



Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал ФГБНУ «ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко РАН»

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

ISSN print 1998-8435
ISSN on-line 2541-7843

РОССИЙСКИЙ ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 13
Выпуск 2'2019

Фундаментальные и прикладные вопросы паразитологии



All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – filial of the Federal Research Center All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the RAS

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

ISSN print 1998-8435
ISSN on-line 2541-7843

RUSSIAN JOURNAL OF PARASITOLOGY

Vol. 13
Issue 2'2019

Fundamental and Applied Questions of Parasitology

Научно-практический журнал

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБНУ «ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко РАН»
109428 г. Москва, Рязанский проспект, д. 24, корп. 1

ИЗДАТЕЛЬ

Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН
117218 г. Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, д. 28

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

117218 г. Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, д.28.
Телефон: +7 (499) 124-5655, 124-33-35, 125-66-98

Scientific and practice-oriented journal

FOUNDER

Federal Research Center All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the RAS
Ryazansky avenue, 24-1, 109428, Moscow, Russian Federation

PUBLISHER

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – fil. FSBI VIEV RAS
B. Cheremushkinskaya St., 28, 117218, Moscow, Russian Federation

EDITORS OFFICE ADDRESS

B. Cheremushkinskaya St., 28, 117218, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 124-5655, 124-33-35, 125-66-98

E-mail: journal@vniigis.ru
Website: <http://www.vniigis.ru>

«РОССИЙСКИЙ ПАЗИТОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

Международный журнал по фундаментальным и прикладным вопросам паразитологии

«Российский паразитологический журнал» предназначен для научных исследователей в области медицинской, ветеринарной и фитопаразитологии из различных стран мира: России, стран СНГ, Ближнего и Дальнего Зарубежья.

Журнал является Международным научно-практическим изданием по фундаментальным и прикладным вопросам паразитологии и единственным в России изданием по ветеринарной паразитологии и фитогельминтологии.

Журнал включен в **Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**. Полнотекстовые версии статей, публикуемых в журнале, доступны на сайте Научной электронной библиотеки **eLIBRARY.RU** (<http://elibrary.ru>).

Журнал присутствует и индексируется в российских и международных наукометрических базах данных и специализированных ресурсах.

Журнал является членом Комитета по этике научных публикаций, Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и CrossRef.

Журнал придерживается лицензии «Creative Commons Attribution 4.0 License». Все материалы журнала доступны бесплатно для пользователей.

Авторы имеют право распространять свои материалы без ограничений, но со ссылкой на журнал.

<http://www.vniigis.ru>

Российский паразитологический журнал

Журнал издается с 2007 года

Зарегистрирован в Министерстве
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-26864 от 12 января 2007 г.

Перерегистрирован по причине изменения названия учредителя
Свидетельство ПИ № ФС77-74051 от 19 октября 2018 г.

Выходит 1 раз в квартал

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» 80269

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

**Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной
паразитологии животных и растений – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН**

Руководитель: М. В. Арисов

Зам. руководителя по науке: И. А. Архипов

Подписано в печать: 3 июня 2019 г.

Электронная версия журнала:
<http://www.vniigis.ru>,
<http://www.elibrary.ru>

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе и в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения редакции.

Редакция приносит извинения за случайные грамматические ошибки.

© Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной
паразитологии животных и растений – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

УСПЕНСКИЙ Александр Витальевич, доктор ветеринарных наук, член-корреспондент РАН,
ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН,
a.v.uspensky@mail.ru (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

АРИСОВ Михаил Владимирович, доктор ветеринарных наук, профессор РАН, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН,
director@vniigis.ru (Москва, Россия)

АРХИПОВ Иван Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН,
Scopus ID: 12783579100, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706,
arkhipovhelm@mail.ru (Москва, Россия)

Научный редактор

АРХИПОВА Дина Рамильевна, кандидат биологических наук, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН,
arkhipovhelm@mail.ru (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

ВАРЛАМОВА Анастасия Ивановна,
secretar@vniigis.ru (Москва, Россия)

Переводчик

ЯРЦЕВА Ангелина Сергеевна,
bplogistika@mail.ru (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ВАСИЛЕВИЧ Федор Иванович, академик РАН, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина; ORCID ID: 0000-0003-0786-5317; SCOPUS ID: 57190309524; Researcher ID: K-9491-2015, rector@mgavm.ru (Москва, Россия)

ГОРОХОВ Владимир Васильевич, доктор биологических наук, профессор, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; SCOPUS ID: 7005745406; gorohov@vniigis.ru (Москва, Россия)

ЗИНОВЬЕВА Светлана Васильевна, доктор биологических наук, Центр паразитологии ИПЭЭ им. А.Н. Северцова РАН; ORCID ID: 0000-0002-0969-4569; SCOPUS ID: 6701599663; Researcher ID: Q-1756-2015; zinovievas@mail.ru (Москва, Россия)

КУРОЧКИНА Каринэ Гегамовна, доктор биологических наук, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; vog@vniigis.ru (Москва, Россия)

МАЛЫШЕВА Наталия Семеновна, доктор биологических наук, Курский Государственный Университет; SCOPUS ID: 7004568180; malisheva64@mail.ru (Курс, Россия)

МИГУНОВА Варвара Дмитриевна, доктор биологических наук, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; Scopus ID: 8297231800; migunova@vniigis.ru (Москва, Россия)

МОВСЕСЯН Сергей Оганесович, академик НАН Армении, Центр паразитологии ИПЭЭ им. А.Н. Северцова РАН; SCOPUS ID: 6506375449; movsesyan@list.ru (Москва, Россия)

НАЧЕВА Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, Кемеровская государственная медицинская академия; SCOPUS ID: 6506186615; nacheva.48@mail.ru (Кемерово, Россия)

НИКИТИН Василий Филиппович, доктор ветеринарных наук, профессор, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; secretar@vniigis.ru (Москва, Россия)

САФИУЛЛИН Ринат Туктарович, доктор ветеринарных наук, профессор, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; ORCID ID: 0000-0003-0450-5527; SCOPUS ID: 7004260282; Researcher ID: № 2261-2018; safiullin_r.t@mail.ru (Москва, Россия)

СЕРГИЕВ Владимир Петрович, академик РАН, Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; SCOPUS ID: 7004845265, Researcher ID: U-5520-2017; v.sergievy@yandex.ru (Москва, Россия)

СУЛЕЙМЕНОВ Маратбек Жаксыбекович, доктор ветеринарных наук (РГП «Институт зоологии» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан; maratbeks@mail.ru (Алматы, Казахстан)

ШЕСТЕПЕРОВ Александр Александрович, доктор биологических наук, профессор, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; shestepervov@vniigis.ru (Москва, Россия)

ЯКУБОВСКИЙ Мирослав Викторович, доктор ветеринарных наук, профессор, Институт ветеринарной медицины им. С.Н. Вышелесского; bievmt@tut.by (Минск, Республика Беларусь)

BANKOV Ilia Y., профессор, Институт экспериментальной патологии и паразитологии Болгарской академии наук Scopus ID: 6602741010; office@cu.bas.bg (София, Болгария)

CABAI Wladislaw Yan, профессор, Институт паразитологии Польской академии наук; SCOPUS ID: 7003489179, ORCID ID: 0000-0002-4096-6462; cabajw@twarda.pan.pl (Варшава, Польша)

DEMIASZKIEWICZ Aleksander W., доктор ветеринарных наук, профессор, Институт паразитологии им. В. Стефанского Польской академии наук; SCOPUS ID: 6603786558, ORCID ID: 0000-0002-2799-3773; aldem@twarda.pan.pl (Варшава, Польша)

DUBINSKY Pavol, профессор, Институт паразитологии Словацкой академии наук; SCOPUS ID: 7004816422; dubinsky@saske.sk (Кошице, Словацкая Республика)

SANTIAGO Mas-Coma, профессор, Департамент паразитологии, Университет Валенсия; ORCID ID: 0000-0002-1685-7004, SCOPUS ID: 7003404234, Researcher ID: L-8319-2014; S.Mas.Coma@uv.es (Валенсия, Испания)

MOSER M., профессор, Центр по изучению паразитарных болезней Калифорнийского университета (Сан-Франциско, США)

PANAYOTOVA-PENCHEVA Mariana Stancheva, доктор биологических наук, Институт экспериментальной морфологии, патологии и антропологии с музеем (ИЕМПАМ) БАН; SCOPUS ID: 14834127000; marianasp@abv.bg (Болгария, София)

PETKO Branislav, профессор, Институт паразитологии Словацкой академии наук; ORCID ID: 0000-0001-5373-177X, SCOPUS ID: 13403121700; petko@saske.sk (Кошице, Словацкая Республика)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ

Все статьи журнала «Российский паразитологический журнал» находятся в открытом доступе – на сайте издания (<http://www.vniigis.ru>), в Научной электронной библиотеке (<http://elibrary.ru>) и прочих наукометрических ресурсах. Допускается свободное воспроизведение материалов журнала в личных целях и свободное использование в информационных, научных, учебных или культурных целях в соответствии со ст. 1273 и 1274 гл. 70 ч. IV Гражданского кодекса РФ. Иные виды использования возможны только после заключения соответствующих письменных соглашений с правообладателем.

Редакционная политика журнала базируется на современных юридических требованиях в отношении авторского права, законности и плагиата, поддерживает Кодекс этики научных публикаций и принципы работы редакторов и издателей, разработанные Международным Комитетом по публикационной этике (COPE)

Все статьи проверяются на плагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Российский паразитологический журнал», проходят обязательное анонимное («слепое») рецензирование (авторы рукописи не знают рецензентов и получают письмо с замечаниями за подписью главного редактора). При принятии решения о публикации единственным критерием является качество работы – оригинальность, важность и обоснованность результатов, ясность изложения. На основании анализа статьи принимается решение о рекомендации ее к публикации (без доработки или с доработкой), либо об отклонении. В случае несогласия автора статьи с замечаниями рецензентов его мотивированное заявление рассматривается редакционной коллегией.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о публикации принимает редакционная коллегия. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

Статьи в журнале публикуются после получения положительных рецензий. **Публикация в журнале для авторов бесплатна. Редакция не взимает плату с авторов за подготовку, размещение и печать материалов.**

Общие правила публикации (подробнее см. <http://www.vniigis.ru>):

Авторы гарантируют, что статья является оригинальным произведением, и они обладают исключительными авторскими правами на нее. Все Авторы обязаны раскрывать в своих рукописях финансовые или другие существующие конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

При подаче статьи Авторы соглашаются с положениями предоставляемого редакцией Авторского договора.

Для публикации научной статьи Авторы должны надлежащим образом оформить и представить в электронном виде необходимые материалы: рукопись статьи и сопроводительные документы к ней. Рукописи должны быть оформлены строго в соответствии с «Правилами оформления рукописи научной статьи», представленными на сайте журнала, тщательно структурированы, выверены и отредактированы Авторами.

Структура статьи (подробнее см. <http://www.vniigis.ru/izdaniya/rossiyskiy-parazitologicheskii-zhurnal>):

1. Коды УДК и международного классификатора JEL.
2. ФИО авторов и афiliation (на русском и английском языках).
3. Название статьи – не более 10-ти слов (на русском и английском языках).
4. Аннотация – не менее 200–250 слов; должны быть четко обозначены следующие составные части (на русском и английском языках):
 - 1) Цель исследований (The purpose of the research);
 - 2) Материалы и методы (Materials and methods);
 - 3) Результаты и обсуждение (Results and discussion);
5. Ключевые слова – 5–10 слов (на русском и английском языках).
6. Благодарности / Признательность (на русском и английском языках).
7. Основной текст статьи – излагается в определенной последовательности с соответствующими подзаголовками (на русском и английском языках):
 - 1) Введение (Introduction) – 1–2 стр.;
 - 2) Обзор литературы и исследований (Literature Review) – 1–2 стр.;
 - 3) Материалы и методы (Materials and Methods) – 1–2 стр.;
 - 4) Результаты исследования (Results) – основной раздел, сопровождается иллюстрациями (таблицами, графиками, рисунками);
 - 5) Выводы (Conclusions and Relevance).
8. Список литературы – для оригинальной научной статьи не менее 15–25 источников, для научного обзора не менее 50–80 источников (на русском и английском языках).
9. Вклад соавторов (на русском и английском языках).

Более подробная информация о журнале для авторов и читателей:

<http://www.vniigis.ru/izdaniya/rossiyskiy-parazitologicheskii-zhurnal>

ISSN 1998-8435 (Print)

ISSN 2541-7843 (Online)

RUSSIAN JOURNAL OF PARASITOLOGY

International Journal of Fundamental and Applied Parasitology

“**Russian Journal of Parasitology**” is intended for scientific researchers in the field of medical, veterinary and phytoparasitology from various countries of the world: Russia, Countries of the Union of Independent States, the Near and Far Abroad.

The Journal is an international scientific and practical publication on fundamental and applied questions of parasitology and the only Russian edition on veterinary parasitology and phytohelminthology.

All articles of the journal are publicly available – on the websites of the journal and the **Scientific Electronic Library** (<http://elibrary.ru>). The journal is included in the **Russian Science Citation Index** (RSCI: see http://elibrary.ru/project_risc.asp).

The Journal is present and indexed in Russian and International science-based databases and specialized resources.

All materials of the journal “**Russian journal of parasitology**” are published by using the license **Creative Commons Attribution 4.0 License**, allowing loading and distributing works on the assumption of indicating the authorship. The works may not be changed in any way or used for commercial interests.

The authors of the materials published in the journal have every right to distribute them without restrictions, but with reference to the journal.

<http://www.vniigis.ru>

Russian Journal of Parasitology

Published since 2007

Registration Certificate ПИ № ФС77-26864 of October 12, 2007
by the Ministry of Press, Broadcasting
and Mass Communications of the Russian Federation

Re-Registration Certificate ПИ № ФС77-74051 of October 19, 2018
by the Ministry of Press, Broadcasting
and Mass Communications of the Russian Federation

Goes out trimestral

Subscription index in catalogue of agencies "Rospechat" 80269

Included in the Russian Science Citation Index (RSCI)

**All-Russian research institute of fundamental and applied parasitology
of animals and plants – fil. FSBI VIEV RAS**

Acting Director of Institute: Mikhail V. Arisov

Deputy Director for Science: Ivan A. Arkhipov

Published: June 3, 2019

Scientific electronic library: <http://www.elibrary.ru>

Online: <http://www.vniigis.ru>,

This publication may not be reproduced in any form without permission.

All accidental grammar and/or spelling errors are our own.

© All-Russian research institute of fundamental and applied
parasitology of animals and plants – fil. FSBI VIEV RAS

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

USPENSKY Alexander V., doctor of veterinary sciences,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS),
ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS,
a.v.uspensky@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

Deputy editor-in-chief

ARISOV Mikhail V., doctor of veterinary sciences, prof. RAS,
ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS,
director@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

ARKHIPOV Ivan A., doctor of veterinary sciences,
professor, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS,
Scopus ID: 12783579100, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706
arkhipovhelm@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

Science editor

ARKHIPOVA Dina R., PhD in biological sciences,
ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS,
arkhipovhelm@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

Executive Secretary

VARLAMOVA Anastasiya I.
secretar@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

Translator

YARTSEVA Angelina S.
bplogistika@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL STAFF

VASILEVICH Fedor I., academician RAS, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin; ORCID ID: 0000-0003-0786-5317; SCOPUS ID: 57190309524; Researcher ID: K-9491-2015; rector@mgavm.ru (Moscow, Russian Federation)

GOROHOV Vladimir V., doctor of biological sciences, professor, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; SCOPUS ID: 7005745406; gorohov@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

ZINOVIEVA Svetlana V., doctor of biological sciences, Center for Parasitology of the A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the RAS; ORCID ID: 0000-0002-0969-4569; SCOPUS ID: 6701599663; Researcher ID: Q-1756-2015; zinovievas@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

KUROCHKINA Karine G., doctor of biological sciences, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; vog@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

MALYSHEVA Natalia S., doctor of biological sciences, Kursk State University; SCOPUS ID: 7004568180; malisheva64@mail.ru (Kursk, Russian Federation)

MIGUNOVA Varvara D., doctor of biological sciences, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; Scopus ID: 8297231800; migunova@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

MOVSESSYAN Sergey O., academician of the National Academy of Sciences of Armenia Republic, corresponding member of the RAS, Center for Parasitology of the A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the RAS; SCOPUS ID: 6506375449; movsesyan@list.ru (Moscow, Russian Federation)

NACHEVA Lyubov V., doctor of biological sciences, professor, Kemerovo State Medical Academy; SCOPUS ID: 6506186615; nacheva.48@mail.ru (Kemerovo, Russian Federation)

NIKITIN Vasiliy F., doctor of veterinary sciences, professor, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; secretar@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

SAFIULLIN Rinat T., doctor of veterinary sciences, professor, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; ORCID ID: 0000-0003-0450-5527; SCOPUS ID: 7004260282; Researcher ID: № 2261-2018; safullin_r.t@mail.ru (Moscow, Russian Federation)

SERGIEV Vladimir P., academician of the RAS, E.I. Martynovskiy Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; SCOPUS ID: 7004845265, Researcher ID: U-5520-2017; v.sergieva@yandex.ru (Moscow, Russian Federation)

SULEYMENOV Maratbek Zh., doctor of veterinary sciences, RSE "Institute of Zoology" of the science Committee of the Ministry of education and science of the Republic of Kazakhstan; maratbeks@mail.ru (Almaty, Kazakhstan)

SHESTEPEROV Aleksandr A., doctor of biological sciences, professor, ASRIP – fil. FSBI VIEV RAS; shesteperov@vniigis.ru (Moscow, Russian Federation)

YAKUBOVSKY Miroslav V., doctor of veterinary sciences, professor, S.N. Vyshelesky Institute of Experimental Veterinary Medicine; bievmtut@tut.by (Minsk, Belorussia)

BANKOV Ilia, professor, Institute of Experimental Morphology and Anthropology with Muzeum; Scopus ID: 6602741010; office@cu.bas.bg (Sofia, Bulgaria)

CABAI Wladislaw, professor, Institute of Parasitology of the Polish Academy of Sciences; SCOPUS ID: 7003489179, ORCID ID: 0000-0002-4096-6462; cabajw@twarda.pan.pl (Warsaw, Poland)

DEMIASZKIEWICZ Aleksander W., professor, Stefański Institute of Parasitology, Polish Academy of Sciences; SCOPUS ID: 6603786558, ORCID ID: 0000-0002-2799-3773; aldem@twarda.pan.pl (Warsaw, Poland)

DUBINSKY Pavol, professor, Parasitological Institute of Slovak Academy of Sciences; SCOPUS ID: 7004816422; dubinsky@saske.sk (Kosice, Slovakia)

SANTIAGO Mas-Coma, professor, Human Parasitology Unit, Departamento de Parasitologia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia; ORCID ID: 0000-0002-1685-7004, SCOPUS ID: 7003404234, Researcher ID: L-8319-2014; S.Mas.Coma@uv.es (Valencia, Spain)

MOSER M., professor, Center for Basic Research in Parasitic Diseases, University San-Francisco (California, USA)

PANAYOTOVA-PENCHEVA Mariana S., doctor of biological sciences, Institute of Experimental Morphology and Anthropology with Muzeum; SCOPUS ID: 14834127000; marianasp@abv.bg (Sofia, Bulgaria)

PETKO Branislav, professor, Parasitological Institute of Slovak Academy of Sciences; ORCID ID: 0000-0001-5373-177X, SCOPUS ID: 13403121700; petko@saske.sk (Kosice, Slovakia)

INFORMATION FOR AUTHORS AND READERS OF THE JOURNAL

The journal "Russian Journal of Parasitology" = "Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal"

All articles of the journal are publicly available – on the websites of the journal and the Scientific Electronic Library (<http://elibrary.ru>). A free reproduction of material of the journal for personal use and a free using of material of the journal for information, research, educational or cultural purposes are permitted in accordance with Art. 1273–1274 of Ch. 70 of Part IV of the Civil Code of the Russian Federation. Other variants of using are only possible after the signing of appropriate agreements with the copyright holders (the management of the journal and the authors of the articles of the journal).

