

Научная статья

УДК 619:616.955.122

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-411-420>

Влияние экстрактов *Trichinella spiralis* и *Echinococcus multilocularis* при однократном и многократном введении на митоз, гематологические и биохимические показатели у мышей

Тамара Самуиловна Новик¹, Елена Ивановна Ковешникова², Светлана Ивановна Чукина³, Людмила Александровна Написанова⁴, Олег Николаевич Андреев⁵, Иван Алексеевич Архипов⁶, Каринэ Гегамовна Курочкина⁷

¹⁻⁷Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

¹novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

²koveshnikova.e.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4512-7772>

³feruza7491@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7507-4165>

⁴napisanova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0894-827X>

⁵1980oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3357-9322>

⁶arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

⁷kar.kur.49@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

Аннотация

Цель исследований – изучение особенностей влияния экстрактов *Trichinella spiralis* и *Echinococcus multilocularis* на митоз в популяции клеток костного мозга, а также гематологические и биохимические показатели крови у мышей при однократном и многократном внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы. Опыт проводили на беспородных мышax-самцах. Экстракты *T. spiralis* и *E. multilocularis* вводили однократно или многократно ежедневно в течение 10 сут внутрибрюшинно в дозе 80 мкг/мышь. Выделение клеток костного мозга, приготовление микроскопических препаратов, определение митотического индекса и отдельных стадий проводили, как описано в литературе (Ford C. E., Hamerton J. L., 1956). Основные показатели периферической крови мышей определяли на гематологическом анализаторе «MicroCC-20 Plus», лейкоцитарную формулу – общепринятым методом. Биохимические показатели крови мышей определяли на анализаторе «Clima MC-15».

Результаты и обсуждение. Экстракты *T. spiralis* и *E. multilocularis* при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 80 мкг/мышь оказывали выраженное негативное действие на митоз клеток костного мозга мышей с остановкой клеточного деления в метафазе и снижением доли других стадий митоза. Выявлены особенности воздействия экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* на митоз клеток костного мозга мышей при многократном введении в течение 10 сут. В режиме повторных введений испытуемых экстрактов мышам гематологические и биохимические показатели не изменялись.

Ключевые слова: *Trichinella spiralis*, *Echinococcus multilocularis*, однократное и многократное введение, митоз, гематологические показатели, биохимические показатели, мыши

Прозрачность финансовой деятельности: в представленных материалах или методах авторы не имеют финансовой заинтересованности.

Конфликт интересов отсутствует



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Для цитирования: Новик Т. С., Ковешникова Е. И., Чукина С. И., Написанова Л. А., Андреев О. Н., Архипов И. А., Курочкина К. Г. Влияние экстрактов *Trichinella spiralis* и *Echinococcus multilocularis* при однократном и многократном введении на митоз, гематологические и биохимические показатели у мышей // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 411–420.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-411-420>

© Новик Т. С., Ковешникова Е. И., Чукина С. И., Написанова Л. А., Андреев О. Н., Архипов И. А., Курочкина К. Г., 2022

Original article

Effects of *Trichinella spiralis* and *Echinococcus multilocularis* extracts after single and multiple injections on mitosis and hematological and biochemical parameters of mice

Tamara S. Novik¹, Elena I. Koveshnikova², Svetlana I. Chukina³, Lyudmila A. Napisanova⁴, Oleg N. Andreyanov⁵, Ivan A. Arkhipov⁶, Karine G. Kurochkina⁷

¹⁻⁷ All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", Moscow, Russia

¹ novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

² koveshnikova.e.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4512-7772>

³ feruza7491@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7507-4165>

⁴ napisanova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0894-827X>

⁵ 1980oleg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3357-9322>

⁶ arkhypovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

⁷ kar.kur.49@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

Abstract

The purpose of the research is to study effects of *Trichinella spiralis* and *Echinococcus multilocularis* extracts on mitosis in a bone marrow cell population, and on hematological and biochemical blood parameters of mice after single and multiple intraperitoneal injections.

