wallingford UK, 1999; 7: 225–276.
29. Halferty L., Brennan G. P., Hanna R. E. B., Edgar H. W., Meaney M. M., McConville M., Trudgett A., Hoey L., Fairweather I. Tegumental surface changes in juvenile *Fasciola hepatica* in response to treatment in vivo with triclabendazole. *Vet. Parasitol.*, 2008; 115: 49–58.
30. Halferty L., Brennan G. P., Trudgett A., Hoey L., Fairweather I. Relative activity of triclabendazole metabolites against the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Vet. Parasitol.*, 2009; 159: 126–138.
31. Hanna R. *Fasciola hepatica*: Histology of the Reproductive Organs and Differential Effects of Triclabendazole on Drug-Sensitive and Drug-Resistant Fluke Isolates and on Flukes from Selected Field Cases. *Pathogens*. 2015; 4(3): 431–456.
32. Holm P. I., Kristoffersen E. K. Скандинавский случай (местного) заражения фасциозом человека. *Scand. J. Infect. Diseases*. 2002; 34(7): 548–550.
33. Kabaalioglu A., Cubuk M., Senol U., Cevikol C., Karaali K., Apaydin A., Sindel T., Luleci E. Fascioliasis: US, CT and MRI findings with new observations. *Abdom Imaging*. 2000; 25: 400–404.
34. Kabaalioglu A., Ceken K., Alimoglu E., Saba R., Cubuk M., Arslan G., Apaydin A. Hepatobiliary Fascioliasis: Sonographic and CT Findings in 87 Patients during the Initial Phase and Long-Term Follow-Up. *Hepatobiliary Imaging Clinical Observations*. 2007; 189: 824–828.
35. Mas-Coma S., Bargues M. D., Valero M. A. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *Int. J. Parasitol.*, 2005; 35: 1255–1278.
36. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Edgar H. W. J., Hanna R. E. B., McCoy M., Gordon A. W., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. An evaluation of the efficacy of compound alpha and triclabendazole against two isolates of *Fasciola hepatica*. *Vet. Parasitol.*, 2009; 162: 75–88.
37. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Edgar H. W. J., McCoy M., Castillo R., Hernandez-Campos A., Fairweather I. Surface and internal tegumental changes in juvenile *Fasciola hepatica* following treatment in vivo with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Vet. Parasitol.*, 2008; 153: 52–64.
38. McConville M., Brennan G. P., Edgar H. W. J., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Ultrastructural changes to the tegumental system and the gastrodermal cells in adult *Fasciola hepatica* following in vivo treatment with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Parasitology*. 2009; 136: 655–680.
39. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Hanna R. E. B., Edgar H. W. J., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Surface changes in adult *Fasciola hepatica* following treatment in vivo with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.*, 2009; 105: 757–767.
40. McConville M., Hanna R. E. B., Brennan G. P., McCoy M., Edgar H. W. J., McConnell S., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. *Fasciola hepatica*: Disruption of spermatogenesis by the fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.*, 2010; 106: 311–323.
41. McConville M., Hanna R. E. B., Brennan G. P., McCoy M., Edgar H. W. J., McConnell S., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. *Fasciola hepatica*: Disruption of spermatogenesis by the fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.*, 2010; 106: 311–323.
42. Miguel F., Carrasco J., Garcia N., Bustamante V., Beltran J. CT findings in human fascioliasis. *Gastrointestinal Radiology*. 1984; 9: 157–159.
43. Ooms H. W. A., Puylaert J. B. C. M., van der Werf S. D. J. Biliary fascioliasis: US and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Eur. Radiol.*, 1995; 5: 196–199.
44. Pulpeiro J. R., Armesto V., Varela J., Corrdaira J. Fascioliasis: findings in 15 patients. *Br. J. Radiol.*, 1991; 64: 798–801.