All articles are checked for plagiarism. If plagiarism is identified, the COPE guidelines on plagiarism will be followed.

All scientific articles received in the journal go through obligatory anonymous ("blind") reviewing (the authors of the articles do not know the reviewers and receive a letter with comments signed by the editor in chief). When making the decision to publish, the only criterion is the quality of the work - originality, importance and validity of the results, clarity of presentation. Based on the analysis of the article, a decision is made to recommend it for publication (without further development or with revision) or for rejection. In case of disagreement of the author of the article with comments of reviewers, his motivated statement is considered by the editorial board.

The presence of positive review is not a sufficient basis for the publication of the article. The final decision to publish is taken by the editorial board. In conflict situations, the decision is made by the editor-in-chief.

The decision to refuse publication of the manuscript is taken at a meeting of the editorial board in accordance with the recommendations of reviewers. An article not recommended by a decision of the editorial board is not accepted for reconsideration. The message about refusal of publication is sent to the author by e-mail.

Articles in the journal are published after receiving positive reviews. **The publication in the journal for authors is free.** The editorial board does not charge authors for preparation, placement and printing of materials..

General Publishing Rules (<http://www.vniigis.ru>):

To publish a scientific article, the author(s) should submit a manuscript and other needed documents in exact accordance with the following requirements. The Editorial Board reserves the right to reject works that do not conform to the journal's publishing rules.

The authors shall guarantee that the submitted manuscript is the original work and all copyrights on it belong to him / her. The author transfers the rights on using the manuscript the publisher. All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed

The author agrees to the terms of the enclosed Authors Agreement by submission of the article.

The Editorial Board does request authors of manuscripts submit them only after carefully editing. All authors' ideas should be clearly and consistently structured.

The structure of article (подробнее см. <http://www.vniigis.ru/izdaniya/rossiyskiy-parazitologicheskiy-zhurnal>):

1. A code of UDC and a code of JEL classification system.
2. A full name of author, ORCID, ResearcherID, Scopus ID; academic degrees and titles; a place of work(s) / study with indication of the position(s) / course and specialization(s); an address and a telephone of organization.
3. A heading of the article.
4. An abstract (not less than 250 words): it should be correctly structured and include the following sections:
 - 1) The purpose of the research;
 - 2) Materials and methods;
 - 3) Results and discussion;
5. Keywords (up to 10 words).
6. Acknowledgements.
7. A text of article: it must contain sections with such headings as:
 - 1) Introduction;
 - 2) Literature Review;
 - 3) Materials and Methods;
 - 4) Results;
 - 5) Conclusions and Relevance.
8. A list of references. We recommend using of not less than 15–25 sources in an original research article, and not less than 50–80 in scientific review.

Detailed information about the journal for authors and readers:

<http://www.vniigis.ru/izdaniya/rossiyskiy-parazitologicheskiy-zhurnal>

ISSN 1998-8435 (Print)

ISSN 2541-7843 (Online)

СОДЕРЖАНИЕ

ФАУНА, МОРФОЛОГИЯ И СИСТЕМАТИКА ПАРАЗИТОВ

Панова О. А., Курносова О. П., Одоевская И. М., Хрусталева А. В., Сыроева Н. Ю., Семеновых В. В. Паразитофауна желудочно-кишечного тракта домашних коз на территории Московского региона	11
--	-----------

ЭПИЗООТОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МОНИТОРИНГ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Бегиева С. А., Биттиров А. М. Особенности распространения эзофагостомоза в регионе Северного Кавказа с учетом породы и возраста овец	18
Подолько Р. Н., Горохов В. В., Пузанова Е. В. Распространение и профилактика метагонимоза в Амурской области	22
Пузанова Е. В. Прогноз эпизоотической ситуации по основным гельминтозам сельскохозяйственных животных в Российской Федерации на 2019 год	28

БИОХИМИЯ, БИОТЕХНОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА

Шибитов С. К. Распространение и комплексная диагностика описторхоза у непромысловых карповых рыб в Центральной России	36
---	-----------

ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ

Варламова А. И., Курочкина К. Г., Данилевская Н. В. Изучение иммунотропной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола	44
Степанова И. А., Кошкарёв Е. А., Арисова Г. Б. Изучение переносимости препарата «Инспектор Квадро Табс»	50

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Архипов И. А., Варламова А. И., Одоевская И. М. Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели	58
Бибик О. И., Начева Л. В. Морфофункциональные особенности изменения органов <i>Fasciola hepatica</i> после лечения овец триклабендазолом при фасциолезе	64
Бирюкова Н. П., Напалкова В. В., Морозова А. В. Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках/производителях лекарственных средств для ветеринарного применения	73

Лагерева Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С. Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолезе и нематодозах пищеварительного тракта овец	82
---	----

ПАРАЗИТЫ РАСТЕНИЙ

Бутенко К. О., Шестеперов А. А. Получение иммунореагентов для серологического определения возбудителей дитилинхозов сельскохозяйственных и декоративных культур	89
---	----

ПАМЯТИ УЧЕНОГО

К 100-летию профессора Т. П. Веселовой	95
--	----

CONTENTS

FAUNA, MORPHOLOGY AND SYSTEMATICS OF PARASITES

Panova O. A., Kurnosova O. P., Odоеvskaya I. M., Khrustalev A. V., Sysoeva N. Yu., Semenovych V. V. Parasitic Fauna of Gastrointestinal tract of Domestic Goats on the territory of Moscow region	11
--	----

EPIZOOTOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND MONITORING OF PARASITIC DISEASES

Begieva S. A., Bittirov A. M. Specifics of regional spreading of oesophagostomosis in the North Caucasus region, taking into account the breed and age of the sheep	18
Podolko R. N., Gorokhov V. V., Puzanova E. V. Spreading and preventive measures of metagonimosis in the Amur Region	22
Puzanova E. V. Forecast of epizootic situation in main helminthosis of farm livestock in the Russian Federation for 2019	28

BIOCHEMISTRY, BIOTECHNOLOGY AND DIAGNOSTICS

Shibitov S. K. Distribution and comprehensive diagnosis of opisthorchosis in non-commercial carp fish in Central Russia	36
---	----

PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY

Varlamova A. I., Kurochkina K. G., Danilevskaya N. V. Study of the immunotropic activity of the supramolecular complex of fenbendazole	44
Stepanova I. A., Koshkarev E. A., Arisova G. B. Study of the tolerability of the drug "Inspector Kvadro Tubs"	50

TREATMENT AND PREVENTION

Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M. Methodological recommendations for testing and assessment of efficiency of medications against trichinellosis and hymenolepidosis in laboratory model	58
Bibik O. I., Nacheva L. V. Morphofunctional peculiarities of <i>Fasciola hepatica</i> organs changes after treatment of sheep with triclabendazole in case of fasciolosis	64
Biryukova N. P., Napalkova V. V., Morozova A. V. Drug safety monitoring service in development organizations/manufacturers of medicines for veterinary use	73
Lagereva E. V., Abramov V. E., Musaev M. B., Khalikov S. S. Efficacy of supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole against fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep	82

PARASITES OF PLANTS

Butenko K. O., Shesteporov A. A. Obtaining immuno reagents for serological determination of ditylenchosis agents in agricultural and ornamental plants	95
--	-----------

УДК 619:616.995.1

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-11-17

Паразитофауна желудочно-кишечного тракта домашних коз на территории Московского региона

Ольга Александровна Панова¹, Ольга Петровна Курносова¹,
Ирина Михайловна Одоевская¹, Александр Валерьевич Хрусталеv¹,
Наталья Юрьевна Сысоева², Валерия Вадимовна Семеновых²

¹ Всероссийский 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», 117218, Россия, Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28; e-mail: 79161971494@yandex.ru

² Московский государственный университет пищевых производств, 109316, Москва, ул. Талалихина, 33

Поступила в редакцию: 11.03.2019; принята в печать: 02.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучение паразитофауны желудочно-кишечного тракта домашних коз на территории Московского региона с апробацией стандартной схемы терапии выявленных видов возбудителей нематодозов.

Материалы и методы. Исследовано 56 взрослых домашних коз на территории Московской области в летне-осенний период. Содержание животных – пастбищно-стойловое. Исследовано 98 проб фекалий на наличие желудочно-кишечных паразитов флотационным методом с использованием раствора аммиачной селитры, формалин-эфирным осаждением, методом Бермана (Zajac, Conboy, 2012). 11 козам с обнаруженными яйцами сем. *Strongylidae* в пробах фекалий, 4 – с *Nematodirus* spp., 6 – с сочетанной инвазией сем. *Strongylidae* и *Trichuris* spp. задавали фенбендазол в дозе 10 мг/кг 5 сут подряд. При низкой эффективности повторяли дачу фенбендазола в дозе 20 мг/кг 5 сут. Фекалии исследовали через 10, 30 и 90 сут после дегельминтизации.

Результаты и обсуждение. У домашних коз на территории Московской области зарегистрированы нематоды сем. *Strongylidae* с экстенсивностью инвазии (ЭИ) 44,6%, нематоды *Trichuris* spp., ЭИ 10,7%, *Nematodirus* spp., ЭИ 3,6%, кокцидиозы *Eimeria* spp., ЭИ 26,8% и *Giardia* spp., ЭИ 3,6%. Яйца трематод и цестод обнаружены не были. Терапия фенбендазолом в дозе 10 мг/кг в течение 5 сут показала 100%-ную эффективность при стронгилятозах и нематодирозе желудочно-кишечного тракта коз. Эта доза была неэффективна при паразитировании *Trichuris* spp. При повышении дозы фенбендазола до 20 мг/кг в течение 5 сут установлена 100%-ная эффективность. Все козы оставались свободными от нематод на 30-е и 90-е сутки после проведенной терапии по результатам копрологических исследований. При вскрытии одной козы кишечные паразиты после лечения обнаружены не были. Фенбендазол остается эффективным препаратом при лечении нематодозов желудочно-кишечного тракта коз.

Ключевые слова: козы, паразитофауна, нематоды, желудочно-кишечный тракт, терапия, эффективность.

Для цитирования: Панова О. А., Курносова О. П., Одоевская И. М., Хрусталеv А. В., Сысоева Н. Ю., Семеновых В. В. Паразитофауна желудочно-кишечного тракта домашних коз на территории Московского региона // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 11–17. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-11-17

© Панова О. А., Курносова О. П., Одоевская И. М., Хрусталеv А. В., Сысоева Н. Ю., Семеновых В. В.

Parasitic Fauna of Gastrointestinal tract of Domestic Goats on the territory of Moscow region

Olga A. Panova¹, Olga P. Kurnosova¹, Irina M. Odoevskaya¹, Alexander V. Khrustalev¹,
Nataliya Y. Sysoeva², Valeria V. Semenovych²

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: 79161971494@yandex.ru

² Moscow State University of Food Production, 33 Talalikhina Str., Moscow, 109316

Received on: 11.03.2019; accepted for printing on: 02.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to study the parasitic fauna of the gastrointestinal tract of domestic goats in the Moscow region with the approbation of a standard treatment for identified types of pathogens of nematodosis.

Materials and methods. 56 adult domestic goats have been studied in the Moscow Region in the summer-autumn period. The content of animals is pasture-stall. 98 fecal samples were examined for the presence of gastrointestinal parasites by the flotation method with a solution of ammonium nitrate, formalin-ether precipitation, the Berman method (Zajac, Conboy, 2012). The treatment regimens was applied on 11 goats with detected eggs of the fam. Strongylidae in feces samples, 4 with *Nematodirus* spp., 6 goats with combined infection of fam. Strongylidae and *Trichuris* spp. Therapy was performed with fenbendazole at a dose of 10 mg/kg for 5 days. When the efficiency was low, fenbendazole was repeated at a dose of 20 mg/kg 5 days. After treatment, feces were examined after 10, 30 and 90 days.

Results and discussion. Domestic goats in the Moscow region have the following infections: nematodes fam. Strongylidae with extensive infection (EI) 44.6%, nematode *Trichuris* spp., EI 10.7%, *Nematodirus* spp. EI 3.6%, coccidiosis *Eimeria* spp., EI 26.8% and *Giardia* spp., EI 3.6%. No trematode eggs or cestodes were found. The therapy with fenbendazole at a dose of 10 mg/kg within 5 days showed the 100% efficiency at strongylatosis and nematodiosis. Such dose was ineffective when a goat was parasitized by *Trichuris* spp. When the fenbendazole dose was increased to 20 mg/kg within 5 days, 100 % efficiency was obtained. All goats remained free from nematodes on the 30th and 90th days after the therapy according the results of coprological studies. An autopsy of one goat showed no parasites after the treatment. Fenbendazole remains an effective medication in treating gastrointestinal nematodosis of the goat.

Keywords: goats, parasitic fauna, nematodes, gastrointestinal tract, therapy, effectiveness.

For citation: Panova O. A., Kurnosova O. P., Odoevskaya I. M., Khrustalev A. V., Sysoeva N. Yu., Semenovych V. V. Parasitic Fauna of Gastrointestinal tract of Domestic Goats on the territory of Moscow region. Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 11–17. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-11-17

Введение

Желудочно-кишечные паразиты домашнего скота вызывают заболевания, наносящие значительный урон сельскохозяйственному производству во всем мире [9]. Козы играют важную роль в социально-экономической деятельности людей, особенно в развивающихся странах, обеспечивая их и пищей, и доходами [19]. Но увеличению поголовья и повышению продуктивности животных препятствуют не только инфекционные, но и паразитарные болезни, среди которых особенно опасны гельминтозы [4, 20].

Диагностика паразитарных инвазий у мелких жвачных животных имеет приоритетное значение

из-за серьезных угроз, которые эта группа болезней представляет для их продуктивности [8]. Паразитозы ограничивают продуктивность коз, так как снижают фертильность, способствуют потере питательных веществ, что в конечном итоге приводит к снижению привесов, количества молока и изменению компонентов молока в сторону снижения его ценности [11, 14].

Несмотря на то, что молодые животные наиболее восприимчивы и могут переболеть с клиническими проявлениями инвазии, взрослые, хоть и редко дают характерную клиническую картину, также подвержены негативному воздействию скрыто протекающего паразитоза на организм

сельскохозяйственных животных, что вызывает снижение продуктивности.

Мониторинг паразитарных болезней для молочного скота является актуальным направлением. Важно разработать систему стандартизированной диагностики, что позволит достигнуть такого уровня, когда станет возможным по показателям инвазии определять тяжесть клинического течения, степень потерь продуктивности и строить прогностические алгоритмы. Это необходимо для эффективной терапии, расчёта экономических потерь и подготовки соответствующих мер профилактики.

Целью нашей работы было изучение паразитофауны желудочно-кишечного тракта домашних коз на территории Московского региона с апробацией стандартной схемы терапии выявленных видов возбудителей нематодозов.

Материалы и методы

Исследовано 56 взрослых домашних коз на территории Московской области в летне-осенний период. Содержание животных – пастбищно-стойловое. Всего исследовано 98 проб фекалий на наличие желудочно-кишечных паразитов. Пробы отбирали из прямой кишки индивидуально в отдельные емкости, которые подписывали. Исследование проб проводили в течение 12 ч после отбора флотационным методом с использованием раствора аммиачной селитры, формалин-эфирным осаждением, методом Бермана [22].

11 козам с обнаруженными яйцами сем. *Strongylidae* в пробах фекалий, 4 – с *Nematodirus* spp., 6 – с сочетанной инвазией сем. *Strongylidae* и *Trichuris* spp. задавали фенбендазол в дозе 10 мг/кг 5 сут подряд. При низкой эффективности повторяли дачу фенбендазола в дозе 20 мг/кг 5 сут. Фекалии исследовали через 10, 30 и 90 сут после дегельминтизации.