Materials and methods. The experiment was conducted on outbred male mice. The *T. spiralis* and *E. multilocularis* extracts were administered intraperitoneally once or multiple times daily for 10 days at a dose of 80 µg/mouse. Bone marrow cell isolation, microscopic preparations, mitotic index and individual stage determination were made as described in the literature (Ford C. E., Hamerton J. L., 1956). The mouse main peripheral blood parameters were determined with a MicroCC-20 Plus hematological analyzer, and the leucogram was determined by a conventional method. Biochemical blood parameters of the mice were determined with a Clima MC-15 analyzer.

Results and discussion. The *T. spiralis* and *E. multilocularis* extracts after a single intraperitoneal injection at a dose of 80 µg/mouse had a pronounced negative effect on the mouse bone marrow cell mitosis with the cell division terminated in the metaphase and a decreased proportion of other mitosis stages. Characteristics were detected of the effects made by the *T. spiralis* and *E. multilocularis* extracts on the mouse bone marrow cell mitosis after multiple administration for 10 days. In the reinjection mode of the test extracts to the mice, hematological and biochemical parameters did not change.

Keywords: *Trichinella spiralis*, *Echinococcus multilocularis*, single and multiple injection, mitosis, hematological parameters, biochemical parameters, mice

Financial transparency: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests

For citation: Novik T. S., Koveshnikova E. I., Chukina S. I., Napisanova L. A., Andreyanov O. N., Arkhipov I. A., Kurochkina K. G. Effects of *Trichinella spiralis* and *Echinococcus multilocularis* extracts after single and multiple injections on mitosis and hematological and biochemical parameters of mice. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022;16(4):411–420. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-411-420>

© Novik T. S., Koveshnikova E. I., Chukina S. I., Napisanova L. A., Andreyanov O. N., Arkhipov I. A., Kurochkina K. G., 2022

Введение

Возбудители практически всех паразитарных болезней индуцируют различные морфологические и функциональные изменения в органах и системах организма хозяев. В литературе имеются сообщения об отрицательном влиянии гельминтов и продуктов их метаболизма на клеточное деление соматических и половых клеток млекопитающих [1–3, 7]. При этом следует отметить, что степень выраженности проявляемых негативных эффектов может зависеть, среди прочего, от продолжительности воздействия таких агентов на организм хозяина. Ранее исследовали влияние экстрактов *Trichinella spiralis* и *Echinococcus multilocularis* на проявление кариопатического действия, а также общую переносимость у мышей при однократном введении [2].

Целью нашей работы было сравнительное исследование особенностей влияния экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* при однократном и многократном введении на митоз в популяции клеток костного мозга, а также гематологические и биохимические показатели крови у мышей.

Материалы и методы

Исследования проводили во Всероссийском научно-исследовательском институте фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской Академии Наук» (ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН) и Научно-образовательном Центре молекулярной биотехнологии Московской сельскохозяйственной академии им. К. А. Тимирязева.

Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [8]. Мышей содержали в виварии согласно санитарным правилам и на стандартном рационе в соответствии с нормативными документами, действующими в период выполнения настоящих экспериментов [4–6].

Животные были разведены специально и ранее не участвовали в опытах. Производитель животных предоставил данные последнего контроля состояния здоровья животных. Вновь прибывшие животные находились на карантине в течение 3 сут в клетках в отдельном помещении. Во время карантинного периода у животных контролировали клинические показатели состояния здоровья.

Животных кормили сухим брикетированным кормом ПК-120 (ГОСТ Р 51849-2011 Р.5), поили водопроводной водой *ad libitum* из стандартных поилок.

Животных содержали в контролируемых условиях при температуре воздуха 20–22 °С и относительной влажности воздуха 60–70%.

Температуру и влажность воздуха контролировали в каждом помещении ежедневно и показания документировали. Освещение – естественно-искусственное (12 ч свет/12 ч темнота).

Однократное введение экстрактов. Мышам-самцам массой 18–22 г внутрибрюшинно вводили по 80 мкг экстракта *T. spiralis* или экстракта *E. multilocularis*. Контрольной группе животных внутрибрюшинно вводили по 0,1 мл физиологического раствора. Животных подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков через 3, 6 и 24 ч после введения экстрактов и в эти сроки у опытных живот-

ных отбирали образцы костного мозга для приготовления микроскопических препаратов в целях оценки митотической активности в данной популяции клеток.

