

## **БИОХИМИЯ, БИОТЕХНОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА**

УДК 619:615.37

DOI:

Поступила в редакцию 16.09.2016

Принята в печать: 10.03.2017

### **Для цитирования:**

*Миленина М. В., Курочкина К. Г., Мусаев М. Б. Изучение иммуотропной активности супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Российский паразитологический журнал. – М., 2017. – Т.39.- Вып.1. – С.*

**For citation:** *Milenina M. V., Kurochkina K.G., Musaev M. B. Studies on immunotropic activity of the supramolecular complex of triclabendazole //Russian Journal of Parasitology, 2017, V. 39, Iss.1, pp.*

## **ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА**

**Миленина М. В., Курочкина К. Г., Мусаев М. Б.**

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина, 117218, Москва, Б. Черемушкинская, д. 28, e-mail: [vog@vniigis.ru](mailto:vog@vniigis.ru)

### **Реферат**

Супрамолекулярный комплекс триклабендазола – это комплексный препарат на основе триклабендазола с водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном, полученный с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-стирающего типа.

Цель исследования – доклиническая оценка иммуотоксических свойств супрамолекулярного комплекса триклабендазола (СМКТ) на лабораторных животных.

Материалы и методы. Проведено два опыта на 60 мышах-самцах массой 18–20 г с целью определения влияния СМКТ на гуморальный и клеточный иммунный ответ. 20 мышам препарат вводили однократно внутривентрикулярно в терапевтической дозе 30 мг/кг в 1%-ном крахмальном геле, 20 – в десятикратно увеличенной дозе – 300 мг/кг и 20 мышей служили контролем и препарат не получали. Затем всех животных (60 гол.) иммунизировали интраперитонеально в объеме 0,5 мл 3%-ной взвеси эритроцитов барана (тест-антиген) и распределили на 6 групп по 10 голов в каждой. Влияние препарата на антителообразование определяли в реакции агглютинации на 30 мышах. Титр антител в сыворотке крови определяли на 7-е сутки после иммунизации в микроварианте прямой реакции гемагглютинации. Для сравнения выраженности иммунного ответа в опыте и контроле определяли индекс действия препарата (ИД). Влияние препарата на клеточный иммунитет устанавливали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Опыт проводили на 30 мышах, которых разделили на три группы по 10 голов в каждой. Исследования проводили согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005).

Результаты и обсуждение. При исследовании сывороток крови контрольных животных титры антител зарегистрированы на уровне  $7,11 \pm 0,31$

(log<sub>2</sub>). Пероральное однократное введение испытуемого препарата в терапевтической и десятикратно увеличенной дозах не привело к изменению титров агглютининов в сыворотке крови животных. ИД для 1 и 2-й групп составил соответственно 1,04 и 1,12, что оценивается как отсутствие отрицательного влияния на гуморальный иммунный ответ. Пероральное однократное введение препарата в терапевтической (30 мг/кг) и десятикратно увеличенной терапевтической дозе (300 мг/кг) тормозило индукцию ГЗТ по сравнению с контрольным значением. Сдвиг индекса воспаления у животных 1 и 2-й опытных групп составил соответственно 6,12±0,87 и 6,64±1,37 %, в контрольной группе – 8,11±0,93 %, но эта разница была статистически недостоверна (P ≥ 0,05).

*Ключевые слова:* супрамолекулярный комплекс, триклабендазол, арабиногалактан, эритроциты барана, клеточный и гуморальный иммунный ответ, магглютинация, гиперчувствительность замедленного типа, мышцы.

### **Введение**

Сотрудниками Института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИ фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-стирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью был разработан супрамолекулярный комплекс триклабендазола (ТКБ) с биологически активным водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном техническим (АГ/Т), выделяемым из лиственницы сибирской, экологически чистым и безопасным продуктом, который широко применяют в медицине и ветеринарии [9]. Препарат был разработан в Институте элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова и передан для испытания во ВНИИП им. К. И. Скрябина.

При оценке параметров острой и острой накожной токсичности установлено, что супрамолекулярный комплекс триклабендазола (ТКБ/АГ/К) при энтеральном пути введения белым мышам и нанесении на кожу согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу малотоксичных веществ [1, 12], а по принятой классификации [10] – к группе веществ, обладающих слабо выраженными кумулятивными свойствами, так как коэффициент кумуляции равен 8,2 [13]. Препарат не обладает эмбриотропными свойствами.