В результате вынужденного убоя одной козы после проведенной терапии по обстоятельствам, не связанным с текущей тематикой исследования, было проведено ее полное гельминтологическое вскрытие согласно методу К. И. Скрябина (1928).

Результаты и обсуждение

У домашних коз на территории Московской области зарегистрированы нематоды сем. *Strongylidae* при экстенсивности инвазии (ЭИ) 44,6% (рис. 1), кокцидии *Eimeria* spp. (ЭИ 26,8%) и нематоды *Trichuris* spp. (ЭИ 10,7%) (рис. 2). Реже отмечали *Nematodirus* spp. (рис. 3) и *Giardia* spp. (ЭИ обоими видами 3,6%). Яйца трематод и цестод обнаружены не были.

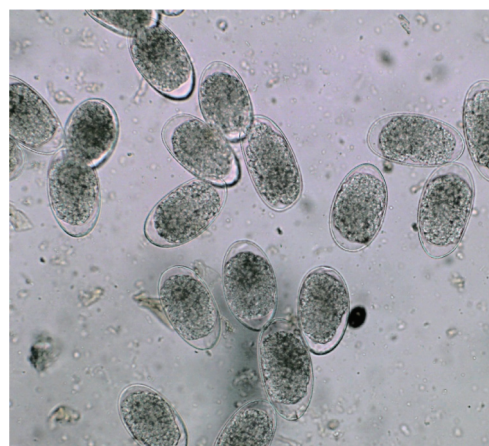


Рис. 1. Яйца стронгилид (×20)

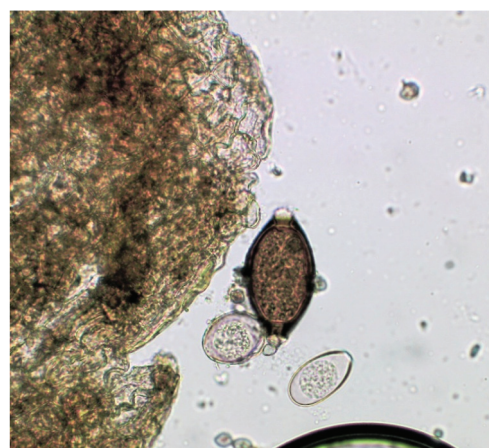


Рис. 2. Сочетанная инвазия *Eimeria* spp. и *Trichuris* spp. (×40)



Рис. 3. Яйца *Nematodirus* spp. (×20)

Лечение коз фенбендазолом в дозе 10 мг/кг в течение 5 сут показало 100%-ную эффективность при стронгилятозах и нематодирозе желудочно-кишечного тракта.

Сложности возникли при проведении терапии власоглава. Данная доза снизила число выделяемых с фекалиями яиц, но ни одна из 6 леченых коз не освободилась от этих нематод. После повторного лечения коз фенбендазолом в дозе 20 мг/кг в течение 5 сут (в соответствии с рекомендациями [21]) получен 100%-ный эффект. Все козы оставались свободными от нематод на 30-е и 90-е дни сутки опыта по результатам копрологических исследований.

При вскрытии подтверждено отсутствие кишечных паразитов у козы после проведенной терапии. В мышечной ткани обнаружены саркоцисты – длинные и узкие размером $235\text{--}680 \times 42\text{--}63$ мкм (рис. 4, 5).

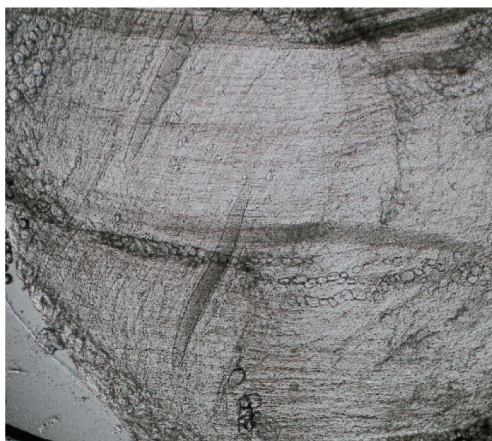


Рис. 4. *Sarcocystis* spp. в мышечной ткани козы (×10. Нативный препарат)



Рис. 5. Цисты *Sarcocystis* spp. в мышечной ткани козы (×20. Нативный препарат)

Таким образом, фенбендазол остается эффективным препаратом при терапии нематодозов желудочно-кишечного тракта коз. При

выборе оптимальной дозы и схемы применения необходимо учитывать текущую паразитофауну животных и для этого проводить регулярную диагностическую работу.

В разных регионах страны у коз зарегистрирован широкий спектр паразитов желудочно-кишечного тракта. В Московской области показатель экстенсивности гельминтозной инвазии у коз составил 54%. Стронгилоидоз был выявлен у 54% животных, нематодироз – у 76%, трихостронгилодозы – у 79%, мониезиз – у 12%, трихоцефалез – у 3%, скрябинематоз – у 12%, протостронгилодозы – у 24% [3]. Инвазирование животных происходит при заглатывании инвазионных агентов с травой и водой на пастбищах или при стойловом содержании, при несоблюдении гигиены кормления и содержания [20, 21]. Возможен обмен возбудителями с дикими жвачными, обитающими на смежных территориях [18, 21].

Нами не были обнаружены представители трематод и цестод у коз в осенний период, что может быть связано с характером пастбищ и отсутствием контаминации их территории возбудителями паразитозов.

У домашних коз существует 3 вида саркоцист: *Sarcocystis capracanis*, *S. hircicanis* и *S. moulei*. *S. capracanis* является наиболее патогенным видом. Он может вызывать лихорадку, слабость, анорексию, потерю массы тела, тремор, аборт и смерть в зависимости от числа спороцист, поступивших орально в организм. Лишь 5000 спороцист вызывают клиническое проявление заболевания, а 100 000 спороцист, как правило, являются летальными. Козы, которые выздоравливают от острого саркоцистоза, остаются слабыми, имеют тусклую сухую шерсть и предрасположены к другим инфекциям [12]. Саркоцист у коз обнаруживают во всем мире – Бразилии, Индии, Японии, Иране, Ираке, Малазии, Новой Зеландии, Перу и др. [5, 6, 12]. До 100% коз могут быть заражены саркоцистами [7].

Нематодозы желудочно-кишечного тракта мелкого рогатого скота вызывают как субклинические, так и клинические заболевания и приводят к значительным экономическим потерям. Их контроль в основном опирается на использование антигельминтиков трех основных классов. Это бензимидазолы, макроциклические лактоны (авермектин/милбемицины) и имидазотиазолы, из которых

бензимидазолы наиболее часто используют из-за их низкой стоимости [15].

Альбендазол наиболее эффективен при нематодозах желудочно-кишечного тракта у жвачных [1, 13]. Однако, альбендазол и мебендазол вызывают эмбриотоксический и тератогенный эффекты; использование их при беременности не рекомендуется, особенно в течение первого триместра. В связи с тем, что большинство коз в опыте находилось в периоде сукозности, нами был испытан фенбендазол. Он эффективен при нематодозах животных в дозе 5–10 мг/кг, против протостронгилид – в дозе 15 мг/кг, при фасциолезе и дикроцелиозе – в дозе 100 мг/кг [1, 2]. Менее эффективен фенбендазол при трихуриозе жвачных [10, 21].

Неограниченное в течение многих лет использование бензимидазолов привело к появлению устойчивых к средствам этой группы штаммов гельминтов [16]. О резистентности к антигельминтикам группы бензимидазолов, в том числе и к фенбендазолу, у коз сообщалось в большинстве европейских стран, включая Великобританию, Нидерланды, Испанию, Германию, Швейцарию, Италию, Францию, Норвегию и Данию [17].

Козы склонны к развитию антигельминтной резистентности; они обладают более быстрым метаболизмом в печени, чем овцы, что приводит к более высоким дозам, необходимым для обеспечения антигельминтной эффективности. Этот факт не берется в расчет на практике и дозы препаратов для овец часто экстраполируются на коз. При этом, процедура взвешивания коз до дегельминтизации не принята и массу тела чаще недооценивают [15, 17].

Заклучение

У домашних коз на территории Московской области зарегистрированы нематоды сем. *Strongylidae* с ЭИ 44,6%, нематоды *Trichuris* spp., ЭИ 10,7%, *Nematodirus* spp. ЭИ 3,6%, кокцидии *Eimeria* spp., ЭИ 26,8% и *Giardia* spp., ЭИ 3,6%. Зарегистрированы *Sarcocystis* spp. Яйца трематод и цестод не обнаружены.

Лечение коз фенбендазолом в дозе 10 мг/кг в течение 5 сут показало 100%-ную эффективность при стронгилятозах и нематодирозе желудочно-кишечного тракта. Эта доза была неэффективна при паразитировании *Trichuris*

spp. После повторного лечения коз фенбендазолом в дозе 20 мг/кг в течение 5 сут получен 100%-ный эффект. Все козы оставались свободными от нематод на 30-е и 90-е сутки опыта по результатам копрологических исследований.

Таким образом, фенбендазол остается эффективным препаратом при терапии нематодозов желудочно-кишечного тракта коз. При выборе оптимальной дозы и схемы применения необходимо проводить регулярный мониторинг с определением текущей паразитофауны коз.

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 409 с.
2. Варламова А. И., Архипов И. А. Спектр антигельминтной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола с арабиногалактаном // Российский паразитологический журнал. 2017. Т. 39, № 1. С. 78–83.
3. Гламаздин И. Г., Сысоева Н. Ю., Римиханов Н. И., Сычева Ю. Д. Гельминтозы коз и меры борьбы с ними // Овцы, козы, шерстяное дело. 2017. № 4. С. 52–53.
4. Ломова Ю. В., Кондакова И. А., Ленченко Е. М. Этиологическая структура болезней органов пищеварения молодняка // Аграрная наука. 2015. № 9. С. 28–29.
5. Abo-Shehadeh M. N. Age variations in the prevalence of sarcocystosis in sheep and goats from northern and central Jordan. Prev. Vet. Med. 1996; 27: 135–140.
6. Al-Hoot A. S., Al-Qureishy S. A., Al-Rashid K., Bashtar A. R. Microscopic study on *Sarcocystis moulei* from sheep and goats in Saudi Arabia. J. Egypt. Soc. Parasitol. 2005; 35: 295–312.
7. Arnastauskienė T., Griekienienė J. Infection of small mammals with sarcosporidians in the south-eastern Baltic region. Ekologija, 1993; 2: 47–56.
8. Besier R. B., Kahn L. P., Sargison N. D., Van Wyk J. A. The pathophysiology, ecology and epidemiology of *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. Adv. Parasitol. 2016; 93: 95–143.
9. Bessell P. R., Sargison N. D., Mirende K., Dash R., Prasad S., Al-Riyami L., Gammon N., Stuke K., Woolley R., Barbaruah M., Wambura P. The impact of anthelmintic drugs on weight gain of smallholder goats in subtropical regions. Prev. Vet. Med. 2018. 1; 159: 72–81. doi: 10.1016/j.prevetmed.2018.08.014

10. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.*, 1982; 78(3): 876-877.
11. Dixit A. K., Das G., Baghel R. P. S. Gastrointestinal helminthosis: prevalence and associated determinants in goats of Jabalpur, India. *J. Parasit. Dis.* 2017; 41: 414-416.
12. Dubey J. P., Calero-Bernal R., Rosenthal B. M., Speer C. A., Fayer R. *Sarcocystosis of Animals and Humans*. Second Edition, Taylor & Francis Group, LLC. 2016; 503 p.
13. Foreyt W. J. *Veterinary parasitology*. 5th ed., 2001; 235 p.
14. Hoste H., Chartier C., Frileux Yv. L. Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Vet. Res.*, 2002; 33(5): 531-545. DOI: 10.1051/vetres:2002037
15. Hoste H., Sotiraki S., de Jesús Torres-Acosta J. F. Control of endoparasitic nematode infections in goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2011; 27: 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.008>
16. Kaplan R. M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*. 2004; 20: 477-481. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.08.001>
17. Mickiewicz M., Czopowicz M., Górski P., Kaba J. The first reported case of resistance of gastrointestinal nematodes to benzimidazole anthelmintic in goats in Poland. *Ann Parasitol.*, 2017; 63(4): 317-322. doi: 10.17420/ap6304.118.
18. Panova O. A., Serdyuk N. V., Glamazdin I. G., Zemlyanko I. I. Retrospective and prospective studies on helminthiasis in bisons of Prioksko-Terrasny Nature Reserve (Moscow Region, Serpukhov District). *Russian J. Theriol.* 2017; 16(2): 149-156. DOI: 10.15298/rusjtheriol.16.2.04
19. Peacock C. Goats – A pathway out of poverty. *Small Ruminant Research*, 2005; 60(1): 179-186.
20. Sanhokwe M., Mupangwa J., Masika P. J., Maphosa V., Muchenje V. Medicinal plants used to control internal and external parasites in goats. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2016; 29; 83(1):a1016. doi: 10.4102/ojvr.v83i1.1016.
21. Smith M. C., Sherman D. M. *Goat medicine*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2009; p. 871. DOI:10.1002/9780813818825
22. Zajac A. M., Conboy G. A. *Veterinary clinical parasitology*. 8rd edn. Wiley-Blackwell, Chichester. 2012; 368 p.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: Pharmacology and Application. M., 2009; 409. (In Russ.)
2. Varlamova A. I., Arkhipov I. A. Anthelmintic activity range of a supramolecular complex of fenbendazole with arabinogalactan. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 39(1): 78-83. (In Russ.)
3. Glamazdin I. G., Sysoeva N. Yu., Rimikhanov N. I., Sycheva Yu. D. Helminthosis in Goats and Counter Measures. *Ovtsy, kozy, sherstyanoye delo = Sheep, goats, wool business*. 2017; 4: 52-53. (In Russ.)
4. Lomova Yu. V., Kondakova I. A., Lenchenko E. M. Etiological structure of diseases of the young stock digestive system. *Agrarnaya nauka = Agricultural Science*. 2015; 9: 28-29. (In Russ.)
5. Abo-Shehada M. N. Age variations in the prevalence of sarcocystosis in sheep and goats from northern and central Jordan. *Prev. Vet. Med.* 1996; 27, 135-140.
6. Al-Hoot A. S., Al-Qureishy S. A., Al-Rashid K., Bashtar A. R. Microscopic study on *Sarcocystis moulei* from sheep and goats in Saudi Arabia. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2005; 35, 295-312.
7. Arnastauskienė T., Grikenienė J. Infection of small mammals with sarcosporidians in the south-eastern Baltic region. *Ekologija*. 1993; 2: 47-56.
8. Besier R. B., Kahn L. P., Sargison N. D., Van Wyk J. A. The pathophysiology, ecology and epidemiology of *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. *Adv. Parasitol.* 2016; 93: 95-143.
9. Bessell P. R., Sargison N. D., Mirende K., Dash R., Prasad S., Al-Riyami L., Gammon N., Stuke K., Woolley R., Barbaruah M., Wambura P. The impact of anthelmintic drugs on weight gain of smallholder goats in subtropical regions. *Prev. Vet. Med.* 2018. 1; 159: 72-81. doi: 10.1016/j.prevetmed.2018.08.014
10. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.* 1982; 78(3): 876-877.
11. Dixit A. K., Das G., Baghel R. P. S. Gastrointestinal helminthosis: prevalence and associated determinants in goats of Jabalpur, India. *J. Parasit. Dis.* 2017; 41: 414-416.

12. Dubey J. P., Calero-Bernal R., Rosenthal B. M., Speer C. A., Fayer R. Sarcocystosis of Animals and Humans. Second Edition, Taylor & Francis Group, LLC. 2016; 503.
13. Foreyt W. J. Veterinary parasitology. 5th cd., 2001; 235.
14. Hoste H., Chartier C., Frileux Yv. L. Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Vet. Res.* 2002; 33(5): 531–545. DOI: 10.1051/vetres:2002037
15. Hoste H., Sotiraki S., de Jesús Torres-Acosta J. F. Control of endoparasitic nematode infections in goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.* 2011; 27:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.008>
16. Kaplan R. M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology.* 2004; 20: 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.08.001>
17. Mickiewicz M., Czopowicz M., Górski P., Kaba J. The first reported case of resistance of gastrointestinal nematodes to benzimidazole anthelmintic in goats in Poland. *Ann Parasitol.* 2017; 63(4): 317–322. doi: 10.17420/ap6304.118.
18. Panova O. A., Serdyuk N. V., Glamazdin I. G., Zemlyanko I. I. Retrospective and prospective studies on helminthiasis in bison of Prioksko-Terrasny Nature Reserve (Moscow Region, Serpukhov District). *Russian J. Theriol.* 2017; 16(2): 149–156. DOI: 10.15298/rusjtheriol.16.2.04
19. Peacock C. Goats – A pathway out of poverty. *Small Ruminant Research.* 2005; 60(1): 179–186.
20. Sanhokwe M., Mupangwa J., Masika P. J., Maphosa V., Muchenje V. Medicinal plants used to control internal and external parasites in goats. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2016; 29; 83(1):a1016. doi: 10.4102/ojvr.v83i1.1016.
21. Smith M. C., Sherman D. M. Goat medicine. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2009; p. 871. DOI:10.1002/9780813818825
22. Zajac A. M., Conboy G. A. Veterinary clinical parasitology. 8rd edn. Wiley-Blackwell, Chichester. 2012; 368.

УДК 619:616.995.132

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-18-21

Особенности распространения эзофагостомоза в регионе Северного Кавказа с учетом породы и возраста овец

Сафият Анатольевна Бегиева, Анатолий Мурашевич Биттиров

Кабардино-Балкарский государственный аграрный университет им. В. М. Кокова, 360003, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, Россия, ул. Ленина, e-mail: Sofia_91@mail.ru, bam_58a@mail.ru

Поступила в редакцию: 02.04.2019; принята в печать: 09.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучение особенностей распространения эзофагостомоза в регионе Северного Кавказа с учетом породы и возраста овец.