Множественное введение экстрактов. Экстракт *T. spiralis* или экстракт *E. multilocularis* вводили внутривентриально ежедневно в течение 10 сут мышам-самцам массой 18–22 г ежедневно в дозе 80 мкг/животное. Контрольной группе мышей внутривентриально вводили по 0,1 мл физиологического раствора по указанной схеме. Мышей подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков через 24 ч после последнего введения экстрактов. У опытных и контрольных животных отбирали образцы костного мозга для приготовления микроскопических препаратов в целях оценки митотической активности в данной клеточной популяции. Также, в варианте с множественным введением у мышей отбирали пробы крови для определения гематологических и биохимических показателей.

При однократном и множественном введении выделение клеток костного мозга и приготовление препаратов проводили, как описано в литературе [9]. На каждом микроскопическом препарате определяли относительное число различных стадий митоза (профаз, метафаз, анафаз и телофаз) и митотический индекс (%). Учитывали наличие патологических фигур митоза.

Препараты исследовали с помощью микроскопа Zeiss Axio Imager, оснащённого цифровой камерой Axio Cam MRm.

Основные показатели периферической крови крыс определяли на гематологическом анализаторе «Abacus JuniorVet» («Diatron» (Австрия) с использованием реактивов ООО «Клиникал Диагностик Солюшнз» (Россия)), лейкоцитарную формулу – общепринятым методом.

Биохимические показатели крови определяли на анализаторе А-15/25 (BioSystems S.A., (Испания)) с использованием реактивов производства ЗАО «Диакон-ДС» (Россия).

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с помощью простого сравнения средних по двухстороннему *t*-критерию Стьюдента. Различия определяли при 0,05 уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Однократное введение экстрактов. Через 3 ч после введения экстракта *T. spiralis* значение митотического индекса не отличалось от контрольного показателя и составило $1,20 \pm 0,36\%$ в сравнении с $1,33 \pm 0,38\%$ в контроле (табл. 1). Однако, уже через 6 и 24 ч значение митотического индекса резко снизилось соответственно до $0,77 \pm 0,29$ и $0,45 \pm 0,22\%$ против контрольного показателя $1,33 \pm 0,38\%$. Причем, если на 6 ч тенденция к снижению не была статистически достоверной, то на 24 ч изменение носило значимый характер.

При определении процентного содержания отдельных стадий митоза спустя 3 ч после введения испытуемого экстракта отмечали снижение числа метафаз ($43,33 \pm 1,65\%$ против $62,50 \pm 1,61\%$ в контроле) и резкое увеличение числа анафаз ($31,67 \pm 1,55\%$ по сравнению с контролем $12,50 \pm 1,10\%$).

Через 6 и 24 ч имело место увеличение числа метафаз (соответственно $82,61 \pm 1,26\%$ и $88,89 \pm 1,05\%$ по сравнению с контрольным показателем $62,50 \pm 1,61\%$) с одновременным отсутствием анафаз и телофаз (по сравнению с соответствующими контрольными значениями $12,50 \pm 1,10\%$ и $12,50 \pm 1,10\%$).

В таблице 2 приведены результаты по оценке влияния однократного введения экстракта *E. multilocularis* на митоз клеток костного мозга мышей.

В данном случае в отношении митотического индекса наблюдали аналогичный характер изменений, отмеченных выше для экстракта трихинелл. Через 3 ч после введения экстракта *E. multilocularis* значение митотического индекса достоверно не отличалось от контрольного значения и составило соответственно $2,08 \pm 0,48\%$ против $1,33 \pm 0,38\%$ в контроле. Спустя 6 и 24 ч значение митотического индекса резко снизилось соответственно до $0,65 \pm 0,27\%$ и $0,45 \pm 0,22\%$ против контрольного показателя $1,33 \pm 0,38\%$; в последнем случае изменения были статистически значимыми.