При клиническом испытании супрамолекулярный комплекс (ТКБ/АГ/К) на спонтанно инвазированных фасциолами овцах показал 100%-ную эффективность при 5-кратно уменьшенной терапевтической дозе по сравнению с субстанцией триклабендазола.

Известно, что многие препараты, в том числе и антигельминтики, могут вызывать угнетение иммунобиологической реактивности, вызывая дисбаланс в Т- и В-системах иммунитета [4–6, 11]. Для обеспечения безопасности применения каждый препарат подвергается всестороннему исследованию, одним из этапов которого является выявление иммунотоксических свойств, которые входят в понятие иммунотропной активности фармакологических средств. Поэтому, изучению этих вопросов придается особое значение, и эти исследования являются обязательными при общих токсикологических исследованиях всех новых лекарственных средств [14]. Эритроциты барана (ЭБ) являются тимусзависимым антигеном неинфекционной природы, который обычно используют в иммунологических исследованиях, т. е. препарат вводится в процессе развития специфического иммунного ответа на ЭБ, включающего в себя все этапы иммунного реагирования [3, 14, 15].

Цель исследования – доклиническая оценка иммунотоксических свойств супрамолекулярного комплекса триклабендазола на лабораторных животных.

### Материалы и методы

Проведено два опыта на 60 мышах-самцах линии СВАхС57ВL/6 массой 18–20 г с целью определения влияния супрамолекулярного комплекса триклабендазола (ТКБ/АГТ) на гуморальный и клеточный иммунный ответ. ТКБ/АГТ – это комплексный препарат на основе триклабендазола с водорастворимым полисахаридом арабиногалактином, выделяемым из лиственницы сибирской. 20 мышам препарат вводили однократно внутривентрикулярно через зонд в терапевтической дозе 30 мг/кг в 1,0%-ном крахмальном геле, 20 – в десятикратно увеличенной дозе – 300 мг/кг в 1%-ном крахмальном геле и 20 мышей служили контролем и препарат не получали. Затем всех животных (60 гол.) иммунизировали интраперитонеально в объеме 0,5 мл 3%-ной взвеси ЭБ (тест-антиген) в стерильном физиологическом растворе и распределили на 6 групп по 10 голов в каждой.

Реакция гемагглютинации. Опыт проводили на 30 мышах линии СВАхС57ВL/6 массой 18–20 г. После введения испытуемого препарата и иммунизации животных разделили на три группы по 10 особей в каждой. Титр антител определяли на пике первичного иммунного ответа (7-е сутки после иммунизации) в микроварианте прямой реакции гемагглютинации (РГА). Титр антител выражали в виде  $\log_2$  числа. Для сравнения выраженности иммунного ответа в опыте и контроле определяли индекс действия препарата (ИД), который представляет собой отношение титра антител в опыте к величине титра антител в контроле (ИД 0,5 и ниже – супрессивный эффект, 1,3 и выше – стимулирующий эффект [11]).

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Влияние препарата на клеточный иммунитет определяли в РГЗТ. Опыт проводили на 30 мышах линии СВАхС57ВL/6 массой 18–20 г. После введения испытуемого препарата и иммунизации животных разделили на три группы по 10 особей в каждой. На 5-е сутки для выявления сенсибилизации мышам в подушечку правой задней лапы вводили разрешающую дозу ЭБ – 15%-ную взвесь в объеме 0,02 мл, в контролатеральную лапу вводили физиологический раствор в том же объеме. О степени выраженности воспалительной реакции в месте инъекции разрешающей дозы антигена судили по приросту массы лап через 24 ч. Сдвиг индекса воспаления (ИВ) определяли по формуле:

$$\frac{\text{опыт}-\text{контроль}}{\text{контроль}} \times 100 \%$$

Исследования проводили согласно рекомендациям Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005) [16].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента с помощью компьютерной программы STUDENT 200 Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

Повреждения в иммунной системе под воздействием химических или фармакологических средств с получением достоверных результатов в эксперименте можно установить при использовании модели антигенной стимуляции, т. е. при использовании антигенов различной природы, реакцию на которые лекарственное средство может изменять. Однократное введение исследуемого препарата одновременно с антигеном (ЭБ) позволяет выявить прямое воздействие на клетки иммунной системы [3].

При исследовании сывороток крови контрольных животных значения титров антител установлены на уровне  $7,11 \pm 0,31$  ( $\log_2$ ) (табл. 1). Пероральное однократное введение испытуемого препарата в терапевтической и десятикратно увеличенной дозах не привело к достоверному изменению титров агглютининов в сыворотке крови животных первой и второй групп и они составили соответственно  $7,37 \pm 0,18$  и  $8,0 \pm 0,00$  ( $\log_2$ ), индекс реакции – 1,04 и 1,12, что укладывается в рамки оценки препарата как не оказывающего отрицательного воздействия на выработку агглютининов.