Материалы и методы. Материалом для исследований служили комплекты отделов кишечника (по 90 комплектов) и пробы фекалий (по 300 образцов) овец северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород. В работе использован метод полного гельминтологического вскрытия по К. И. Скрябину, а также методы копроларвоовоскопии. Определение видовой принадлежности нематод проводили по определителям К. И. Скрябина и др.

Результаты и обсуждение. Эзофагостомоз в Кабардино-Балкарии является энзоотической инвазией с охватом 44,44–61,11% поголовья овец. Интенсивность заражения эзофагостомами колеблется от $110,3 \pm 12,8$ до $303,53 \pm 28,20$ экз./гол. У ягнят до 1 года экстенсивность инвазии эзофагостомами составила 63,33% при интенсивности инвазии $328,6 \pm 28,3$ экз./гол.; у ягнят карачаевской породы соответственно 43,33% и $212,4 \pm 19,2$ экз./гол.; у молодняка овец 1–2-х лет 80,0% и $406,3 \pm 39,9$ экз./гол.; у карачаевской породы – 63,33% и $289,6 \pm 25,7$ экз./гол. При эзофагостомозе независимо от возраста наиболее восприимчивыми являются овцы северокавказской мясошерстной породы, что связано с особенностями ареала и экологией питания. Эзофагостомоз, независимо от породы, наиболее распространен у ягнят от 3-х месяцев до 1 года. Эти данные следует использовать при прогнозировании эпизоотической ситуации и поиске мер по борьбе с эзофагостомозом овец в регионе.

Ключевые слова: овцы, порода, возраст, эзофагостомоз, зараженность, Кабардино-Балкарская Республика.

Для цитирования: Бегиева С. А., Биттиров А. М. Особенности распространения эзофагостомоза в регионе Северного Кавказа с учетом породы и возраста овец // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 18–21. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-18-21.

© Бегиева С. А., Биттиров А. М.

Specifics of Regional Spreading of Oesophagostomosis in the North Caucasus Region, Taking into Account the Breed and Age of Sheep

Safiyat A. Begiyeva, Anatoly M. Bittirov

V. M. Kokov Kabardino-Balkaria State Agrarian University, Lenina street, Nalchik, Kabardino-Balkaria, Russia, 360003.
e-mail: Sofia_91@mail.ru, bam_58a@mail.ru

Received on: 02.04.2019; accepted for printing on: 16.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to study the specifics of the regional spreading of oesophagostomosis in the North Caucasus region, taking into account the breed and age of the sheep.

Materials and methods. The materials used for the study are sets of intestinal sections (90 sets each) and feces samples (300 samples each) of North Caucasian meat and wool breed and Karachaev coarse-haired breed. In this study, the method of full helminthological dissection according to K. I. Skryabin was used, along with method of coprolarvoscopy. The determination of the species of nematodes was carried out according to the guide of K. I. Skryabin and others.

Results and discussion. Oesophagostomosis in Kabardino-Balkaria is an enzootic infection that infects 44.44–61.11% of sheep population. The intensity of infection with oesophagostomosis ranges from 110.3 ± 12.8 to 303.53 ± 28.20 species/animal. In lambs up to 1 year of age, the extensiveness of infection by oesophagostomosis was 63.33% with an intensity of infection of 328.6 ± 28.3 species/animal; in Karachai lambs the rate was 43.33% and 212.4 ± 19.2 species/animal respectively; in young sheep of 1–2 years old, the rate was 80.0% and 406.3 ± 39.9 species/animal; in the Karachai breed the rate was 63.33 % and 289.6 ± 25.7 species/animal. The most susceptible to oesophagostomosis, regardless of age, are sheep of the North Caucasian meat and wool breed, which is explained by the characteristics of the range and ecology of food. Oesophagostomosis, regardless of breed, is most common in lambs from 3 months to 1 year. These data should be used in predicting the epizootic situation and searching for measures to combat sheep oesophagostomosis in the region.

Keywords: sheep, breed, age, oesophagostomosis, infection, Kabardino-Balkaria Republic.

For citation: Begieva S. A., Bittirov A. M. Specifics of regional spreading of oesophagostomosis in the North Caucasus region, taking into account the breed and age of the sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 18–21. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-18-21.

Введение

Эзофагостомоз вызывается тремя видами нематод: *Oesophagostomum radiatum*, *Oe. venulosum*, *Oe. columbianum*, принадлежащий к семейству Trichonematidae. У овец и коз чаще встречаются два вида – *Oe. venulosum* и *Oe. columbianum*. Эзофагостомы локализуются в толстой кишке, реже в тонкой. Также *O. radiatum* встречается у зебу и буйвола, а два других вида – у верблюдов, оленей, муфлонов, оленей и некоторых других диких жвачных животных. Известно, что эзофагостомоз в некоторых районах Российской Федерации вызывает снижение продуктивности овец, коз и крупного рогатого скота, а иногда сопровождается гибелью больных животных, причиняя значительный экономический ущерб, поскольку пораженный кишечник становится непригодным для приготовления колбас. В некоторых стационарно неблагоприятных районах до 100% овец может быть заражено эзофагостомозом. Интенсивность заражения может достигать 400 экз. эзофагостом и более. Заражение происходит в основном на пастбищах в начале весны и летом. Ягнята моложе 3 мес. эзофагостомы не заражаются.

Эзофагостомоз в регионе Северного Кавказа является малоизученной, острой и хронической кишечной инвазией овец и коз

[1–5]. Особенность эзофагостомоза заключается в том, что инвазия чаще встречается у молодых животных, чем у взрослых. У ягнят эзофагостомоз начинают регистрировать в возрасте старше 3 мес., затем постепенно экстенсивность и интенсивность инвазии нарастают. Эзофагостомоз наиболее распространен летом, к осени экстенсивность заражения увеличивается [2–4].

Целью наших исследований было изучение распространения эзофагостомоза в регионе Северного Кавказа с учетом породы и возраста овец.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили полные наборы толстого и тонкого кишечника (по 90 комплектов в каждом) и пробы фекалий (по 300 проб в каждом) овец северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород. В работе использовали метод полного гельминтологического вскрытия по К. И. Скрябину, а также методы копроларвоскопии для обнаружения личинок гельминтов в фекалиях после культивирования яиц в термостате. Идентификацию видов нематод проводили по определителям К. И. Скрябина и др. Материал обработан статистически с использованием компьютерной программы Biometrics.

Результаты и обсуждение

По данным копроларвоскопии зараженность эзофагостомами овец до 1 года северокавказской мясошерстной породы составила 46,0%, а карачаевской грубошерстной породы – 30,0% при обнаружении в 5 г фекалий соответственно $16,7 \pm 1,8$ и $11,5 \pm 1,5$ экз. инвазионных личинок эзофагостом (табл. 1).

Молодняк овец 1–2-х лет северокавказской мясошерстной породы был заражен эзофагостомами на 59,0%, карачаевской грубошерстной породы – на 42,0% с числом обнаруженных в 5 г фекалий личинок эзофагостом соответственно $14,6 \pm 1,5$ и $9,4 \pm 1,2$ экз.

Меньшая экстенсивность инвазии эзофагостомами установлена у овец старше 2-х лет северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород – соответственно

8 и 4% при обнаружении в 5 г фекалий $12,8 \pm 1,3$ и $7,6 \pm 1,0$ экз. личинок эзофагостом.

Зараженность овец эзофагостомами по результатам гельминтологического вскрытия толстого кишечника оказалась выше (табл. 2). Зараженность эзофагостомами ягнят в возрасте до 1 года северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород составила соответственно 63,33 и 43,33% при обнаружении в толстом кишечнике в среднем по $328,6 \pm 28,3$ и $212,4 \pm 19,2$ экз./гол.

Молодняк овец 1–2-х лет северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород по результатам вскрытий был заражен эзофагостомами соответственно на 80,0 и 63,33% и в среднем у одной овцы находили по $406,3 \pm 39,9$ и $289,6 \pm 25,7$ экз. эзофагостом.

Таблица 1

Возрастная динамика зараженности овец северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород эзофагостомами в северокавказском регионе (по данным копроларвоскопии)

Возраст животных	Исследовано проб фекалий	Число проб, в которых обнаружены личинки эзофагостом	Экстенсивность инвазии, %	Число личинок в 5 г фекалий, экз.
Северокавказская мясошерстная порода				
Ягнята до 1 года	100	46	46,0	$16,7 \pm 1,8$
Молодняк 1–2-х лет	100	59	59,0	$14,6 \pm 1,5$
Овцы старше 2-х лет	100	8	8,0	$12,8 \pm 1,3$
Всего	300	113	–	–
В среднем	–	–	37,67	$14,70 \pm 1,53$
Карачаевская грубошерстная порода				
Ягнята до 1 года	100	30	30,0	$11,5 \pm 1,5$
Молодняк 1–2-х лет	100	42	42,0	$9,4 \pm 1,2$
Овцы старше 2-х лет	100	4	4,0	$7,6 \pm 1,0$
Всего	300	76	–	–
В среднем	–	–	25,33	$9,50 \pm 1,23$

Таблица 2

Возрастная динамика зараженности овец северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород эзофагостомами в северокавказском регионе (по данным вскрытия)

Возраст животных	Исследовано животных, гол.	Из них заражено, гол.	ЭИ, %	Число эзофагостом в кишечнике, экз.
Северокавказская мясошерстная порода				
Ягнята до 1 года	30	19	63,33	$328,6 \pm 28,3$
Молодняк 1–2-х лет	30	24	80,0	$406,3 \pm 39,9$
Овцы старше 2-х лет	30	12	40,0	$175,7 \pm 16,4$
Всего	90	55	–	–
В среднем	–	–	61,11	$303,53 \pm 28,20$
Карачаевская грубошерстная порода				
Ягнята до 1 года	30	13	43,33	$212,4 \pm 19,2$

Окончание таблицы 2

Возраст животных	Исследовано животных, гол.	Из них заражено, гол.	ЭИ, %	Число эзофагостом в кишечнике, экз.
Молодняк 1–2-х лет	30	19	63,33	289,6±25,7
Овцы старше 2-х лет	30	8	26,67	110,3±12,8
Всего	90	40	–	–
В среднем	–	–	44,44	204,10±19,23

Овцы старше 2-х лет северокавказской мясошерстной и карачаевской грубошерстной пород были заражены эзофагостомами соответственно на 40,0 и 26,67 % при обнаружении в среднем у одной овцы $175,7 \pm 16,4$ и $110,3 \pm 12,8$ экз. эзофагостом.

Таким образом, при эзофагостомозе независимо от возраста наиболее восприимчивыми являются овцы северокавказской мясошерстной породы по сравнению с карачаевской грубошерстной, что связано с особенностями ареала и экологией питания. Эзофагостомоз, независимо от породы, наиболее распространен у ягнят от 3-х месяцев до 1 года.

Заключение

При эзофагостомозе независимо от возраста наиболее восприимчивыми являются овцы северокавказской мясошерстной породы по сравнению с карачаевской грубошерстной, что связано с особенностями ареала и экологией питания. Эзофагостомоз, независимо от породы, наиболее распространен у ягнят от 3-х месяцев до 1 года. Эти данные следует использовать при прогнозировании эпизоотической ситуации и поиске мер по борьбе с эзофагостомозом овец в регионе.

Литература

1. Атабиева Ж. А., Бичиева М. М., Колодий И. В., Биттиров А. М., Шихалиева М. А., Сарбашева М. М., Жекамухова М. З. Прогнозирование эпизоотической и эпидемической ситуации по зоонозам на юге России // Ветеринарная патология. 2012. Вып. 39, № 1. С. 119–122.
2. Атабиева Ж. А., Биттирова А. А., Сарбашева М. М., Шихалиева М. А., Биттиров А. М., Жекамухова М. З. Экологический и видовой состав фауны эндопаразитов и эпидемиологическая характеристика зоонозов в Кабардино-Балкарской Республике // Вестник Белгородского гос. ун-та, Серия «Медицина и фармация». 2012. Т. 18, № 10 (129). С. 94–98.
3. Биттиров А. М. Эпидемиологическая ситуация по гельминтозам животных и человека в Кабардино-Балкарии: матер. Всерос. научно-практ. конф. «Проблемы и перспективные направления прикладной биологической науки в начале XXI века». М., 2013. Ч. 1. С. 67.
4. Сарбашева М. М., Канокова А. С., Биттиров А. М., Ардавова Ж. М. Фауна гельминтов сельскохозяйственных животных Кабардино-Балкарской Республики // Российский паразитологический журнал. 2010. № 4. С. 6–8.
5. Шихалиева М. А., Дохов А. А., Биттиров А. М., Вологиров А. С., Чилаев С. Ш. Паразитозы Кабардино-Балкарской Республики // Известия ГГАУ. 2010. Т. 47, № 1. С. 146–148.

References

1. Atabiyeva Zh. A., Bichieva M. M., Kolodiy I. V., Bittirov A. M., Shikhaliyeva M. A., Sarbasheva M. M., Zhekamukhova M. Z. The prognosis of the epizootic and epidemic situation on zoonoses in the south of Russia. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology*. 2012; 39(1): 119–122. (In Russ.)
2. Atabiyeva Zh. A., Bittirova A. A., Sarbasheva M. M., Shikhaliyeva M. A., Bittirov A. M., Zhekamukhova M. Z. Ecological and species composition of the fauna of endoparasites and epidemiological characteristics of zoonoses in Kabardino-Balkarian Republic. *Gazette of the Belgorod State University, series "Medicine and Pharmacy"*. 2012; 18(10) (129): 94–98. (In Russ.)
3. Bittirov A. M. Epidemiological situation on the helminthosis of animals and humans in Kabardino-Balkaria: materials of the All-Russian research and practice conference "Problems and perspective directions of applied biological science at the beginning of the XXI century". М., 2013; 1: 67. (In Russ.)
4. Sarbasheva M. M., Kanokova A. S., Bittirov A. M., Ardavova Zh. M. Fauna of helminths of farm animals of Kabardino-Balkarian Republic. *Russian Journal of Parasitology*. 2010; 4: 6–8. (In Russ.)
5. Shikhaliyeva M. A., Dokhov A. A., Bittirov A. M., Vologirov A. S., Chilaev S. Sh. Parasitosis of the Kabardino-Balkarian Republic. *Izvestiya GGAU = News of the State Agrarian University*. 2010; 47(1): 146–148. (In Russ.)

УДК 619:616.995.1

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-22-27

Распространение и профилактика метагонимоза в Амурской области

Роман Николаевич Подолько^{1,2}, Владимир Васильевич Горохов¹,
Евгения Владимировна Пузанова¹

¹ Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: puzanova@vniigis.ru

² Благовещенский государственный педагогический университет, 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Ленина, 104, e-mail: ramses66682@mail.ru

Поступила в редакцию: 03.04.2019; принята в печать: 10.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучить биологию *Metagonimus yokogawai*, сезонную динамику метагонимоза в Верхнем Приамурье и влияние температурных факторов на экстенсивность заражения.

Материалы и методы. Материал для исследования собирали в водоемах Амурской области. Исследования моллюсков на зараженность личинками *M. yokogawai* проводили по методике А. С. Шатрова: под микроскопом МБС-9 исследовали воду из чашек Петри на наличие личинок трематод после суточной экспозиции в ней моллюсков при температуре воды 18°C. Также исследовали печень моллюсков *Semisulcospiro cancellata* на наличие личинок трематод с помощью компрессория для трихинеллоскопии. Исследование 37 видов рыб на зараженность метацеркариями *M. yokogawai* проводили по методике Г. А. Глазкова. Определяли зараженность рыб метацеркариями *M. yokogawai*, и экстенсивность инвазии метацеркариями по пораженной чешуе с использованием микроскопа.

Результаты и обсуждение. Зараженность метацеркариями *M. yokogawai* на обследованных территориях Амурской области различных видов рыб неодинакова и различается в диапазоне от 4 до 57%. Наиболее высокая инвазия дефинитивных хозяев в осеннее время приводит к увеличению концентрации яиц паразита в водоемах в этот период и к массовому заражению моллюсков – промежуточных хозяев. Длительность развития метагонимусов в промежуточных хозяевах обусловлена низкой температурой воды в реках Верхнего Приамурья в осенне-зимне-весенний период. В условиях Верхнего Приамурья пик инвазированности плотоядных метагонимусами наблюдается один раз в году – в осеннее время. Наибольшую опасность для человека представляет рыба, выловленная в осеннее время в равнинных реках.

Ключевые слова: метагонимоз, *Metagonimus yokogawai*, распространение, зараженность, Верхнее Приамурье.

Для цитирования: Подолько Р. Н., Горохов В. В., Пузанова Е. В. Распространение и профилактика метагонимоза в Амурской области // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 22–27.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-22-27.

© Подолько Р. Н., Горохов В. В., Пузанова Е. В.

Spreading and Preventive Measures of Metagonimosis in the Amur Region

Roman N. Podolko^{1,2}, Vladimir V. Gorokhov¹, Evgenia V. Puzanova¹

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: puzanova@vniigis.ru

² Blagoveshchenskiy State Teacher Training University, 104 Lenina Str., Blagoveshchensk, the Amur Region, 675000, e-mail: ramses66682@mail.ru

Received on: 03.04.2019; accepted for printing on: 10.04.2019

Abstract

The purpose of the research is studying biology of *Metagonimus yokogawai*, metagonimosis seasonal dynamics in the Upper Amur River region, and influence of temperature factors on infection extensity.