Введение эхинококкового экстракта оказало выраженное влияние на долю отдельных стадий митоза. Как и в случае с экстрактом трихинелл, через 3 ч имело место достоверное снижение числа метафаз ($50,00 \pm 1,67\%$ против $62,50 \pm 1,61\%$ в контроле) и увеличение числа профаз и анафаз. Спустя 6 ч была выявлена тенденция к повышению числа метафаз, а че-

Таблица 1 [Table 1]

Влияние экстракта *T. spiralis* на митоз клеток костного мозга мышей через 3, 6 и 24 ч после однократного введения (n = 3, P ≥ 0,05)

[Effect of *T. spiralis* extract on mouse bone marrow cell mitosis at 3, 6 and 24 hours after a single injection (n = 3, P ≥ 0.05)]

Вариант опыта [Experience variant]	Митотический индекс, % [Mitotic index, %]	Процентное соотношение стадий митоза [Percentage of stages of mitosis]			
		профаза [prophase]	метафаза [metaphase]	анафаза [anaphase]	телофаза [telophase]
3 ч	1,20±0,36 t = 0,25	15,00±1,19 t = 0,95	43,33±1,65* t = 8,33	31,67±1,55* t = 10,09	10,00±1,00 t = 1,68
6 ч	0,77±0,29 t = 1,19	17,39±1,26* t = 2,93	82,61±1,26* t = 9,86	0* t = 11,36	0* t = 11,36
24 ч	0,45±0,22* t = 2,00	11,11±1,05 t = 0,91	88,89±1,05* t = 13,74	0* t = 11,36	0* t = 11,36
Контроль (физиологический раствор) [Control (saline)]	1,33±0,38	12,50±1,10	62,50±1,61	12,50±1,10	12,50±1,10

Примечание [Note]. * P ≤ 0,05 (различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами) [(the difference in this indicator is statistically significant between the experimental and control groups)]

Таблица 2 [Table 2]

Влияние экстракта *E. multilocularis* на митоз клеток костного мозга мышей через 3, 6 и 24 ч после однократного введения (n = 3, P ≥ 0,05)

[Effect of *E. multilocularis* extract on mouse bone marrow cell mitosis 3, 6, and 24 hours after a single injection (n = 3, P ≥ 0.05)]

Вариант опыта [Experience variant]	Митотический индекс, % [Mitotic index, %]	Процентное соотношение стадий митоза [Percentage of stages of mitosis]			
		профаза [prophase]	метафаза [metaphase]	анафаза [anaphase]	телофаза [telophase]
3 ч	2,08±0,83 t = 0,71	19,23±2,28* t = 2,27	50,00±2,89* t = 3,10	20,19±2,32* t = 2,55	10,58±1,78 t = 0,74
6 ч	0,65±0,76 t = 0,84	30,77±2,67* t = 5,57	69,23±2,67 t = 1,74	0* t = 6,54	0* t = 6,54
24 ч	0,45±0,39 t = 0,14	0* t = 6,54	81,82±2,23* t = 5,40	18,18±2,23 t = 1,93	0* t = 6,54
Контроль (физиологический раствор) [Control (saline)]	1,33±0,66	12,50±1,91	62,50±2,80	12,50±1,91	12,50±1,91

Примечание [Note]. * P ≤ 0,05 (различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами) [(the difference in this indicator is statistically significant between the experimental and control groups)]

рез 24 ч после введения экстракта отмечали преобладание метафаз (81,82±1,29% против 62,50±1,61% в контроле) и отсутствие профаз и телофаз (см. табл. 2).

Таким образом, нами установлено, что экстракты *T. spiralis* и *E. multilocularis* при однократном внутрибрюшинном введении мышам оказывают выраженное антимиотическое действие в клетках костного мозга хозяина с характером проявления, сходным с цитостатиками (остановка клеточного деления в метафазе со снижением митотического индекса, падение относительного числа других стадий митоза и т. п.).

Множественное введение экстрактов. В таблице 3 приведены результаты оценки влияния многократного внутрибрюшинного введения экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* на митоз у мышей.

Как следует из приведенных данных, при многократном введении оба испытуемых экстракта оказали влияние на митоз у мышей.