Таблица 1

**Влияние препарата ТКБ/АГ/Т на антителопродукцию у мышей (n = 10)**

Группа	Доза препарата, мг/кг	Кратность введения	Титр антител ( $\log_2$ )	Индекс реакции
I	30	Однократно	$7,37 \pm 0,18$ (t = 0,67)	1,04
II	300	Однократно	$8,00 \pm 0,00$ (t = 1,96)	1,12
Контроль	–	–	$7,11 \pm 0,31$	–

Примечание: во всех случаях  $P \geq 0,05$  ( $t_{\text{критическое}} = 2,13$ )

Существует высокая степень корреляции между активацией антителообразования с активацией системы фагоцитов и общим влиянием на резистентность организма к инфекциям [7, 14].

Результаты исследования по изучению влияния испытуемого препарата на индукцию ГЗТ приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Реакция гиперчувствительности замедленного типа у мышей при введении препарата ТКБ/АГ/Т (n = 10)**

Группа	Доза препарата, мг/кг	Кратность введения	ИВ, %
1	30	Однократно	$6,12 \pm 0,87$ (t = 1,45)
2	300	Однократно	$6,64 \pm 1,38$ (t = 0,83)
Контроль	–	–	$8,11 \pm 0,93$

Примечание: во всех случаях  $P \geq 0,05$  ( $t_{\text{критическое}} = 2,13$ )

Как видно из результатов исследования ТКБ/АГ/Т, введенный мышам перорально однократно в терапевтической (30 мг/кг) и десятикратно увеличенной дозах (300 мг/кг), хотя и тормозит индукцию ГЗТ, сдвиги индекса реакции воспаления у животных составили соответственно  $6,12 \pm 0,87$  и  $6,64 \pm 1,38$  %, т. е. интенсивность воспалительной реакции по сравнению с контрольным значением была незначительно ниже. Этот показатель у контрольных животных составил  $8,11 \pm 0,93$  %, но эта разница в результатах была статистически недостоверной ( $P \geq 0,05$ ).

**Заключение**

Таким образом, однократное введение супрамолекулярного комплекса триклабендазола (ТКБ/АГ/Т) в терапевтической и десятикратно увеличенной дозах не оказывает угнетающего влияния на антителогенез. Титр агглютининов в сыворотке крови опытных животных достоверно не отличался от такового в контроле (индекс действия препарата составил 1,04 и 1,12), что оценивается как отсутствие отрицательного влияния на гуморальный иммунный ответ.

Статистически значимой разницы между результатами оценки влияния испытуемого препарата на клеточный иммунитет между опытными и контрольными животными также не установлено.

По результатам проведенных исследований можно говорить об отсутствии у супрамолекулярного комплекса триклабендазола иммунотоксичности в диапазоне испытанных доз и кратности введения.

### Литература

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Ленинград: Изд. Мед. Литературы, 1963. – 150 с.
2. Бурмистров Е. Н. Шанс био: лабораторная диагностика. – М., 2006. – С. 32–41.
3. Иванова А. С., Мастернак Т. Б., Мартынов А. И. Принципы изучения иммунотоксического действия фармакологических препаратов // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 26–31.
4. Клёнова И. Ф., Илюхина И. Н., Написанова Л. А. Зарубежные ветеринарные препараты в России. – М., 1999. – 314 с.
5. Колесникова О. П., Смирнов П. И. Испытание иммуноактивных свойств цидектина, аверсектина и ивомека на интактных мышах *in vitro* и в культуре *in vitro* // Вестник Новосибирского ГАУ. – 2009. – № 10. – С. 31–34.
6. Малахова Е. И., Фролова Н. П. Влияние фенасала и ацемидофена на клеточный и гуморальный иммунитет в эксперименте // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – М., 1980. – Вып. 32. – С. 59.
7. Мамыкова О. И. Оценка иммунобиологического статуса животных после дегельминтизации и пути его коррекции: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М.: ВИГИС, 1989. – 21 с.
8. Мастернак Т. Б., Малкина Е. Ю., Ларин А. С. и др. Протективное действие ряда иммуномодуляторов и их влияние на активность макрофагов // Иммунология. – 1998. – № 1. – С. 33–36.
9. Медведева С. А., Александрова Г. П., Сайботалов М. Ю. Арабиногалактан лиственницы сибирской – природный иммуномодулятор // Матер. 5 Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб.: Петродворец, 2001. – С. 104–105.
10. Медведь Л. И., Каган Ю. С., Спыну Е. И. Пестициды и проблемы здравоохранения // Вестник Всес. хим. о-ва им. Менделеева. – 1968. – Т. 13, № 3. – С. 263–271.
11. Мельникова Е. А. Гигиеническое изучение антибиотиков и микробных препаратов, предназначенных для применения в сельском хозяйстве: дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1976. – 204 с.
12. Миленина М. В., Мусаев М. Б. Оценка острой кожной токсичности и раздражающего действия супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2016. – Вып. 17. – С. 256–258.
13. Миленина М. В., Мусаев М. Б. Кумулятивные свойства супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2016. – Вып. 17. – С. 259–260.
14. Петров Р. В., Чередеев А. И. Т- и В-лимфоциты // Успехи современной биологии. – 1974. – Т. 77, № 1. – С. 90–105.