Materials and methods. The material for the research was collected in the Amur Region waters. The mollusks were studied for being infected with *M. yokogawai* by the A. S. Shatrov method: the water from petrie dishes was studied under an MBS-9 microscope for trematoda larvae after the mollusks were exposed in it for a day at water temperature of 18°C. The mollusk *Semisulcospiro cancellata* liver was also studied for trematoda larvae using a compressor trichinelloscopy. 37 fish species were studied for being infected with metacercarias *M. yokogawai* by the G. A. Glazkov method. The infection of fish with metacercarias *M. yokogawai* and the prevalence of metacercarias were determined by infected scales using a microscope.

Results and discussion. The infection of various fish species with metacercarias *M. yokogawai* in the study areas of the Amur Region is different and varies from 4 to 57%. The highest infection of definitive hosts in autumn leads to an increase in the concentration of parasite eggs in water reservoirs in such period, and to mass infection of molluscan intermediate hosts. The duration of *M. yokogawai* development in intermediate hosts is due to a low water temperature in the Upper Amur Region rivers in an autumn-winter-spring period. An infection peak of Carnivores with metagonimosis in the climate of the Upper Amur Region is observed once a year, in autumn. The fish caught in lowland rivers in autumn is the greatest danger for a human being.

Keywords: metagonimosis, *Metagonimus yokogawai*, spread, infection, the Upper Amur Region.

For citation: Podolko R. N., Gorokhov V. V., Puzanova E. V. Spreading and preventive measures of metagonimosis in the Amur Region. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 22–27.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-22-27.

Введение

Метагонимоз – инвазионная болезнь рыбы и плотоядных, вызываемая кишечными трематодами рода *Metagonimus*. Возбудитель – *Metagonimus yokogawai* вырастает до 1–2,5 мм в длину и 0,4–0,7 мм в ширину. На теле паразита присутствуют мелкие шипы. Ротовая полость полностью сливается с брюшной присоской. Он обитает в тонком кишечнике.

Промежуточным хозяином возбудителя метагонимоза является брюхоногий моллюск *Semisulcospiro cancellata*, обитающий только в водоемах с проточной водой [4, 5]. В озерах этот вид не встречается, так как не переносит глубокого переохлаждения, так что промерза-

ющие в зимний период до дна водоемы также не могут быть местом постоянного обитания этого вида моллюсков.

Дополнительными хозяевами метагонимусов являются многие виды амурских рыб (12 видов), за исключением озерных форм и некоторых холодолюбивых видов, в летний период обитающих в горных притоках.

В заражении хозяев наблюдается четко выраженной сезонность; дефинитивные хозяева имеют большую зараженность в осеннее время, дополнительные (рыбы) – в конце лета – начале осени, промежуточные (моллюски) – в летнее время.

Развитие метагонимусов в организме моллюсков в зависимости от внешних условий происходит в сроки от 4 до 11 мес., большое значение при этом имеет температурный фактор. Низкие температуры задерживают процесс развития.

Церкарии из моллюсков выходят при определенной температуре воды; температура 18°C является пороговой. Церкарии покидают моллюска как днем, так и ночью. Гео- и фототаксисы у них выражены не четко.

Метагонимоз – одна из самых малоизвестных паразитарных болезней, которая тем не менее широко распространена в дальневосточном регионе России и особенно в бассейне Амура.

Целью наших исследований было изучение особенностей биологии *Metagonimus yokogawai*, сезонной динамики метагонимоза в Верхнем Приамурье и влияние температурных факторов на экстенсивность заражения.

Материалы и методы

Материал для исследования собирали в водоемах Амурской области: притоках реки Зея – реках Ивановка, Белая, Томь в среднем и нижнем течении; протоке реки Амур (с. Константиновка); притоке реки Селемджа – реке Нора.

Исследования моллюсков на зараженность личинками *M. yokogawai* проводили по методике А. С. Шатрова: под микроскопом МБС-9 исследовали воду из чашек Петри на наличие личинок трематод после суточной экспозиции в ней моллюсков при температуре воды 18 °С. Также исследовали печень моллюсков *Semisulcospiro cancellata* на наличие личинок трематод с помощью компрессория для трихинеллоскопии. Исследование 37 видов рыб на зараженность метацеркариями *M. yokogawai* проводили по методике Г. А. Глазкова. Определяли зараженность рыб метацеркариями *M. yokogawai*, и экстенсивность инвазии метацеркариями по пораженной чешуе с использованием микроскопа.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения биологии *M. yokogawai* (Katsurada, 1912) в Верхнем Приамурье показали, на наш взгляд, ряд весьма важных биологических особенностей [1]. Зараженность метацеркариями *M. yokogawai* на обследованных территориях Амурской области различных видов рыб неодинакова и различается в диапазоне от 4 до 57% (табл.). Все виды рыб по степени зараженности метацеркариями *M. yokogawai* можно разделить на три группы: 1 – низкой экстенсивности заражения (до 10%), 2 – средней (10–25%) и 3 – высшей (свыше 25%).

Таблица

Зараженность метацеркариями *M. yokogawai* рыб различных видов в водоёмах Амурской области

Вид рыб	Исследовано рыб	Заражено		Группа по степени зараженности
		число, экз.	%	
Обыкновенный горчак (<i>Rhodeus sericeus</i>)	401	297	74,1	3
Серебряный карась (<i>Carassius gibelio</i>)	234	136	58,1	
Пескарь-лень (<i>Sarcocheilichthys sinensis</i>)	12	4	33,3	
Карп обыкновенный (<i>Cyprinus carpio</i>)	151	42	27,8	
Троегуб амурский (<i>Opsariichthys uncirostris</i>)	126	23	18,2	2
Востробрюшка (<i>Hemiculter lucidus</i>)	99	12	12,1	
Конь пятнистый (<i>Hemibarbus makulatus</i>)	81	3	3,7	1
Конь-губарь (<i>Hemibarbus labeo</i>)	341	22	6,4	
Обыкновенный верхогляд (<i>Chanodichthys erythropterus</i>)	118	10	8,5	
Пескарь сибирский (<i>Gobio cynocephalus</i>)	252	19	7,5	
Язь амурский (<i>Leuciscus waleckii</i>)	306	16	5,2	
Чёрнобрюшка амурская (<i>Xenocypris macrolepis</i>)	344	19	5,5	

Из сопоставления этих данных с данными по сезонной инвазированности промежуточных, дополнительных и дефинитивных хозяев следует, что наиболее высокая инвазия дефинитивных хозяев в осеннее время приводит к увеличению концентрации яиц паразита в водоемах в этот период и к массовому заражению моллюсков – промежуточных хозяев. Развитие парентит паразита в моллюсках до выхода церкарий заканчивается на следующий год и приходится на конец июня – начало июля. Длительность развития метагонимусов в промежуточных хозяевах обусловлена низкой температурой воды в реках Верхнего Приамурья в осенне-зимне-весенний период. Из перезимовавших инвазированных моллюсков начинают выходить церкарии летом, так как температура воды до конца июня – начала июля слишком низкая для выхода личинок. В эти же сроки происходит заражение рыбы и количество метацеркарий в них накапливается до конца июля – первой половины августа, то есть в то время, когда температура воды в реках благоприятствует выходу церкарий из моллюсков. Для развития метацеркарий до инвазионной стадии необходимо не менее 16 сут, и в рыбах наибольшее число инвазионных метацеркарий бывает в осеннее время, поэтому наиболее высокая зараженность дефинитивных хозяев приходится на октябрь – ноябрь. За зимний период определенный процент метацеркарий в рыбах погибает, но часть их выживает и сохраняет инвазионную способность. В связи с этим, весной инвазионного начала для дефинитивных хозяев гораздо меньше, чем в осеннее время и последние в это время меньше заражены метагонимусами. Кроме того, зимой у многих животных наблюдается самопроизвольное отхождение гельминтов. В связи с ледовой обстановкой на реках Верхнего Приамурья контакт дефинитивных хозяев с рыбой затруднен, то это также отражается на сезонности и степени их зараженности. Именно в условиях Верхнего Приамурья пик инвазированности плотоядных метагонимозом наблюдается один раз в году – в осеннее время.

Наличие широкого круга дополнительных хозяев – рыб в определенной степени, видимо, обусловлено и не четко выраженными таксисами у церкарий метагонимусов. Озерные

формы рыб не заражены метацеркариями метагонимусов из-за отсутствия в водоемах такого типа промежуточных хозяев – моллюсков *S. cancellata*.

Холодолобивые виды рыб практически свободны от инвазии, так как они весной мигрируют в холодноводные притоки и проводят там все лето, а осенью спускаются в русла основных рек, где уже нет условий для их заражения из-за низких температур воды.

Верхнее Приамурье охватывает огромную территорию бассейна Амура, в широтном направлении превышающую 1000 км и насчитывающую до 37 тыс. рек. Общий фонд озер в Амурской области составляет 121 тыс. гектаров. Наиболее крупные из них по площади зеркала не превышает 300 гектаров и носят пойменный характер. Многочисленные озера Амурской области условно можно разделить на не заливные (озера, которые сообщаются с реками только во время больших наводнений) и заливные (озера, сообщающиеся с реками при сравнительно небольших подъемах воды). Во всех озерах местного заражения рыбы метацеркариями метагонимусов произойти не может из-за отсутствия в них промежуточных хозяев – моллюсков *S. cancellata*, обитающих в проточных водоемах. В заливные озера, которые периодически сообщаются с реками, возможен заход некоторых видов рыб из речных систем, зараженных метацеркариями метагонимусов, что представляет определенную опасность для населения прилегающей местности. Однако, если в течение двух лет эти озера заново не заливаются, то рыба перестает быть источником для заражения, так как метацеркарии теряют инвазионную способность [7].

Многие реки Амурской области имеют низкую температуру воды. По данным Амурской гидрометеостанции многолетняя средне-июльская температура воды во многих водотоках не превышает 18°C, что препятствует развитию возбудителя метагонимоза. Наиболее благоприятный термический режим для развития метагонимусов имеют реки Амур, Зeya и некоторые их притоки, протекающие по Зейско-Буреинской равнине (р. Ивановка, Завитая, Белая и др.). При обследовании рыбы в этих реках часто обнаруживали личинок метагонимусов (иногда до 100%). Несомненно, виды рыб, обитающие в этих реках, представ-

ляют опасность для дефинитивных хозяев метагонимусов. Исследования, проведенные в верховьях Селемджи, р. Норы показали, что обитающие в них виды рыб свободны от инвазии метацеркариями метагонимусов. Таким образом, угрозы быть зараженным в этих районах для дефинитивных хозяев нет и уже на основании данных о термическом режиме рек, в какой-то мере, можно судить о метагонимозной ситуации в этих районах.

Необходимо учитывать, что в крупных водных артериях, таких как реки Амур и Зея, рыба заражена в разных акваториях сравнительно равномерно, что объясняется чистотой этих водотоков, имеющих сравнительно одинаковый термический режим от истоков к устью. Только в тех участках рек, где в них впадают крупные притоки, несущие холодную воду, рыба имеет меньшую экстенсивность и интенсивность инвазии. Так, например, в районе Зейских ворот впадающие в реку Зею притоки значительно понижают температуру воды в основном русле и рыба в этой акватории имеет меньшую зараженность метацеркариями метагонимусов. Из этого можно сделать вывод, что в прилегающих районах население, домашние и дикие плотоядные животные будут иметь меньшую зараженность метагонимусами.

Характерная особенность в зараженности рыбы метацеркариями метагонимусов отмечена на малых реках Зейско-Буреинской равнины.

В летний засушливый период происходит обмеление этих рек, в некоторые годы уровень понижается более чем на половину меженной отметки. Обнажается большая часть ложа реки, по которому небольшой водный поток переливается из одного руслового углубления в другое. При таком режиме обитающие в них рыбы концентрируются в этих углублениях. При наличии в них инвазированных моллюсков – промежуточных хозяев происходит массовое заражение рыбы. Поэтому, в зависимости от наличия или отсутствия в этих углублениях инвазированных моллюсков с выходящими церкариями, наблюдается неравномерность в зараженности рыбы даже на близких друг от друга участках одних и тех же рек.

Малую опасность представляют в отношении метагонимозной инвазии некоторые промысловые виды рыб, такие как таймень,

ленок, налим, хариус – обитатели холодноводных рек. Если эти виды не представляют угрозы быть источником других заболеваний, то их можно употреблять в пищу в любом виде.

В борьбе с метагонимозом большое значение имеет детальное изучение ареала промежуточного хозяина моллюска *S. cancellata*. Это даст возможность с меньшими затратами средств вести борьбу с этой инвазией, так как метагонимусы имеют ограниченное распространение на территории Верхнего Приамурья и их ареал не распространяется шире ареала промежуточного хозяина.

При соблюдении личной профилактики необходимо помнить, что заражение человека метагонимозом происходит при употреблении в пищу сырой, свежемороженой и слабосоленой рыбы и при случайном попадании в организм инвазированных чешуй во время обработки рыбы или с водой.

Необходимо учитывать, что наибольшую опасность представляет рыба, выловленная в осеннее время в равнинных реках.

При употреблении в пищу рыбы из этих рек необходимо ее проваривать или хорошо прожаривать, а также проводить разъяснительную работу среди персонала предприятий общественного питания.

Таким образом, в борьбе с метагонимозом необходимо учитывать весь комплекс мероприятий, который может привести к выпадению какого-либо звена в жизненном цикле возбудителя этого трематодоза [2, 3, 6].

Литература

1. Макеева Л. С., Подолько Р. Н., Самсоненко И. А. Мониторинговые исследования биогельминтозов в Амурской области: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2014. № 15. С. 142–144.
2. Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки. МУК 3.2.988-00. М., 2000.
3. Эпидемиологический контроль за паразитарными болезнями. МУ 3.2.1756-03. – М., 2003.
4. Подолько Р. Н., Чертов А. Д. Зараженность первого и дополнительного хозяев *Metagonimus yokogawai* // Матер. докл. междунар. науч.-практ. конф. Благовещенск, 2012. С. 115–117.

5. Подолько Р. Н., Самсоненко И. А. Изучение *Metagonimus yokogawai* в Амурской области // Естественные и технические науки. М., 2012. – №3 (59). С. 143–144.
6. «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации» (с изменениями на 29 декабря 2015 года). СанПиН 3.2.3215-14.
7. Соловьева И. А., Чертов А. Д., Подолько Р. Н. Ареал обитания промежуточных хозяев *Clonorchis sinensis* и *Metagonimus yokogawai* на территории Амурской области // Вестник Красноярского Государственного Аграрного Университета. Красноярск, 2015. № 12. С. 162–165.

References

1. Makeeva L. S., Podolko R. N., Samsonenko I. A. Monitoring of biohelminthoses in the Amur Region: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. М., 2014; 142–144. (In Russ.)
2. Methods of sanitary and parasitological examination of fish, mollusks, shellfish, amphibians, reptiles and processed products. MUK 3.2.988-00. М., 2000. (In Russ.)
3. Epidemiological surveillance of parasitic deceases. MU 3.2.1756-03. М., 2003. (In Russ.)
4. Podolko R. N., Chertov A. D. Infection rate of first and accessory hosts of *Metagonimus yokogawai*. Report materials from the International Research and Training Conference. Blagoveshchensk, 2012; 115–117. (In Russ.)
5. Podolko R. N., Samsonenko I. A. Study of *Metagonimus yokogawai* in the Amur Region. *Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki = Natural and engineering sciences*. М., 2012; 3(59): 143–144. (In Russ.)
6. "Parasitic decease prevention in the Russian Federation" (as amended on 29 December 2015). Health and hygiene rules and standards (SanPiN) 3.2.3215-14.
7. Solovieva I. A., Chertov A. D., Podolko R. N. Habitat of *Clonorchissinensis* and *Metagonimus yokogawai* intermediate hosts in the Amur Region. *Vestnik Krasnoyarskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta = Journal of the Krasnoyarsk State Agrarian University*. Krasnoyarsk. 2015; 12: 162–165. (In Russ.)

Прогноз эпизоотической ситуации по основным гельминтозам сельскохозяйственных животных в Российской Федерации на 2019 год

Евгения Владимировна Пузанова

Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: puzanova@vniigis.ru

Поступила в редакцию: 12.03.2019; принята в печать: 02.04.2019

Аннотация

Цель исследований: дать прогноз эпизоотической ситуации по основным гельминтозам сельскохозяйственных животных в Российской Федерации на 2019 год.

Ежегодные профилактические дегельминтизации в какой-то мере снижают инвазию, но полного оздоровления поголовья от гельминтов не достигается. Одним из средств комплексного влияния на эффективность борьбы с гельминтозами является составление ежегодных прогнозов с учетом влияния факторов внешней среды. Мониторинг и прогнозирование на конкретной местности даёт возможность оценить риски инвазирования конкретного поголовья с учетом численности восприимчивых животных. Прогноз на территории всей Российской Федерации носит обобщающий характер, так как биология гельминтов разных видов имеет существенные различия в зависимости от ареала распространения. На разной территории Российской Федерации прогнозы имеют свои особенности в связи с разными климатическими условиями, численностью и видовым составом промежуточных хозяев (для биогельминтов) и условий содержания животных в конкретной зоне.

Ключевые слова: мониторинг, прогноз, эпизоотическая ситуация, гельминтозы.

Для цитирования: Пузанова Е. В. Прогноз эпизоотической ситуации по основным гельминтозам сельскохозяйственных животных в Российской Федерации на 2019 год // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 28–35. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-28-35.

© Пузанова Е. В.

Forecast of Epizootic Situation in Main Helminthosis of Farm Livestock in the Russian Federation for 2019

Evgenia V. Puzanova

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: puzanova@vniigis.ru

Received on: 12.03.2019; accepted for printing on: 02.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to forecast the epizootic situation in main helminthosis of farm livestock in the Russian Federation for 2019.