45. Savage J., Meaney M., Brennan G. P., Hoey E., Trudgett A., Fairweather I. Increased action of triclabendazole (TCBZ) in vitro against a TCBZ-resistant isolate of *Fasciola hepatica* following its co-incubation with the P-glycoprotein inhibitor, R(+)-verapamil. *Experimental Parasitology*. 2013. 642–653.
46. Scarcella S., Hanna R. E. B., Brennan G. P., Solana H., Fairweather I. *Fasciola hepatica*: Histological changes in the somatic and reproductive tissues of liver fluke following closantel treatment of experimentally-infected sheep. *Veterinary Parasitology*. 2016; 215: 38–47.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. M., 2009; 406. (In Russ.)
2. Arkhipov I. A., Koshevarov N. I., Musaev M. B., Bibik O. I., Mikhailitsyn F. S. Triclabendazole influ-

- ence in system "parasite-host". «*Theory and practice of parasitic diseases control*»: materials of scientific conference of All-Russia society of helminthology RAS (Russian Academy of Sciences). M., 2009; 10: 26–28. (In Russ.)
3. Bibik O. I. Pathomorphology and histochemical reactivity of trematodes organs and tissues after anthelmintics influence: a dissertation abstract... candidate of biological sciences. M., 1997; 13. (In Russ.)
 4. Bibik O. I. Morphofunctional characteristic of parasite and host organs and tissues in case of trematodosis after chemotherapy with anthelmintics: a dissertation ... of doctor of biological sciences. M., 2012; 360. (In Russ.)
 5. Bibik O. I. Pathomorphological description of parasite's organs and tissues as a criterion of assessment of anthelmintic effectiveness against trematodes. «*Actual questions of clinical and experimental medicine*»: a collection of scientific works to the 60 anniversary of Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, 2015; 26–27. (In Russ.)
 6. Bibik O. I., Arkhipov I. A. Micromorphofunctional peculiarities of masculine reproductive system organs of fasciolas after anthelmintics – benzidamozoles influence. «*Theory and practice of parasitic diseases control*»: materials of report of international scientific conference of All-Russia society of helminthology RAS (Russian Academy of Sciences). M., 2017; 18: 59–62. (In Russ.)
 7. Bibik O. I., Nacheva L. V. Pathomorphological assessment of triclabendazole influence effectiveness on *Fasciola hepatica* organs and tissues. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2007; 3: 19–22. (In Russ.)
 8. Bibik O. I., Nacheva L. V. Histochemical researches of trematodes ectosomatal organs – a tegument and intestines as a basis of functional morphology. «*Science in contemporary informational society*»: materials of XIII international scientific conference of scientific and research center «Akademicheskii». 2017; 3: 9–12. (In Russ.)
 9. Gorokhov V. V. Prognosis of epizootic situation in the RF on basic helminthosis on 2014 year. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian journal of parasitology*. 2014; 2: 32–33. (In Russ.)
 10. Doktorov Yu. S., Kruglov Yu. A., Glimin V. N. Some peculiarities of cattle fasciolosis in Uliyanovsk region. «*Problems of infective and invasion diseases in animal breeding on contemporary stage*»: a collection of reports of international conference. M., 1999; 226. (In Russ.)
 11. Application of main pharmaceutical products: The eighth report of WHO (World Health Organization) (Series of technical reports № 882). M., 1999; 41.
 12. Karimov F. A. Clinical and morphological characteristic of bone tissue in case of animal fasciolosis. «*Main achievements and perspectives of parasitology*»: materials of international conference. M., 2004; 134–135. (In Russ.)
 13. Kolyada E. E. Epizootology and cattle fasciolosis and dicrocoeliosis therapy in Middle Volga: a dissertation abstract...candidate of veterinarian sciences. M., 2004; 25. (In Russ.)
 14. Loshkaryova V. V. Trematodes maritogony of cattle and optimization of anthelmintic application terms in conditions of Middle Volga: a dissertation abstract...candidate of veterinarian sciences. M., 2005; 25. (In Russ.)
 15. Maltsev K. L., Aksenov A. N. Extensity and intensity of cattle fasciolosis infection in Central Black Earth zone of Russia. M., 2001; 6. (In Russ.)