15. Пономарь С. И. Влияние антгельминтиков в терапевтических дозах на иммунобиологическую реактивность поросят при нематодозах // Бюлл. ВИГИС. – 1990. – Вып. 43. – С. 31–34.

16. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – С. 501–514.

17. Germolec D. R. Sensitivity and productivity in immunotoxicity testing: immune endpoints and disease resistance. *Toxicol Lett.*, 2004, Vol. 149 (1–3), pp. 109–114.

#### References

1. Belen'kiy M. L. *Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta*. [Elements of quantitative assessment of pharmacological effect]. L., Publ. Med. Lit., 1963. 150 p. (In Russian)
2. Burmistrov E. N. *Shans bio: laboratornaya diagnostika*. [«Chance Bio»: laboratory diagnostics]. M., 2006, pp. 32–41. (In Russian)
3. Habriev R. U. *Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. M., 2005, pp. 501–514. - 832 c. (In Russian)
4. Ivanova A. S., Masternak T. B., Martynov A. I. Principles of the research on immunotoxic effects of pharmacological preparations. *Toksikologicheskiiy vestnik* [Toxicol. Rev.], 2010, no. 5 (104), pp. 26–31. (In Russian)
5. Klyonova I. F., Ilyuhina I. N., Napisanova L. A. *Zarubezhnye veterinarnye preparaty v Rossii*. [Foreign veterinary drugs in Russia]. M., 1999. 314 p. (In Russian)
6. Kolesnikova O. P., Smirnov P. I. Examination of immune-active properties of cydectin, aversect and ivomec on intact mice in vivo and in vitro. *Vestnik Novosibirskogo GAU* [Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agrarian University)], 2009, no.10, pp. 31–34. (In Russian)
7. Malahova E. I., Frolova N. P. Influence of phenasal and acemidophene on cell and humoral immunity in experiment. *Mater. nauch. konf. Vses. o-va gel'mintol.* [Proc. sci. conf. of the All-Union Soc. of Helminthologists]. M., 1980, i. 32, p. 59. (In Russian)
8. Mamykova O. I. *Otsenka immunobiologicheskogo statusa zhivotnykh posle degel'mintizatsii i puti ego korrektsii: avtoref. dis. ... kand. vet. nauk.* [Assessment of immunobiological status of animals after dehelminthization and ways of its correction. Abst. PhD vet. sci.]. M., VIGIS, 1989. 21 p. (In Russian)
9. Masternak T. B., Malkina E. YU., Larin A. S. Protective effects of a number of immunomodulators and their influence on the activity of macrophages. *Immunologiya* [Immunology], 1998, no. 1, pp. 33–36. (In Russian)
10. Medvedeva S. A., Aleksandrova G. P., Sajbotalov M. YU. Siberian larch arabinogalactan – natural immunomodulator. *Mater. 5 Mezhdunar. s"ezda «Aktual'nye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniya»* [Proc. of 5th Int. Cong. «Actual problems of creation of new medicinal preparations of natural origin»]. SPb., Petrodvorets, 2001, pp. 104–105. (In Russian)
11. Medved' L. I., Kagan YU. S., Spynu E. I. Pesticides and problems of public health. *Vestnik Vses. him. o-va im. Mendeleeva* [Bulletin of All-Union D.I. Mendeleev Chemical Society], 1968, vol. 13, no. 3, pp. 263–271. (In Russian)
12. Mel'nikova E. A. *Gigienicheskoe izuchenie antibiotikov i mikrobykh preparatov, prednaznachennykh dlya primeneniya v sel'skom hozyaystve: dis. ... d-ra med. nauk.* [Hygienic studies of antibiotics and microbial preparations designed for the use in agriculture. Diss. doc. med. sci.]. Kiev, 1976. 204 p. (In Russian)
13. Milenina M. V., Musaev M. B. Evaluation of acute cutaneous toxicity and irritation effects of supramolecular complex of triclabendazole. *Mater. dokl. nauch. konf. Vseros. o-va gel'mintol. RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»*. [Proc.