Annual preventive dehelminthizations reduce the infection to some extent but full recovery of the livestock from helminths is not achieved. A means of integrated influence on the effectiveness of helminthosis control is annual forecasts made subject to the impact of environmental factors. Monitoring and forecasting as localized as possible allow for assessing infection risks of the specific livestock subject to the number of susceptible animals. A forecast throughout the Russian Federation is synoptic as biology of different types of helminths varies significantly depending on the habitat. Forecasts have their own aspects in different areas of the Russian Federation due to different weather conditions, the number and species composition of intermediate hosts (for biohelminths) and animal living conditions in a specific area.

Keywords: monitoring, forecast, epizootic situation, helminthosis.

For citation: Puzanova E. V. Forecast of epizootic situation in main helminthosis of farm livestock in the Russian Federation for 2019. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 28–35.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-28-35.

При анализе данных прошлых лет, полученных в ходе работы лаборатории, и прогнозирования возможных масштабов распространения гельминтозных инвазий на конкретной территории, мы учитывали возможность возникновения новых очагов в связи с развитием частного сектора в сельском хозяйстве Российской Федерации, изменяющихся условий под действием антропогенного фактора.

Потенциально опасны очаги возникновения гельминтозных инвазий на территориях, где численность и плотность условных единиц сельскохозяйственных животных в субъектах Российской Федерации на км² общей площади выше других. Для возникновения зоонозов потенциально опасной становится территория, где отношение общей численности условного поголовья сельскохозяйственных животных к численности населения на территории Российской Федерации высоко.

По средствам наложения карт распределения поголовья сельскохозяйственных животных на территории Российской Федерации и карт среднего многолетнего стока рек, определяли зоны пересечения ежегодного затопления территорий и максимальной численности животных, восприимчивых к трематодозам. Безопасность региона в биологическом смысле зависит, в том числе, и от численности условно взятых единиц сельскохозяйственных животных.

В таких областях, где средний многолетний годовой сток рек составляет диапазон 1 мм–

50 куб. км в год, мы стационарно наблюдаем вспышки трематодозов.

Проведенный анализ официальных данных Росстата на 1.01.2016 г. по численности популяции основных сельскохозяйственных животных на территории Российской Федерации позволяет сделать некоторые выводы относительно ее распределения.

Наибольшее поголовье крупного рогатого скота сосредоточено в четырех субъектах Российской Федерации: Алтайском крае, Республике Башкортостан, Дагестане, Татарстане. Наибольшая плотность приходится на Республику Ингушетия – от 31 до 65 голов крупного рогатого скота на км². Следует отметить, что 35 субъектов Российской Федерации имеют плотность поголовья в пределах 2 голов крупного рогатого скота на км² [4].

Наибольшее поголовье мелкого рогатого скота сосредоточено на территории Дагестана, где вместе с Карачаево-Черкесской Республикой наблюдается его самая высокая плотность – до 103 голов на км². Самая высокая их плотность распределена в Закавказских республиках – Дагестане, Ингушетии, Кабардино-Балкарии, Карачаево-Черкесии, Северной Осетии, Республике Чечня.

Наибольшая численность свиней и самая их высокая плотность приходится на Белгородскую область.

Наибольшее число лошадей сосредоточено в Республиках Алтай, Башкортостан, Саха (Якутия). Самая высокая плотность лошадей – в Республиках Алтай и Карачаево-Черкесия [4, 5].

Для крупного и мелкого рогатого скота в большей массе характерно заражение такими биогельминтами как фасциолез, дикроцелиоз, парамфистоматоз, мониезиоз, мюллерииоз и т. д.

На их инвазивность влияет непосредственно численность промежуточных хозяев их возбудителей (моллюсков, муравьев, орibatидных клещей), зависящая от погодных условий и антропогенных факторов (вырубка лесов, осушение водоемов, создание заводов, мелиорация территорий).

В условиях современного массового ограниченного выпаса большая часть заражена как био-, так и геогельминтами, чьи инвазионные стадии быстрее контактируют с их потенциальными хозяевами в условиях фермы. В подобных условиях на первый план выходит гельминтологическая оценка выгульных площадок, корма, а в местности, где сохранен выпас, оценка пастбищ.

Среди паразитарных болезней крупного рогатого скота фасциолез является одним из основных гельминтозов, наносящих ощутимый ущерб скотоводству ежегодно. По данным итогов Всероссийской сельскохозяйственной переписи 2016 г., поголовье крупного рогатого скота на 1 июля 2016 г. составило 19 318,6 тыс. голов [5]. Из них молочного и мясного скота – 19 310,3 тыс. голов. На взрослое поголовье приходится 9060,3 тыс. голов, из них коровы – 7983,7 тыс. голов, молодняк (кроме телят до 1 года) – 5329,7 тыс. голов, телята до 1 года – 4920,3 тыс. голов. Из них 5577 голов крупного рогатого скота в 2016 г. на территории Российской Федерации было заражено фасциолами, что составило от общего числа молочного и мясного скота 28,9%. В связи с тем, что фасциолы живут до 8 и более лет, то степень поражения животных с возрастом увеличивается. Целесообразно отдельно обследовать животных разных возрастных групп: телят в возрасте одного года, впервые побывавших в прошлом сезоне на пастбище, и животных старшего возраста.

На территории Российской Федерации фасциолез распространен повсеместно, что обусловлено широким расселением промежуточного хозяина – моллюска *Lymnaea truncatula* [3].

Обладая возможностью постоянного мониторинга за эпизоотической ситуацией по

фасциолезу в биотопах Московской области, мы отработывали в последние годы способы краткосрочного прогнозирования с использованием формулы биотического потенциала *Fasciola hepatica*, а также коэффициента краткосрочного прогнозирования фасциолеза (КПФ), а в дальнейшем планируем продолжить использование вышеперечисленных способов в сравнении с системой «Индекс Влажности». Показатель влажности может быть использован для прогнозирования фасциолеза крупного рогатого скота. Однако, в некоторых федеральных округах следует учитывать ирригацию, особенно на территории Нижнего и Среднего Поволжья, Заволжья, Северного Кавказа и Дальнего Востока.

Для разработки прогноза фасциолезной инвазии, учитывая неравномерность распределения осадков на территории Российской Федерации, до настоящего времени нами используются следующие метеорологические данные: сумма осадков и среднемесячные температуры воздуха, относительная влажность воздуха, а также многолетние данные по этим показателям и сумма положительных температур воздуха за период с температурой выше 10°C.

Коэффициент прогнозирования фасциолеза (КПФ) определяли по формуле:

$$\text{КПФ} = ((a + a1)m) \div ((t + t1)n.10),$$

где a – избыток осадков над нормой за июнь текущего года в мм; $a1$ – то же за июль; m – число месяцев критического периода (июнь–июль), в которых осадки превысили норму больше чем на 10 мм; t – избыток среднемесячной температуры воздуха над нормой за июнь текущего года; $t1$ – то же за июль; n – число месяцев критического периода текущего года, в которых температура превысила норму.

В годы, когда среднемесячная температура воздуха в мае превышает норму на два и более градуса, осадки и температуру учитывают не за июнь–июль, а за май–июнь.

Если КПФ не превышал 2, то отмечали обычный уровень инвазии, если он выше 2, как в 2012–2013 гг., регистрировали рост инвазии и вспышки острого фасциолеза (табл.).

Рост фасциолезной инвазии отмечают и в те годы, когда среднемесячная относительная влажность воздуха в течение 6–7 мес. пастбищного периода превышает норму.

Таблица

Число голов крупного рогатого скота, зараженного фасциолами, по годам в Российской Федерации
(по форме 4-Вет)

Федеральный округ	Заражено фасциолами (гол.) по годам				
	2012	2013	2014	2015	2016
Центральный	4285	4605	3354	2257	2055
Северо-Западный	975	571	335	558	435
Южный	80	21	91	–	119
Северо-Кавказский	1122	1465	740	491	576
Приволжский	2483	1908	822	1857	2204
Уральский	5	–	–	–	–
Сибирский	407	636	499	248	93
Дальневосточный	246	198	82	91	95
Всего голов в РФ	9603	9404	5923	5502	5577

Для прогноза сроков начала возможного заражения животных фасциолами необходимо вести учет суммы положительных температур воздуха за период выше 10°C. В настоящее время проводятся ежегодные комплексные стационарные исследования эпизоотического процесса при фасциозе в Дмитровском и Мытищинском районах Московской области. Отслеживаются популяции моллюсков и влияние на них погодных факторов внешней среды. Для развития мирацидий в яйцах и выхода церкарий фасциол из моллюсков необходима сумма 1000–1200 °C. Вследствие роста численности моллюсков и их зараженности личинками повышается биотический потенциал фасциол.

В годы с тенденцией к увеличению площадей с уменьшающимся уровнем воды число гибнущих моллюсков растет за счет воздействия отрицательных температур почвы в зимний период, то есть промерзания грунта. В период с мая по октябрь, когда температура воздуха и почвы превышает критический уровень, решающим фактором становится «фактор свободной влаги» – влажной поверхности. Длительность влажного состояния почвы зависит в основном от частоты и количества осадков, а также от скорости испарения влаги. Необходимо учитывать, что точки, где проводятся измерения осадков, не должны быть удалены более, чем на 1 км, так как при увеличении расстояния отмечают ошибку в количестве выпавших осадков до 50%. Помимо этого, следует учитывать минерализацию воды в биотопах. Так, при рН воды в интервале 6,2–7,1 при общей минерализации на уровне

не 169–590 мг/л малые прудовики свободны от личинок возбудителя фасциоза, а при уровне 83,2–208,4 мг/л – заражены [3].

В 2012–2016 гг. в Российской Федерации выявлена тенденция снижения общего числа выявленных голов крупного рогатого, зараженных фасциолами, в при сохранившемся высоком числе подвергнутых исследованиям животных. Стационарно неблагополучным за последние 7 лет оставался Центральный федеральный округ.

Отмечен резкий увеличением заболевших фасциолами животных в 2017 г. и Дальневосточный федеральный округ, а именно Сахалинская область: 271 гол. заболевших из 321 гол., приходящихся на весь федеральный округ. Оставшиеся 50 гол. – Приморский край. Схожая тенденция прослеживается и в Северо-Западном Федеральном округе: 215 зараженных фасциолами голов, из них на Вологодскую область приходится 181 гол., Новгородскую – 23, Республику Карелия – 11 гол. В Сибирском федеральном округе за 2017 г. число заболевших животных составило 111 голов (Красноярский край), но в 2016 г. случаев фасциоза у крупного рогатого скота в нем зарегистрировано не было.

Субклиническое течение за последние 2012–2016 гг. и резкое увеличение числа заболевших голов крупного рогатого скота фасциозом за 2017 год объясняется дождливыми летними сезонами 2016–2017 гг., благоприятными для размножения и расселения моллюсков, их интенсивного заражения адолескариями при быстром созревании мирацидий (рис.).

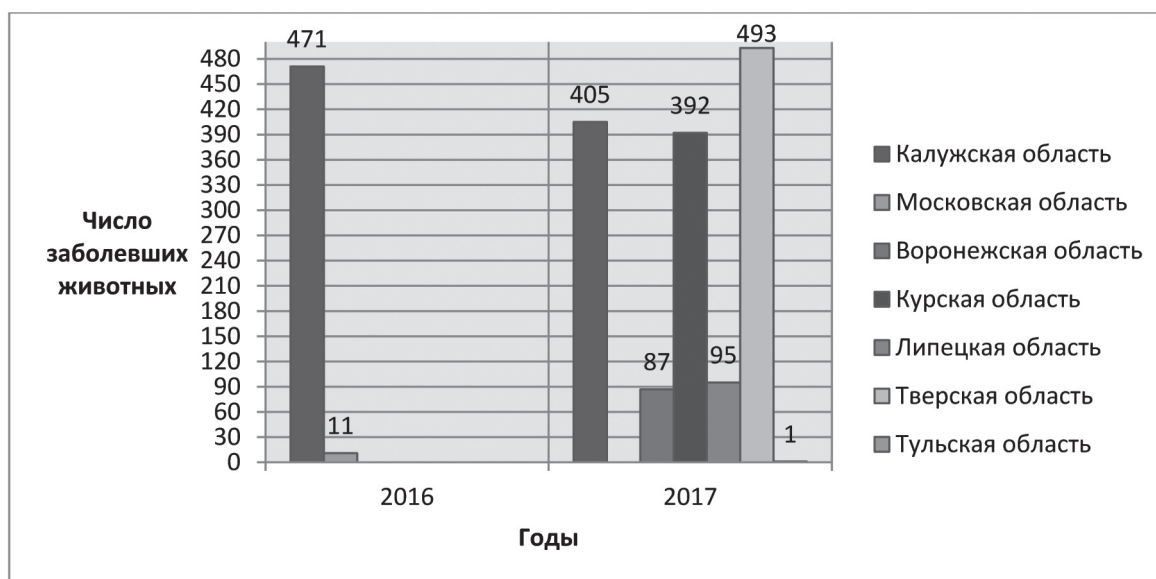


Рис. Число заболевших фасциозом голов крупного рогатого скота в Центральном федеральном округе (по областям) в 2016–2017 гг.

В Европейской части страны за зимний период 2018–2019 гг. в Ленинградской, Новгородской, Смоленской, Тверской, Ярославской, Ивановской, Костромской, Вологодской, Кировской и Нижегородской областях местами, где под высоким снежным покровом (40–45 см и более) промерзание почвы было небольшим (2–10 см), а местами вода оставалась талой, благодаря чему значительная часть моллюсков, инвазированных личинками фасциол, благополучно перезимовала. Этому способствовали высокий уровень воды в водоемах, низкая испаряемость в летний период 2018 г., малые периоды с низкими и отрицательными температурами, не способствующие промерзанию грунта.

Прогноз фасциозной инвазии следует давать с позиции признания, что влажность не является ограничением и на основе двух систем: с определением скорости развития паразита в моллюске с момента заражения до выхода церкариев и скорости развития и вероятности выживания яиц. Массовый выход из яиц мирацидиев происходит с конца мая и до начала июня при температурах Центрального Федерального округа. Поэтому, засушливый период в это время может заметно повлиять на численность зараженных моллюсков. Как и ранее фактором, стимулирующим массовый выход церкариев из перезимовавших моллюсков, будет продолжительность солнечного сияния в мае текущего 2019 г., учитывая пря-

мую корреляцию данного показателя со средней температурой воздуха.

Температура июля 2018 г. в Московской области находилась примерно на одном уровне. Так, если средняя температура в начале июля составляла 20°C (днем 22°C, ночью 17°C), то средняя температура в конце июля в Московской области была равна 21°C (днем 23°C, ночью 18°C). Средняя влажность в июле составила 72%. При этом влажность в начале месяца была равна 70%, в конце месяца – 73%. При относительной влажности воздуха 67–70% находящиеся на суше прудовики, промежуточные хозяева фасциол, экстинвируются, а при влажности ниже 45% – погибают [3]. Самый теплый день июля 2018 г. был 28 июля с температурой днем 30°C и вечером 20°C. Самым холодным днем июля стало 4 июля с дневной температурой 17°C, вечерней 14°C.

В связи с этими погодными условиями лета 2018 г. не ожидается массового заражения животных в июне–июле 2019 г. церкариями прошлого года заражения.

В первой декаде октября 2018 г. на территории Центральных областей температура в дневное время суток колебалась в диапазоне от 7 до 9°C, в ночные часы от 2 до -1°C. Критическая температура в 10°C в течение осенне-зимнего периода делает развитие паразита невозможным, несмотря на благоприятный уровень влажности в данный период, поддерживаемый

обильными осадками. В целом, осень 2018 г. характеризовалась таким же температурным режимом как в прошлом сезоне 2017 г.

Климатические факторы играют значительную роль в прогнозировании вспышек не только фасциолеза, но и других гельминтозов. На территории Северо-Западного, Центрального и западной половины Приволжского федеральных округов в большинстве дней истекшей декады февраля наблюдали погоду значительно теплее обычной. Среднесуточная температура воздуха была в основном на 3–8°C выше нормы; 4–6 февраля в ряде районов Центрального федерального округа на 9–11°C выше нормы. В большинстве районов Центрального, на западе Северо-Западного и юго-западе Приволжского федеральных округов отмечали слабые оттепели (днём до 2–3°C). В восточной половине европейской территории в ночные часы температура воздуха понижалась до -30–20°C; в западной половине морозы были незначительными (-10–3°C). В большинстве районов за декаду выпало 15–20 мм осадков. На юго-западе Центрального и крайнем юге Приволжского федеральных округов осадков было мало (3–10 мм).

Такое начало 2019 г., умеренные отрицательные температуры осени 2018 г. (факторы, обусловленные ими) будут способствовать передаче как фасциолезной, парамфистоматозной инвазиям, так и другим трематодозам, и их возникновение в обычные сроки в 2019 г.

В низменной части Северо-Западного, Северо-Кавказского федеральных округов и зонах орошения на данных территориях прогнозируется стабильное неблагоприятное по фасциолезу у диких животных (кабаны, лоси, олени), связанное с достаточным снежным покровом и запасом влаги зимнего периода 2018–2019 г. [3].

Весь декабрь 2018 г. на европейской территории России, за исключением Русского Севера, температура воздуха была близка к норме. И только на севере в Мурманской и Архангельской областях, республиках Коми и Карелия среднемесячная температура воздуха превысила норму на 2–6°C и более.

Совсем другая картина сложилась в Сибири. Холоду в первую и третью декады противостояло аномальное тепло во вторую. В холодный период аномалии среднедекадной температуры достигали -10–12°C; в теплый

период они были такими же, но с положительным знаком. Причем большое тепло и столь же сильный холод порой быстро сменяли друг друга. Морозы достигали -40°C и ниже.

Еще холоднее было в Якутии – ниже -50°C, хотя в среднем за месяц температура воздуха в Республике Саха оказалась даже несколько выше обычного, что дает возможность ожидать увеличение распространения парамфистоматоза на данной территории.