 16. Mikhailitsyn F. S., Arkhipov I. A., Eleev A. B., Podushkin V. Yu., Sevbo D. P. Development of local sample of fasciolicide triclabendazole and assessment of its therapeutic effectiveness. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medicine parasitology and parasitic diseases*. 2005; 4: 40–41. (In Russ.)
 17. Molchanov I. A., Sorokina N. P., Fabian A., Gorokhov V. V. Fasciolosis as a serious zoonanthroponosis. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary pathology*. 2004; 4 (11): 97–102. (In Russ.)
 18. Musaev M. B., Milenina M. V., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Mikhailitsyn F. S., Varlamova A. I. Effectiveness of triclabendazole supramolecular complexes with polymer filling in a case of fasciolosis. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian journal of parasitology*. M. 2017; 41(3): 271–276. (In Russ.)
 19. Nacheva L. V. Morphoecological analysis and evolutionary dynamics of trematodes tissue systems, their organs and tissues reactivity in case of anthelmintic influence: a dissertation abstract...candidate of biological sciences. M., 1993; 57. (In Russ.)
 20. Nacheva L. V., Bibik O. I., Grebenshikov V. M. Anthelmintics, effectiveness of their influence on *Opisthorchis felinus* organs and tissues (histological and histochemical researches). Kemerovo, 2000; 93. (In Russ.)
 21. Sorokina N. P., Molchanov I. A. Fasciolosis epizootology of cattle in Moscow region. «*Main achievements and perspectives of parasitology development*»: materials of international conference. M., 2004; 295–296. (In Russ.)

22. Sorokina N. P., Moskvina A. S., Gorokhov V. V. Human fasciolosis caused by *Fasciola hepatica*. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni* = *Medicine parasitology and parasitic diseases*. 2003; 1: 37–39. (In Russ.)
23. Tkhakakhova A. A., Bittirova A. A., Berezhko V. K., Bittirov A. M. Helminthes species composition and sheep infection in mountain natural boundaries of Kabardino-Balkaria at the height of 1200–2500 m below sea level. «*Theory and practice of parasitic diseases control*»: materials of report of international scientific conference of All-Russia society of helminthology RAS (Russian Academy of Sciences). M., 2017; 18: 492–495. (In Russ.)
24. Ustinov A. M., Safiullin R. T., Safiullin R. R. Extension of cattle fasciolosis and hypodermatitis in Kaluga region farms. «*Theory and practice of parasitic diseases control*»: materials of report of international scientific conference of All-Russia society of helminthology RAS (Russian Academy of Sciences). M., 2017; 18: 502–506. (In Russ.)
25. Boray J. C., Crowfoot P. D., Strong M. B., Allison J. R., Schellenbaum M., von Orelli M., Sarasin G. Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with triclabendazole. *Vet. Rec.* 1983; 113: P. 315–317.
26. Ersoy N., Tinar R. Human distomatosis (*Fasciola hepatica*): a case report from Bursa Social Security Hospital. *T. Parazitol. Derg.*, 1992; 16: 73–79.
27. Fairweather I. Triclabendazole: New skills to unravel an old(ish) enigma. *J. Helminthol.* 2005; 79: 227–234.
28. Fairweather I., Boray J. C. Mechanisms of fasciolicide action and drug resistance in *Fasciola hepatica*. In: *Fasciolosis* Dalton J.P. Ed. CABI Publishing. Wallingford UK, 1999; 7: 225–276.
29. Halferty L., Brennan G. P., Hanna R. E. B., Edgar H. W., Meaney M. M., McConville M., Trudgett A., Hoey L., Fairweather I. Tegumental surface changes in juvenile *Fasciola hepatica* in response to treatment in vivo with triclabendazole. *Vet. Parasitol.* 2008; 115: 49–58.
30. Halferty L., Brennan G. P., Trudgett A., Hoey L., Fairweather I. Relative activity of triclabendazole metabolites against the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Vet. Parasitol.* 2009; 159: 126–138.