- sci. conf. of All-Russ. Soc. of Helminthol. «Theory and practice of the struggle against parasitic diseases»] M., 2016, i.17, pp. 256–258. (In Russian)
14. Milenina M. V., Musaev M. B. Cumulative properties of the supramolecular complex of triclabendazole. *Mater. dokl. nauch. konf. Vseros. o-va gel'mintol. RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»*. [Proc. sci. conf. of All-Russ. Soc. of Helminthol. «Theory and practice of the struggle against parasitic diseases»]. M., 2016, i. 17, pp. 259–260. (In Russian)
  15. Petrov R. V., Cheredeev A. I. T- and B -lymphocytes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. [Advances in modern biology], 1974, vol. 77, no. 1, pp. 90–105. (In Russian)
  16. Ponomar' S. I. Impact of anthelmintics applied in therapeutic doses on immunobiological reactivity of piglets at nematodoses. *Byull. VIGIS* [Bull. VIGIS], 1990, i. 43, pp. 31–34. (In Russian)
  17. Germolec D. R. Sensitivity and productivity in immunotoxicity testing: immune endpoints and disease resistance. *Toxicol Lett.*, 2004, Vol. 149 (1–3), pp. 109–114.

**Russian Journal of Parasitology, 2017, V.39, Iss.1**

Received: 16.09.2016

Accepted: 10.03.2017

## **STUDIES ON IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF THE SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF TRICLABENDAZOLE**

**Milenina M. V., Kurochkina K.G., Musaev M. B.**

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin, 117218 Russia, 28 B.

Cheremushkinskaya St., e-mail: vog@vniigis.ru

### **Abstract**

The supramolecular complex of triclabendazole is a complex preparation based on triclabendazole with the water-soluble polysaccharide – arabinogalactan produced in impact grinders with the use of mechanochemical nanotechnology.

**Objective of research:** To provide a preclinical assessment of immunotoxic properties of the supramolecular complex of triclabendazole used on laboratory animals.

**Materials and methods:** Two experiments were conducted on 60 male mice with the mass 18–20 g. to determine effects of the supramolecular complex of triclabendazole on humoral and cell-mediated immune responses. 20 mice received intragastric injection of preparation once at a therapeutic dose 30 mg/kg in 1% of starch gel; 20 mice at a tenfold dose - 300 mg/kg, and 20 mice served as controls and did not receive the preparation. Then, all animals (60 ind.) were immunized once intraperitoneally with 0,5 ml of 3% suspension of sheep erythrocytes (antigen test) and divided into 6 groups (10 ind. in each). The effect of the drug on antibody formation was estimated by agglutination test in 30 mice. The antibody titre in blood serum was determined on the seventh day after immunization by a direct microhemagglutination assay. To compare the immune response in experimental and control groups, the index of drug effects was established. Effects of the drug on cell immunity were determined by the delayed-type hypersensitivity reaction. Experiment was carried out on 30 mice divided into three groups (10 ind. in each). Research was conducted according to the «Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances (2005)».

**Results and discussion:** Antibody titres in blood serum of control animals were  $7,11 \pm 0,31$  (log<sub>2</sub>). Peroral single administration of the tested drug at a therapeutic and

tenfold dose did not cause any changes in agglutinin titres in blood serum of animals. Index of drug effects in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> group was 1,04 and 1,12 respectively, which confirms the absence of negative effects of the humoral immune response. Peroral single administration of the drug at a therapeutic dose 30 mg/kg and at a tenfold dose - 300 mg/kg inhibits the delayed-type hypersensitivity reaction in comparison to controls.

Inflammatory factors in animals from 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups were  $6,12 \pm 0,87$  and  $6,64 \pm 1,37$  %, respectively; in control group –  $8,11 \pm 0,93$  %, but this difference was not statistically significant ( $P \geq 0,05$ ).

**Keywords:** supramolecular complex, triclabendazole, arabinogalactan, sheep erythrocytes, humoral and cell-mediated immune response, haemagglutination, delayed-type hypersensitivity, mice.

© 2017 The Authors. Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI) [http://elibrary.ru/projects/citation/cit\\_index.asp](http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp)) and the Agreement of 12.06.2014 (CABI.org / Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)