В связи с этим, нами рассмотрены особенности проявления этих эффектов при однократной и многократной схеме введения на общую временную точку – 24 ч. Так, при повторных введениях митотический индекс после последнего введения *T. spiralis* и *E. multilocularis* не из-

Таблица 3 [Table 3]

Влияние экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* на митоз клеток костного мозга мышей через 24 ч после последнего внутрибрюшинного введения курсом 10 сут ($n = 4$, $P \geq 0,05$)

[Effect of extracts of *T. spiralis* and *E. multilocularis* on mitosis of bone marrow cells in mice 24 hours after the last intraperitoneal injection for 10 days ($n = 4$, $P \geq 0.05$)]

Вариант опыта [Experience variant]	Митотический индекс, % [Mitotic index, %]	Процентное соотношение стадий митоза [Percentage of stages of mitosis]			
		профаза [prophase]	метафаза [metaphase]	анафаза [anaphase]	телофаза [telophase]
Экстракт <i>T. Spiralis</i> [<i>T. spiralis</i> extract]	1,53±0,35 t = 0,46	8,70±0,81* t = 6,13	58,70±1,42* t = 1,97	17,39±1,09 t = 0,94	15,22±1,04* t = 4,33
Экстракт <i>E. Multilocularis</i> [<i>E. multilocularis</i> extract]	1,40±0,34 t = 0,73	11,90±0,94* t = 3,55	59,52±1,42* t = 2,37	11,90±0,94* t = 4,74	16,67±1,08* t = 5,29
Контроль (физиологический раствор) [Control (saline)]	1,77±0,38	16,98±1,08	54,72±1,44	18,87±1,13	9,43±0,84

$P \leq 0,05$

менялся по сравнению с контролем и равнялся соответственно 1,53±0,35% и 1,40±0,34% по сравнению с 1,77±0,38% в контроле. При однократном введении обоих экстрактов на данную временную точку митотический индекс был достоверно ниже за счет выраженного антимиотического эффекта и остановки клеточного деления на стадии метафазы (табл. 1 и 2).

При многократном введении изменилось относительное число отдельных стадий митоза (табл. 3). Так, после введения экстракта *T. spiralis* отмечали снижение числа профаз (8,70±0,81% против 16,98±1,08% в контроле) с одновременным незначительным, но статистически достоверным повышением доли метафаз (58,70±1,42% против 54,72±1,44% в контроле). Имело место повышение относительного числа телофаз (15,22±1,04% против 9,43±0,84% в контроле). При однократном введении экстракта трихинелл также наблюдали повышенное число метафаз, хотя и в существенно более выраженной степени (табл. 1).

На 24 ч после окончания многократного введения экстракта *E. multilocularis* можно отметить снижение числа профаз и анафаз (соответственно 11,90±0,94% и 11,90±0,94% против 16,98±1,08% и 18,87±1,13% в контроле); на 24 ч после однократного введения экстракта альвеококков профазы вообще отсутствовали (табл. 3). Также, при повторных введениях отмечали увеличение числа телофаз (16,67±1,08% против 9,43±0,84% в контроле). Напротив, при однократном введении экстракта *E. multilocularis* клеток на стадии телофазы не обнаруживали (табл. 2).

Таким образом, при многократном введении экстрактов двух гельминтов было установлено их влияние на митоз клеток костного мозга мышей, но характер и степень проявления большинства эффектов отличались от таковых при однократном введении. В частности, в случае однократного введения экстрактов имел место эффект, типичный для цитостатиков, что выразилось в накоплении метафаз, снижении доли других стадий митоза, снижении митотического индекса. Несмотря на то, что при многократном введении обоих экстрактов также можно было отметить накопление метафаз, оно не носило такой выраженный характер. При повторных введениях испытуемых экстрактов отмечали изменение относительного числа других стадий, но выраженность этих эффектов была ниже и в некоторых случаях носила противоположный характер, чем при однократном введении.

Гематологические показатели. В табл. 4 приведены наиболее информативные гематологические показатели у мышей, которым внутрибрюшинно вводили экстракты *T. spiralis* или *E. multilocularis*. Было определено 13 показателей.

После введения экстрактов ни один гематологический показатель не подвергся статистически значимым изменениям. Также, длительное введение экстрактов трихинелл и альвеококков не привело к изменению лейкоцитарной формулы.

Биохимические показатели. Ни один из тестированных биохимических показателей не подвергся статистически значимым изменениям (табл. 5).