На остальной территории Дальневосточного федерального округа, за исключением крайнего северо-востока, среднемесячная температура воздуха выше нормы, что гарантирует стойкую инвазию по стронгилятозам желудочно-кишечного тракта и легких у восприимчивого поголовья.

На европейской территории России в декабре 2018 г. атмосферных осадков меньше нормы досталось северным территориям и части Поволжья. Далее к югу – Нижняя Волга, Крым, Черноморское побережье Кавказа, норма местами превышена в 1,5–2 раза и более. В связи с этим, в дельте Волги сохраняется высокий риск заражения дефинитивных хозяев описторхозом. Метацеркарии *Opisthorchis felineus* стабильно обнаруживают у таких видов рыб как лещ, вобла, красноперка. Каспийский тюлень (нерпа), эндемик Каспийского моря, осенью заходящий в устья Волги и Урала, на 80% заражен маритами *O. felineus*. Очаги инвазии описторхоза в РФ ежегодно приурочены к бассейнам рек Волга, Урал, Северная Двина, Обь, Иртыш, Дон, Днепр, что связано с благоприятными условиями в зонах подтопления для развития промежуточных хозяев – пресноводных моллюсков битиний рода *Codiella*, и средой обитания рыб семейства карповых.

В области Среднего Поволжья в данных условиях следует ожидать инвазии молодняка овец и лошадей аноплацефалатами во все сезоны 2019 г. со значительным повышением в летне-осенний период и снижением в зимний. Снижение инвазии можно будет ожидать у лошадей по достижении ими двухлетнего возраста, у овец – ранее. Ситуация по заболеваемости мелкого рогатого скота аноплацефалатами будет по-прежнему ухудшаться по всем животноводческим регионам. В зависимости от времени начала выпаса появление в фекалиях зрелых члеников мониезий и их яиц может быть в мае на юге страны, в июне – в

средней полосе. Биомасса орибатид тесно коррелирует с их численностью и достигает в южных тундрах, степях и полупустынях 1–2 г/м², а в лесах – 4–6 г/м². Численность панцирных клещей непосредственно зависит от увлажненности местности, количества поступающего в почву растительного опада и скорости его разложения. От данных величин, основы среды обитания орибатид, зависит численность клещей-переносчиков мониезий, т. о. орибатид больше всего во влажных лесах с мощной подстилкой. С увеличением высоты над уровнем моря, численность и разнообразие клещей уменьшается; клещи концентрируются в поверхностных слоях почвы. Как в Европейской части Российской Федерации, так и в Сибири, и на Дальнем Востоке экстенсивность инвазии мониезиями крупного рогатого скота (Амурская область), лошадей (Центральная Якутия) и овец (Приморский край) остается на высоком уровне.

В конце зимы 2018–2019 гг. сильные снегопады прошли по югу Центрального федерального округа. В Калужской, Тульской, Рязанской области высота свежеснежавшего снега достигала полуметра, создавая благоприятные условия для развития в будущем диктиокаулюсов после дремлющего состояния с наступлением богатого пастбищного периода.

На Дальнем Востоке (Приморский край) изобилие осадков на юге – Амурская область и юг Хабаровского края, сохраняет тенденцию к увеличению заболеваемости скота эритремадозом и ориентобильхарциозом, связанную с благоприятными условиями (период паводков 2019 г.) для увеличения популяции промежуточных хозяев – моллюсков *Bradybaena similis* для *Eurythrema pancreaticum* и ушковиных прудовиков *Lymnaea auricularis* для *Orientobilhazia turkestanica* и *Orientobilhazia bomfordi*. Дефицит осадков наблюдали на севере – востоке Якутии, Магаданской области и Чукотском автономном округе.

Умеренно снежная и влажная погода в марте–апреле 2019 г. будет способствовать не только передаче инвазии при фасциолезе, но и при парамфистоматозе и других трематодозах. При этом до конца июля 2019 г. инвазия моллюсков церкариями парамфистомид обусловлена прошлогодним заражением, а с конца июля начнут появляться молодые редии за счет летнего заражения моллюсков.

При выпадении обильных осадков в летний период 2019 г., а также в сельскохозяйственных регионах Сибирского федерального округа, особенно в республике Алтай, возможно проявление у диких и домашних жвачных, лошадей диктиокаулеза, мюллерииоза и протосторонгилезов. Очаги мюллерииоза остаются по-прежнему, по нашим данным, и в Центральном федеральном округе (Смоленская область) в большом количестве за счет частых перепадов высот рельефа местности, с образованием биотопов промежуточных хозяев. Так, зараженность овец достигает 65%, а коз 100%. К настоящему времени установлено, что в жизненном цикле легочной нематоды *Muellerius capillaris* участвуют 189 видов моллюсков, входящих в 22 семейства, основное из которых семейство Helicidae [2]. Объектом в плане оценки и прогноза эпизоотической ситуации мелкого рогатого скота всей Европейской части Российской Федерации становится вид моллюска *Bradybaena fruticum*, преобладающим в биотопах. Данный факт говорит о недооцененном потенциале распространения инвазии мюллерий.

По отчетам о заразных болезнях животных за 2017 г. по стронгилятозам лошадей было выявлено на территории Российской Федерации заболевших 920 гол. в сравнении с 2016 г. – 191 гол. Если большее число случаев в 2016 г. приходилось на Северо-Западный федеральный округ, то в 2017 г., несмотря на стойкое неблагополучие все того же Северо-Западного федерального округа (252 гол.), первенство пришлось на Приволжский федеральный округ – 327 гол. лошадей (251 гол. из них – Республика Татарстан).

Это требует внимания и учета в 2019 г. на данной территории, а также на территории Иркутской области Сибирского федерального округа и Сахалинской области Дальневосточного федерального округа. В конце истекшей декады февраля 2019 г. в северо-восточных районах Алтайского края и в ряде районов Томской области высота снежного покрова составила более 50 см, что непосредственно будет способствовать увеличению численности популяций стронгилят [1]. Контаминация ими пастбищ создает потенциальную угрозу вспышек стронгилятозов в этих областях и в 2019 г.

В первую декаду февраля в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах также удерживалась теплая погода. Днём температу-

ра воздуха повышалась в основном до 6–8°C (в отдельные дни в южных районах до 12–18°C), ночью было -3–2°C. Высота снежного покрова в конце декады составила от 10 до 50 см, глубина промерзания почвы – преимущественно 10–20 см. Зараженность собак на Северном Кавказе и нижнем Поволжье эхинококками и тениями при данных погодных условиях по-прежнему остается высокой.

По форме Вет-1 за 2017 г. число заболевших собак по РФ нематодозами возросло вдвое с 2058 случаев за 2016 г. до 4119 за 2017 г. Большая часть больных нематодозами собак пришла на Москву и составила 2273 случаев. Число собак, инвазированных цестодами, возросло в 2,5 раза с уровня 462 случаев за 2016 г. до 1014 случаев в 2017 г., большая часть из которых приходилась по-прежнему на Центральный Федеральный округ: Калужская область – 238 собак, Москва – 214 собак.

В Ориенбургской области Приволжского федерального округа стабильно регистрируют трематодозы у собак: 21 случай за 2017 г. в сравнении с 2016 г. – 12 случаев.

Ситуация по эхинококкозу жвачных преимущественно остается угрожаемой также в Ориенбургской, Астраханской, Саратовской и ряде других областей, в Башкортостане, а также в целом по региону Поволжья и на Северном Кавказе.

В различных климатических зонах России следует ожидать ухудшения эпизоотической ситуации по эхинококкозу, тениозам, ценурозу и усиления инвазии паразитарными зоонозами у жвачных.

Многолетний биомониторинг дает возможность отследить факторы, влияющие и определяющие стабильность системы конкретного гельминтоза, уточнить ход и причины динамики эпизоотологического процесса зоонозов на территории Российской Федерации.

Анализ эпизоотической ситуации по пастбищным гельминтозам показывает, что

для активной борьбы с ними необходимо продолжать разработку научных основ мониторинга и прогнозирования эпизоотической ситуации особо опасных паразитарных болезней животных на территории РФ, совершенствовать профилактические меры борьбы, при необходимости вносить изменения в календарные планы дегельминтизации в связи с постоянно меняющимся климатическим фактором.

Литература

1. Величкин П. А. Гельминтозы лошадей. М.: Россельхозиздат, 1967. С. 40–44.
2. Криволицкий Д. А. Панцирные клещи. М.: Наука, 1995. С. 114–117.
3. Шумакович Е. Е. Гельминтологическая оценка пастбищ. М.: Колос, 1973. С. 31–33.
4. Гуленкин В. М., Коррентной Ф. И., Баташова Д. С., Караулов А. К. Атлас популяции основных видов сельскохозяйственных животных в Российской Федерации. Владимир: Россельхознадзор, 2016. 25 с.
5. Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Интернет сайт <http://www.gks.ru/>

References

1. Velichkin P. A. Horse helminthosis. M.: Rosselkhozizdat, 1967; 40–44. (In Russ.)
2. Krivolutskiy D. A. Oribatid Mites. M.: Science, 1995; 114–117. (In Russ.)
3. Shumakovich E. E. Helminthologic pasture evaluation. M.: Kolos, 1973; 31–33. (In Russ.)
4. Gulenkin V. M., Korrennoy F. I., Batashova D. S., Karaulov A. K. Atlas of population of main farm livestock species in the Russian Federation. Vladimir: Rosselkhoz nadzor (the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance), 2016; 25. (In Russ.)
5. The Federal State Statistics Service (Rosstat), website: <http://www.gks.ru/>

УДК 619:616.995.122.21

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-36-43

Распространение и комплексная диагностика описторхоза у непромысловых карповых рыб в Центральной России

Самат Карабаевич Шибитов

Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: samshib@ya.ru

Поступила в редакцию: 26.03.2019; принята в печать: 02.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучить распространение описторхоза у непромысловых рыб в реках и озерах Тверской, Московской, Калужской и Ярославской областей. Отработать комплексный подход при диагностике описторхоза, применяя морфологические, молекулярно-генетические методы и метод биологической пробы.

Материалы и методы. Работу выполняли в 2014–2018 гг. Всего было исследовано 90 экз. непромысловых рыб, добытой любительским методом вылова, в трех реках и трех озерах центральной России. Метацицеркарий выделяли при помощи переваривания мышц рыбы в искусственном желудочном соке в лаборатории санитарной паразитологии ВНИИП. Для дифференциальной диагностики метацицеркарий трематод в работе применяли комплексный подход, используя методы морфологического определения при помощи светового микроскопа и специальной литературы, биологической пробы в условиях вивария на золотистых хомяках и при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной биологии ВНИИП, для чего использовали ранее опубликованные видоспецифичные праймеры и стандартные коммерческие наборы для выделения и амплификации ДНК; детекцию реакции проводили в 1,5%-ном агарозном геле.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенных исследований, плотва из реки Десна (Московская область), реки Нара (Калужская область), плотва и густера из реки Волга (Тверская область) заражены метацицеркариями *Opisthorchis felineus*, что было подтверждено ПЦР. Плотва, густера и линь из Истринского водохранилища, озера Белого и озера Неро были свободны от метацицеркарий *O. felineus*. Биологическая проба на сирийских хомяках была положительной при скормливании метацицеркарий из мышц плотвы, выловленной в реке Десна Московской области. В остальных случаях биологические пробы были отрицательными, несмотря на положительную ПЦР в плотве из реки Нара и плотве и густере из реки Волга. Таким образом, в настоящее время в Центральной России имеются очаги описторхоза *O. felineus* на малых реках (Десна, Нара) и на реке Волге в районе Тверской области. Интенсивность инвазии у плотвы в малых реках с возрастом уменьшается и протекает в виде моноинвазии, тогда как в реке Волге плотва и густера заражены метацицеркариями нескольких видов трематод, а наличие метацицеркарий *O. felineus* в данных видах можно подтверждать при помощи ПЦР, так как биологическая проба при низких концентрациях метацицеркарий описторхид мало информативна. В озере Белом на востоке Москвы плотва и линь были свободны от всех метацицеркарий трематод, тогда как в Истринском водохранилище Московской области у плотвы и густеры выявляли незначительное число непатогенных для человека и плотоядных метацицеркарий трематод. В озере Неро Ярославской области встречались единичные метацицеркарии непатогенных трематод.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchis felineus*, ПЦР, диагностика, морфология, метацицеркарии, непромысловая рыба.

Для цитирования: Шибитов С. К. Распространение и комплексная диагностика описторхоза у непромысловых карповых рыб в Центральной России // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 36–43.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-36-43.

© Шибитов С. К.

Distribution and Comprehensive Diagnosis of Opisthorchosis in Non-commercial Carp Fish in Central Russia

Samat K. Shibitov

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: samshib@ya.ru

Received on 26.03.2019; accepted for printing on: 02.04.2019

Abstract

The purpose of the research is studying the expansion of opisthorchosis in non-commercial fish in the Tver, Moscow, Kaluga and Yaroslavl Region rivers and lakes. Developing a comprehensive approach in the diagnostics of opisthorchosis applying morphological, molecular and genetic methods and the bioassay method.

Materials and methods. The work was done in 2014–2018. 90 specimens of non-commercial fish were studied which were caught by recreational fishing in three rivers and three lakes of the central part of Russia. A metacercaria was divided using fish muscles digested in a simulated gastric fluid in the VNIIP laboratory of sanitary parasitology. For a differentiated diagnostics of the metacercarias of trematodes, a comprehensive approach was applied in the work using the methods of morphology determination by a light microscope and professional literature, a method of bioassay on golden hamster in a vivarium, and by a polymerase chain reaction (PCR) in the VNIIP laboratory of molecular biology. For this purpose, species-specific primers and standard commercial sets published earlier were used to divide and amplify a DNA. The reaction was detected in a 1.5% agarose gel.

Results and discussion. According to the results of the completed studies, the roach from the Desna River (the Moscow Region), the Nara River (the Kaluga Region), and the roach and the silver bream from the Volga River (the Tver Region) were infected with metacercarias *Opisthorchis felineus*, which was evidenced by the PCR. The roach, white beam and tench from the Istra Reservoir, Lake Beloye and Lake Nero were free from metacercarias *O. felineus*. A bioassay test on Syrian hamsters was positive when metacercarias from muscles of the roach caught in the Desna of the Moscow Region were fed off. In other cases, the bioassay tests were negative irrespective of the PCR positive in the roach from the Nara and the roach and silver bream from the Volga. Thus, the central part of Russia currently has pestholes of opisthorchosis *O. felineus* in the small rivers (the Desna, the Nara) and in the Volga in and around the Tver Region. The infection intensity in the roach in the small rivers decreases with age and proceeds as a mono infection, whereas the roach and the silver beam in the Volga were infected with metacercarias of several types of trematodes, and metacercarias *O. felineus* in such types can be confirmed by the PCR as a bioassay at low concentrations of metacercarias of opisthorchid flukes provides little information. The roach and the tench in Lake Beloye on the east of Moscow were free from all metacercarias of trematodes, whereas some few metacercarias of trematodes that are nonpathogenic for a human being and carnivore were detected in the roach and the silver beam in the Istra Reservoir of the Moscow Region. Very few metacercarias of nonpathogenic trematodes were found in Lake Nero of the Yaroslavl Region.

Keywords: opisthorchosis, *Opisthorchis felineus*, PCR, diagnostics, morphology, metacercarias, non-commercial fish.

For citation: Shibitov S. K. Distribution and comprehensive diagnosis of opisthorchosis in non-commercial carp fish in Central Russia. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 36–43.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-36-43.

Введение

Возбудитель описторхоза – *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884), паразитирующий в желчных ходах печени человека и многих животных, чрезвычайно патогенен и наносит здравоохранению страны серьезный ущерб [8].

По всему миру данным зоонозом заражены 45 млн. человек. Описторхозы распространены в развивающихся странах; они тесно связаны с бедностью, загрязнением окружающей среды, ростом численности населения, а также культурными пищевыми привычками и традициями. Тем не менее, люди, живущие в

промышленно развитых странах, также заражаются описторхозом в связи с увеличением потребления сырой рыбы. Около одной трети инвазированных людей являются бессимптомными. Помимо того, описторхозы были классифицированы как I класс канцерогенов, так как они являются причиной холангиокарциномы у хронически инвазированных людей [15].

Метацеркарии описторхид локализуются в поверхностных мышцах и межреберных мышцах плотвы, ельца, леща, язя, линя, воблы, густеры, чебака, чехони, красноперки, голяна и других рыб семейства карповых, обитающих в пресноводных водоемах. В Центральной России в реках и озерах наиболее распространены плотва, густера и линь [5].

В мышцах рыб встречаются как патогенные, так и непатогенные для человека и животных метацеркарии трематод. Последних в половозрелой стадии обнаруживают в кишечнике рыбоядных птиц (чайки, цапли) и хищных рыб (щука). Для патогенных метацеркарий трематод сем. *Opisthorchidae* при осмотре под микроскопом характерно наличие двух круглых одинакового размера присосок, которые окрашены светлее тела личинки и черного экскреторного пузыря овальной или грушевидной формы, занимающего 1/3–1/4 тела личинки. Для живых личинок характерно активное движение в цисте. Из непатогенных для человека и животных метацеркарий трематод близкое строение к описторхидам имеют личинки *Bucephalus polymorphus* Baer, 1857 и *Rhipidocotyle illense* (Zigler, 1883) Дук, 1954, для которых характерно наличие одной крупной ротовой присоски чашеобразной формы с пальцеобразными выступами, экскреторного пузыря зигзагообразной формы, занимающего 2/3 тела личинки и слабой подвижности живых личинок в цисте [10].

Генетические особенности *O. felineus* на территории Евразийского пространства методом ПЦР в настоящее время хорошо изучены и подробно описаны [11]. В Италии описана методика для ПЦР фрагмента цитохром с-оксидазы I в митохондриальной ДНК метацеркарий *O. felineus*, выделенных из рыбного филе [12].