31. Hanna R. *Fasciola hepatica*: Histology of the Reproductive Organs and Differential Effects of Triclabendazole on Drug-Sensitive and Drug-Resistant Fluke Isolates and on Flukes from Selected Field Cases. *Pathogens*. 2015; 4(3): 431–456.
32. Holm P. I., Kristoffersen E. K. Scandinavian occurrence of (local) human fascioliasis. *Scand. J. Infect. Diseases*. 2002; 34(7): 548–550.
33. Kabaalioglu A., Cubuk M., Senol U., Cevikol C., Karaali K., Apaydin A., Sindel T., Luleci E. Fascioliasis: US, CT and MRI findings with new observations. *Abdom Imaging*. 2000; 25: 400–404.
34. Kabaalioglu A., Ceken K., Alimoglu E., Saba R., Cubuk M., Arslan G., Apaydin A. Hepatobiliary Fascioliasis: Sonographic and CT Findings in 87 Patients during the Initial Phase and Long-Term Follow-Up. *Hepatobiliary Imaging Clinical Observations*. 2007; 189: 824–828.
35. Mas-Coma S., Bargues M. D., Valero M. A. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *Int. J. Parasitol.* 2005; 35: 1255–1278.
36. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Edgar H. W. J., Hanna R. E. B., McCoy M., Gordon A. W., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. An evaluation of the efficacy of compound alpha and triclabendazole against two isolates of *Fasciola hepatica*. *Vet. Parasitol.* 2009; 162: 75–88.
37. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Edgar H. W. J., McCoy M., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Surface and internal tegumental changes in juvenile *Fasciola hepatica* following treatment in vivo with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Vet. Parasitol.* 2008; 153: 52–64.
38. McConville M., Brennan G. P., Edgar H. W. J., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Ultrastructural changes to the tegumental system and the gastrodermal cells in adult *Fasciola hepatica* following in vivo treatment with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Parasitology*. 2009; 136: 655–680.
39. McConville M., Brennan G. P., Flanagan A., Hanna R. E. B., Edgar H. W. J., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Surface changes in adult *Fasciola hepatica* following treatment in vivo with the experimental fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.* 2009; 105: 757–767.
40. McConville M., Hanna R. E. B., Brennan G. P., McCoy M., Edgar H. W. J., McConnell S., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. *Fasciola hepatica*: Disruption of spermatogenesis by the fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.* 2010; 106: 311–323.
41. McConville M., Hanna R. E. B., Brennan G. P., McCoy M., Edgar H. W. J., McConnell S., Castillo R., Hernández-Campos A., Fairweather I. Fas-

- ciola hepatica: Disruption of spermatogenesis by the fasciolicide, compound alpha. *Parasitol. Res.* 2010; 106: 311–323.
42. Miguel F., Carrasco J., Garcia N., Bustamante V., Beltran J. CT findings in human fascioliasis. *Gastrointestinal Radiology.* 1984; 9: 157–159.
43. Ooms H. W. A., Puylaert J. B. C. M., van der Werf S. D. J. Biliary fascioliasis: US and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Eur. Radiol.* 1995; 5: 196–199.
44. Pulpeiro J. R., Armesto V., Varela J., Corrdaira J. Fascioliasis: findings in 15 patients. *Br. J. Radiol.* 1991; 64: 798–801.
45. Savage J., Meaney M., Brennan G. P., Hoey E., Trudgett A., Fairweather I. Increased action of triclabendazole (TCBZ) in vitro against a TCBZ-resistant isolate of *Fasciola hepatica* following its co-incubation with the P-glycoprotein inhibitor, R(+)-verapamil. *Experimental Parasitology.* 2013. 642–653.
46. Scarcella S., Hanna R. E. B., Brennan G. P., Solana H., Fairweather I. *Fasciola hepatica*: Histological changes in the somatic and reproductive tissues of liver fluke following closantel treatment of experimentally-infected sheep. *Veterinary Parasitology.* 2016; 215: 38–47.