Таблица 4 [Table 4]

Гематологические показатели у мышей через 24 ч после последнего внутрибрюшинного введения экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* курсом 10 сут (n = 4; P ≥ 0,05)

[Hematological parameters in mice 24 hours after the last intraperitoneal injection of extracts of *T. spiralis* and *E. multilocularis* for 10 days (n = 4; P ≥ 0.05)]

№ п/п	Параметр [Parameter]	Значение параметра у мышей после введения экстрактов [The value of the parameter in mice after the introduction of extracts]		
		<i>T. spiralis</i>	<i>E. multilocularis</i>	Контроль физиологический раствор [Control (saline)]
1	Гематокрит, % [Hematocrit, %]	34,91±2,28 t = 0,26	34,85±4,79 t = 0,20	36,28±3,86
2	Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	106,00±8,07 t = 0,32	112,25±12,62 t = 0,02	111,75±1,14
3	Эритроциты, 10 ¹² /л [Erythrocytes, 10 ¹² /l]	6,21±0,53 t = 0,40	6,52±0,83 t = 0,07	6,61±0,67
4	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л [Average concentration of hemoglobin in erythrocyte, g/l]	302,94±8,89 t = 0,33	325,64±8,88 t = 1,23	307,72±9,01
5	Средний объем эритроцита, мкм ³ [Average erythrocyte volume, μm ³]	57,96±2,34 t = 1,10	53,24±0,56 t = 1,09	54,72±1,04
6	Ширина распределения эритроцитов по объему СКВ, фл [Distribution width of erythrocytes by SLE volume, fl]	58,51±1,52 t = 0,59	60,50±0,33 t = 1,08	59,63±0,61
7	Лейкоциты, 10 ⁹ /л [White blood cells, 10 ⁹ /l]	6,21±0,74 t = 0,11	6,88±0,54 t = 0,61	6,32±0,57
8	Тромбоциты, 10 ⁹ /л [Platelets, 10 ⁹ /l]	906,00±33,91 t = 0,11	972,50±149,04 t = 0,27	918,50±90,32
Лейкограмма, % [Leukogram, %]				
9	Палочкоядерные нейтрофилы [Rod-shaped neutrophils]	0,75 ± 0,75 t = 0,66	1,25 ± 0,48 t = 0,27	1,50 ± 0,65
10	Сегментоядерные нейтрофилы [Segmented neutrophils]	21,50 ± 1,85 t = 0,21	19,75 ± 2,17 t = 0,26	20,75 ± 2,53
11	Эозинофилы [Eosinophils]	0,75 ± 0,48 t = 0,25	1,25 ± 0,63 t = 0,23	1,00 ± 0,71
12	Моноциты [Monocytes]	21,75 ± 0,63 t = 0,49	1,00 ± 0,71 t = 0,23	1,25 ± 0,63
13	Лимфоциты [Lymphocytes]	75,25 ± 2,32 t = 0,05	76,75 ± 2,46 t = 0,26	75,50 ± 3,28

P ≤ 0,05 при t_{критическом} = 2,45

Таким образом, можно сделать заключение, что при однократном введении обоих экстрактов негативное влияние на митоз было более выраженным, чем при многократном введении, как в отношении митотического индекса, так и отдельных стадий митоза.

При однократном введении экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* наблюдали изменение лейкоцитарной формулы и повышение числа лейкоцитов, что, скорее всего, явилось результатом проявления карипатического действия экстрактов [2]. При многократном введении обоих экстрактов изменения гематологических показателей, включая лейкоцитарную формулу, отсутствовали (табл. 4).

При однократном введении экстрактов трихинелл и альвеококков также было выявлено снижение активности «печеночных» ферментов АСТ и АЛТ [2]. В данном случае изменения активности указанных ферментов, а также всех других биохимических показателей отсутствовали (табл. 5).

Основываясь на вышеуказанном, создается представление о более «сглаженных» и «слабых» эффектах испытуемых экстрактов при многократном введении, чем при однократном. Возникает ситуация, при которой, с одной стороны, многократное введение, представляющее собой более продолжительное воздействие, может привести к более силь-

Таблица 5 [Table 5]

Биохимические показатели у мышей через 24 ч после последнего внутрибрюшинного введения белковых экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* курсом 10 сут (n = 4; P ≥ 0,05)

[Biochemical parameters in mice 24 hours after the last intraperitoneal injection of protein extracts of *T. spiralis* and *E. multilocularis* for 10 days (n = 4; P ≥ 0.05)]

№ п/п	Параметр [Parameter]	Значение параметра у мышей после введения экстрактов [The value of the parameter in mice after the introduction of extracts]		
		<i>T. spiralis</i>	<i>E. multilocularis</i>	Контроль физиологический раствор) [Control (saline)]
1	АСТ, Ед/л [AST, U/l]	307,50±13,17 t = 0,01	296,25±15,85 t = 0,18	308,25±56,85
2	АЛТ, Ед/л [ALT, U/l]	104,75±6,42 t = 0,48	108,00±11,81 t = 0,36	120,25±26,99
3	Коэффициент Ритиса [Ritis coefficient]	2,98±0,20 t = 0,63	2,78±0,16 t = 0,25	2,65±0,40
4	Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/l]	8,13±0,50 t = 0,46	7,10±0,56 t = 1,28	8,67±0,90
5	Белок общий, г/л [Total protein, g/l]	68,25±3,12 t = 0,90	70,25±4,80 t = 0,49	74,00±4,56
6	Альбумин/глобулин, г/л [Albumin/globulin, g/l]	1,28±0,09 t = 0,74	1,23±0,06 t = 1,51	1,35±0,03

P ≤ 0,05 при $t_{критическом} = 2,45$

ным негативным эффектам по исследованным показателям по сравнению с однократным введением, с другой, сразу же после введения любого чужеродного агента в организме млекопитающих запускается процесс его детоксикации и выделения. Трудно предположить, что исследуемые экстракты трихинелл и альвеококков в этом отношении являются исключением. По своей природе экстракты представляют собой смесь водорастворимых белков, представляющих собой антигены, на которые продуцируются антитела. При каждом последующем введении экстрактов процесс нейтрализации белков антителами усиливается и активируется, одновременно нейтрализуя и их негативные эффекты, оценка которых была целью нашего исследования.

Заключение

Экстракты *T. spiralis* и *E. multilocularis* при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 80 мкг/мышь оказывали выраженное негативное действие на митоз клеток костного мозга мышей с остановкой клеточного деления в метафазе и снижением доли других стадий митоза.

Выявлены особенности воздействия экстрактов *T. spiralis* и *E. multilocularis* на митоз клеток костного мозга мышей при многократном введении в течение 10 сут. В режиме по-

вторных введений испытуемых экстрактов мышам гематологические и биохимические показатели не изменялись.

Список источников

1. Бекиш В. Я., Бекиш О.-Я. Л. Состояние генома хозяина при гельминтозах. Витебск, 2004. 217 с.
2. Ковешникова Е. И., Новик Т. С., Написанова Л. А., Чукина С. И., Руднева О. В. Оценка карипатического действия и общей переносимости экстрактов *Trichinella spiralis* и *E. multilocularis* у мышей // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 4. С. 90–98. doi: 10.31016/1998-8435-2020-14-3-90-98
3. Максименко С. Н. Влияние инвазии *Trichinella spiralis* и *Trichinella pseudospiralis* на митоз клеток костного мозга у мышей и проявление антимиотического действия албендазола // Труды Всерос. ин-та гельминтологии им. К. И. Скрябина. 2007. Т. 43. С. 166–175.
4. Приказ МЗ СССР № 1045-73 от 6.04.73 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
5. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. «Правила лабораторной практики».

7. Сивкова Т. Н. Кариопатическое действие продуктов личинок анизакид на соматические и половые клетки лабораторных крыс при пероральном введении // Сб. науч. ст. по матер. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». М., 2009. Вып. 10. С. 366-370.
8. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
9. Ford C. E., Hamerton J. L. A colchicines, hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain Technol.* 1956; 31 (6): 247-251.

Статья поступила в редакцию 19.03.2022; принята к публикации 10.10.2022

Об авторах:

Новик Тамара Самуиловна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, ORCID ID: 0000-0001-9317-2052, novik.tamara@mail.ru

Ковешникова Елена Ивановна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0002-4512-7772, koveshnikova.e.i@yandex.ru

Чукина Светлана Ивановна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0002-7507-4165, feruza7491@mail.ru

Написанова Людмила Александровна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0003-0894-827X, napisanova2015@yandex.ru

Андреянов Олег Николаевич, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0003-3357-9322, 1980oleg@mail.ru

Архипов Иван Алексеевич, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arhipovhelm@mail.ru

Курочкина Каринэ Гегамовна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0003-2738-8853, kar.kur.49@yandex.ru

Вклад соавторов:

Новик Тамара Самуиловна – научное руководство, проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, критический анализ материала, подготовка статьи.

Ковешникова Елена Ивановна – проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, критический анализ материала, подготовка статьи.

Чукина Светлана Ивановна – проведение исследований, критический анализ материала.

Написанова Людмила Александровна – приготовление экстракта для проведения исследований.

Андреянов Олег Николаевич – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных результатов.

Архипов Иван Алексеевич – анализ полученных результатов.

Курочкина Каринэ Гегамовна – анализ полученных результатов.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Bekish V. Ya., Bekish O.-Ya. L. The host genome status in helminth infections. *Vitebsk*, 2004; 217. (In Russ.)
2. Koveshnikova E. I., Novik T. S., Napisanova L. A., Chukina S. I., Rudneva O. V. Evaluation of karyopathic effects and general safety of *Trichinella spiralis* and *Echinococcus multilocularis* extracts in mice. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (4): 90–98. (In Russ.). doi:10.31016/1998-8435-2020-14-4-90-98
3. Maksimenko S. N. Effects of *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis* infection on mouse bone marrow cell mitosis and manifestation of the albendazole antimitotic effect. *Proceedings of the All-Russian Institute of Helminthology named after K. I. Skryabin*. 2007; 43. 166-175. (In Russ.)
4. Order by the USSR Ministry of Health No. 1045-73 dated April 6, 1973 on Sanitary Rules for Arrangement, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)".
5. Order by the USSR Ministry of Health No. 755 dated 12/08/1977 on Guidelines for Work Using Experimental Animals.
6. Order by the Russian Federation Ministry of Health No. 708n dated 23/08/2010 on Laboratory Practice Rules.

7. Sivkova T. N. Caryopathic effects of Anisakis larvae products on somatic and germ cells of laboratory rats after oral administration. *Mate rials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. M., 2009; 10: 366-370. (In Russ.)
8. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
9. Ford C. E., Hamerton J. L. A colchicines, hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain Technol.* 1956; 31 (6): 247-251.

The article was submitted 19.03.2022; accepted for publication 10.10.2022

About the authors:

Novik Tamara S., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0001-9317-2052, novik.tamara@mail.ru

Koveshnikova Elena I., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0002-4512-7772, koveshnikova.e.i@yandex.ru

Chukina Svetlana I., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0002-7507-4165, feruza7491@mail.ru

Napisanova Lyudmila A., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0003-0894-827X, napisanova2015@yandex.ru

Andreyanov Oleg N., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Dr. Sc. Vet., ORCID ID: 0000-0003-3357-9322, 1980oleg@mail.ru

Arkhipov Ivan A., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Dr. Sc. Vet., Professor, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arkhipovhelm@mail.ru

Kurochkina Karine G., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Dr. Sc. Vet., ORCID ID: 0000-0003-2738-8853, kar.kur.49@yandex.ru

Contribution of co-authors:

Novik Tamara S. – academic supervision, research, obtained data analysis and interpretation, critical analysis of the material, article preparation.

Koveshnikova Elena I. – research, obtained data analysis and interpretation, critical analysis of the material, article preparation.

Chukina Svetlana I. – research, critical analysis of the material.

Napisanova Lyudmila A. – extract preparation for research.

Andreyanov Oleg N. – publications review on the theme of the article, analysis of the results.

Arkhipov Ivan A. – analysis of the results.

Kurochkina Karine G. – analysis of the results.

All authors have read and approved the final manuscript.