Описторхоз является эндемичным заболеванием, а вид возбудителя зависит от региона, например, для Западной Сибири (*O. felineus*) [5, 8, 9], Амурской области, Северного Китая

(*Clonorchis sinensis* Looss, 1907) [13], Стран Юго-Восточной Азии (*O. viverrini* Poirier, 1886, Stiles & Hassal, 1896) [16] в Европейской части России и Белоруссии встречаемость описторхоза в эпизоотологическом и эпидемиологическом плане значительно ниже. Это объясняется как культурой питания людей, так и культурой кормления домашних плотоядных, где исключено поедание и соответственно скармливание сырой рыбы карповых пород не промышленного разведения. Исключением является Украина, где зараженность выше, чем в соседних регионах [6]. Описторхоз выявляется также в ряде стран Европы — во Франции, Болгарии, Голландии, Италии, Швейцарии, Швеции, Польше и Румынии [5].

Семейство *Opisthorchidae* в реках Европейской части России представлено тремя видами *O. felineus*, *Metorchis bilis* (Braun, 1790) Odening, 1962, *Pseudamphistomum truncatum* (Rudolphi, 1819) Lühe, 1908 [7].

Морфологически лишь метацеркарии *M. bilis* возможно дифференцировать под микроскопом, тогда как метацеркарии *O. felineus* и *P. truncatum* морфологически трудно различимы между собой. С другой стороны, *P. truncatum* чаще обнаруживают у морских млекопитающих [14] и диких плотоядных [2]. С эпидемиологической точки зрения, *O. felineus* является медицинской проблемой в Западной Сибири и реже в других регионах России, а подтвержденных случаев заражения людей *P. truncatum* в литературе не описано.

В Курской области (Центральная Россия) при исследовании 1155 экз. рыб семейства карповых зараженными метацеркариями *O. felineus* оказались 75 (6,5%) экз., из них плотва — на 18%, что в 1,4 и 1,9 раза выше, чем у леща (12,7%) и красноперки (9,4%). Верховка, карась и укляя были свободны от метацеркарий *O. felineus* [4].

Установлено, что описторхоз рыб может протекать как моноинвазия, так и в смешанной форме с другими трематодами, а именно: *Bolbophorus confusus* (Krause, 1914) Dubois, 1935 (сем. *Posthodiplostomidae*) и *Hysteromorpha triloba* (Rudolphi, 1819) Lutz, 1931 (сем. *Diplostomidae*) [1]. Метацеркарии данных видов являются непатогенными для человека и домашних плотоядных.

Целью исследований было изучение эпизоотологической ситуации по инвазирован-

ности *O. felineus* непромысловых видов карповых рыб в водоемах Центрального региона Российской Федерации комплексным методом, в том числе при помощи ПЦР.

Материалы и методы

Объектом исследования служила непромысловая рыба семейства карповых (*Cyprinidae*): плотва (*Rutilus rutilus* L. 1758), густера (*Blicca bjoerkna* L., 1758) и линь (*Tinca tinca* L., 1758). В период с 2014 по 2016 гг. нами было обследовано четыре региона Центральной России: Московская область – река Десна, оз. Белое и Истринское водохранилище; Калужская область – река Нара, Тверская область – река Волга и Ярославская область – озеро Неро на зараженность рыбы метацеркариями описторхид. Для этих целей рыбу семейства карповых добывали при помощи рыбаков-любителей. Рыбу после вылова измеряли, взвешивали, определяли возраст. В условиях лаборатории ВНИИП им К. И. Скрябина поверхностный слой мышц рыбы переваривали в искусственном желудочном соке, который готовили по прописи; метацеркарий определяли морфологически под световым микроскопом [9]. Дифференциальную диагностику описторхид проводили методом классической ПЦР и постановкой биопробы на сирийских хомяках, которым задавали выделенные из мышц рыб метацеркарии *per os*. Через 21 сут

хомяков подвергали эвтаназии при помощи хлороформа и препарировали печень с целью обнаружения гельминтов.

Для ПЦР использовали видоспецифичные праймеры для *O. felineus* [3] – Off ATGATTTCACGCGCAT с обратным праймером ITS2exR GGAACGACCTGAACACCA; образцы метацеркарий *O. felineus* для положительного контроля получали из язя (*Leuciscus idus* L., 1758), выловленного в реке Обь Ханты-Мансийского автономного округа. Для проведения реакции использовали настольную центрифугу, морозильник, термостаты, термальный циклер (амплификатор) фирмы Bio Rad, устройство для горизонтального электрофореза Bio Rad, УФ-трансляминатор для чтения и документирования электрофореграмм, регулируемые пипетки с диапазоном объема 1–1000 мкл, Vortex, лабораторный пластик. Использовали реагенты для проведения ПЦР описторхоза: набор для выделения ДНК PureLink™ DNA Mini Kit фирмы Invitrogen каталожный номер K1820-00, набор реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak® PCR core фирмы ООО «Изоген», 2%-ный буфер для электрофореза (TAE), агароза, этидия бромид, вода класса Milli-Q.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований приведены в таблице.

Таблица

Результаты исследования непромысловых рыб карповых пород на зараженность *Opisthorchis felineus* в Центральной России

Название водоема и местности	Название рыбы, возраст	Исследовано рыб, экз.	Экстенсивность инвазии, %	Обнаружено метацеркарий в одной рыбе, экз.	Биопроба	ПЦР
Река Десна, Московская область	Сеголетка плотвы	5	100	10,0±1,1	Положительная	Положительная
	Плотва 2 года	5	100	3,0±0,30	–	–
	Густера 2 года	5	0	–	–	–
Истринское водохранилище, Московская область	Плотва 2 года	25	0	–	–	–
	Густера 2 года	10	0	–	–	–
Озеро Белое, Московская область	Плотва, 3 года	5	0	–	–	–
	Линь 3 года	5	0	–	–	–
Река Нара, Калужская область	Плотва 1 год	10	100	5±0,51	Не проводили	Положительная
Река Волга, Тверская область	Плотва 2 года	5	100	40,0±4,3	Отрицательная	Положительная
	Густера 2 года	5	100	150,0±9,6	Отрицательная	Положительная
Озеро Неро, Ярославская область	Плотва 2 года	5	0	–	–	–
	Густера 1 год	5	0	–	–	–

Зараженность рыбы, выловленной в реке Десна, Московская область. Из 5 исследованных сеголеток плотвы зараженными оказались 5; экстенсивность инвазии (ЭИ) составила 100%, интенсивность инвазии (ИИ) – 10 ± 2 экз. Из 10 экз. двухлеток плотвы у 10 обнаружены метацеркарии трематод (рис. 1); ЭИ составила 100%, ИИ – 3 ± 1 экз. У 5 экз. двухлеток густеры метацеркарии не обнаружены. После постановки биопробы из трех зараженных хомяков в печени одного обнаружили две мари-ты *O. felineus* из 15 задаваемых в начале опыта. ПЦР на *O. felineus* была положительной.

Зараженность рыбы, выловленной в Истринском водохранилище, Московская область. У 25 экз. двухлеток плотвы и 10 экз. двухлеток густеры метацеркарий описторхид не обнаружено; выявлены единичные метацеркарии, непатогенные для человека и плотоядных (рис. 2). Дифференциальную диагностику методами ПЦР и биопробы не проводили, так как морфологически эти метацеркарии отличить не составляло особого труда.

Зараженность рыбы, выловленной в озере Белое, Московская область. У трехлеток плотвы и линя метацеркарий описторхид и других видов трематод не обнаружено.

Зараженность рыбы, выловленной в реке Нара, Калужская область. Из 10 исследованных сеголеток все были заражены; ЭИ – 100 %, ИИ – 5 ± 1 экз. Обнаруженные метацеркарии имели разную морфологическую структуру и размеры до 500 мкм (рис. 3). Рыбу доставляли в лабораторию после заморозки и в связи с этим метацеркарии были не жизнеспособны, а биологическую пробу не проводили. Для уточнения диагноза проводили ПЦР.

Зараженность рыбы, выловленной в реке Волга, Тверская область. У всех исследованных двухлеток плотвы и густеры обнаружены метацеркарии трематод; ЭИ составила 100 % при ИИ соответственно 40 и 150 метацеркарий (рис. 4). Метацеркарии в основной массе были морфологически отличимы от метацеркарий описторхид, но были и описторхоподобные метацеркарии. ПЦР на *O. felineus* оказалась положительной, биологическая проба – отрицательной.

Зараженность рыбы, выловленной в озере Неро, Ярославская область. У исследованных сеголеток плотвы (5 экз.), двухлеток плотвы (5

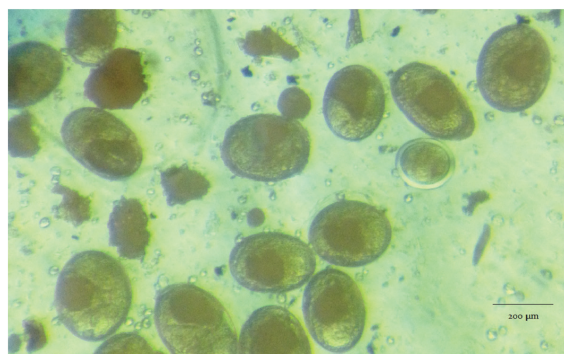


Рис. 1. Метацеркарии, выделенные из мышц плотвы, выловленной в р. Десна Московской области (× 100, оригинал)

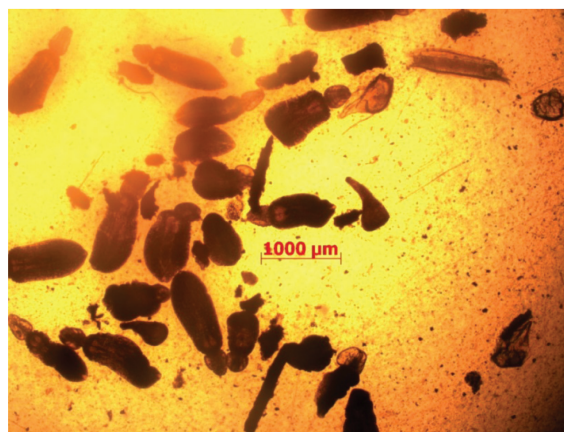


Рис. 2. Непатогенные метацеркарии из плотвы, выловленной в Истринском водохранилище Московской области (× 100, оригинал)

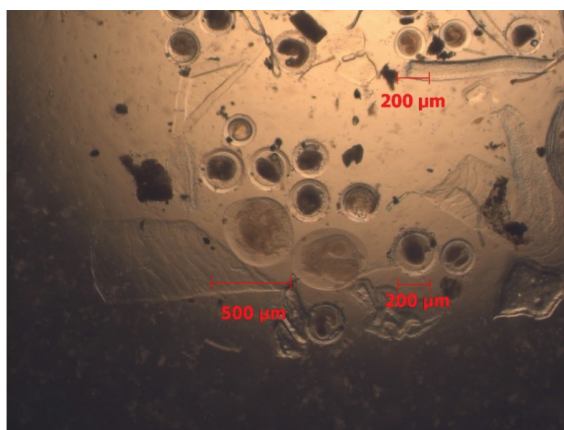


Рис. 3. Метацеркарии, выделенные из плотвы, выловленной в реке Нара Калужской области (× 100, оригинал)

экз.), однолеток густеры (5 экз.) по результатам микроскопического исследования метацеркарий описторхид не обнаружено. Найдены единичные (по 1 экз. у плотвы и 1 экз. у густеры) метацеркарии непатогенных трематод.

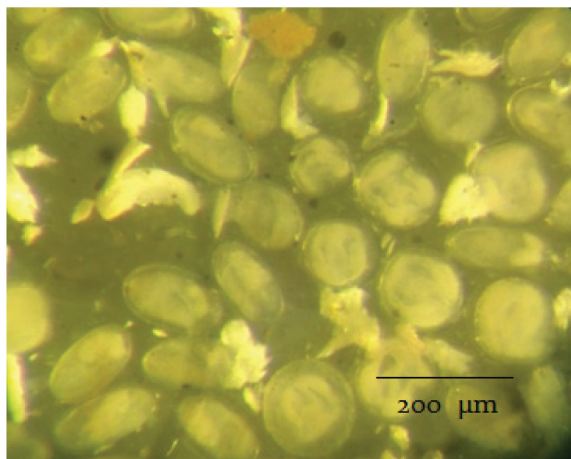


Рис. 4. Метацеркарии из плотвы, выловленной в реке Волга Тверской области (× 100, оригинал)

По результатам проведенных исследований, плотва из реки Десна (Московская область), из реки Нара (Калужская область), плотва и густера из реки Волга (Тверская область) оказались заражены метацеркариями *O. felineus*, что было подтверждено ПЦР. Плотва, густера и линь из Истринского водохранилища, озер Белое и Неро были свободны от метацеркарий *O. felineus*. По нашему мнению, это обусловлено гидрологическими особенностями водоемов. В Центральной России на реках создаются более благоприятные условия для циркуляции инвазии *O. felineus*, чем на озерах и водохранилищах.

Биологическая проба на сирийских хомяках была положительной при скармливании метацеркарий из мышц плотвы, выловленной в реке Десна Московской области. В остальных случаях биологические пробы были отрицательными, несмотря на положительную ПЦР у плотвы из реки Нара и плотвы и густеры из реки Волга. Полученные результаты можно объяснить низкой зараженностью метацеркариями *O. felineus* исследуемой рыбы и естественной резистентностью организма лабораторных животных. Выделенные метацеркарии от рыбы из реки Нары были не жизнеспособные и биологическую пробу в этом случае не проводили.

Таким образом, в настоящее время в Центральной России имеются очаги описторхоза *O. felineus* на малых реках (Десна, Нара) и на реке Волге в районе Тверской области. Интенсивность инвазии у плотвы в малых реках с возрастом уменьшается и протекает в виде моноинвазии, тогда как в реке Волга плотва и густера заражены метацеркариями нескольких видов трематод, а наличие метацеркарий *O. felineus* в данных видах можно подтверждать при помощи ПЦР, так как биологическая проба при низких концентрациях метацеркарий описторхид мало информативна. В озере Белом на востоке Москвы плотва и линь были свободны от всех метацеркарий трематод, тогда как в Истринском водохранилище Московской области у плотвы и густеры выявляли незначительное число непатогенных для человека и плотоядных метацеркарий трематод; в озере Неро Ярославской области встречались единичные метацеркарии непатогенных видов трематод.

В зону риска заражения описторхозом в Центральном регионе России могут входить любители рыбалки, члены их семей и домашние животные, а также дикие плотоядные животные. Это обстоятельство необходимо учитывать при оценке эпидемиологической и эпизоотологической ситуации в регионе. Диагноз на описторхоз необходимо проводить комплексно, учитывая морфологию возбудителя, подтверждение биологической пробой на лабораторных животных и в отдельных случаях использовать ПЦР как дополнительный метод.

Литература

1. Адиатулин И. Ф. Ветеринарно-санитарная экспертиза рыбы при описторхозе: дис. ... канд. вет. наук. Москва, 2008. 148 с.
2. Андреев О. Н., Горохов В. В., Сафиуллин Р. Т., Хрусталева А. В., Москвин А. С. Возбудитель описторхоза *Opisthorchis felineus* на территории Рязанской области // Российский паразитологический журнал. 2013. № 2. С. 6–9.
3. Брусенцов И. И., Катохин А. В., Сахаровская З. В., Сазонов А. Э., Огородова Л. М., Федорова О. С., Колчанов Н. А., Мордвинов В. А. ДНК-диагностика микст-инвазий *Opisthorchis felineus* и *Metorchis bilis* с помощью метода ПЦР // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2010. № 2. С. 10–13.

4. Буряк М. В. Экологические основы функционирования очагов описторхоза в условиях Центрально-Черноземной зоны на примере Курской области: дис. ... канд. биол. наук. Курск, 2009. 127 с.
5. Бэер С. А. Биология возбудителя описторхоза. Москва, 2005. – 336 с.
6. Кочетков А. В., Чемич Н. Д. Клинико-эпидемиологические особенности описторхоза в условиях Северо-Восточного региона Украины: матер. докл. научно-практической конференции студентов, молодых ученых, врачей и преподавателей «Актуальные вопросы теоретической медицины». Сумы, 2010. С. 118–119.
7. Ромашов Б. В., Ромашов В. А., Семенов В. А., Филимонова Л. В. Описторхоз в бассейне Верхнего Дона (Воронежская область): фауна описторхид, эколого-биологические закономерности циркуляции и очаговость описторхозов. Воронеж, 2005. 201 с.
8. Скрябин К. И. Трематоды животных и человека. М.: Изд-во АН СССР, 1950. Т. IV. 496 с.
9. Шибитов С. К. Описторхоз плотоядных животных в условиях Западной Сибири (распространение, патогенез, диагностика, меры борьбы): дис. ... канд. вет. наук. Москва, 2013. 147 с.
10. Методические указания по определению возбудителей гельминтозоонозов в пресноводных рыбах 04.10.99 г., № 13-4-2/1751 Утв. Деп. ветеринарии МСХ РФ
11. Brusentsov I. I., Katokhin A. V., Brusentsova I. V., Shekhovtsov S. V., Borovikov S. N., Goncharenko G. G., Lider L. A., Romashov B. V., Rusinek O. T., Shibitov S. K., Suleymanov M. M., Yevtushenko A. V., Mordvinov V. A. Low genetic diversity in wide-spread Eurasian liver fluke *Opisthorchis felinus* suggests special demographic history of this trematode species. *PloS one*. 2013; 8(4): e62453.
12. Caffara M., Serracca L., Gustinelli A., Vencia W., Rossini I., Prearo M., Fioravanti M. L. Development and validation of species-specific molecular diagnostic tool for *Opisthorchis felinus* (Digenea, Opisthorchiidae) metacercariae. *International Journal of Food Microbiology*. 2017; 242(2): 98–100.
13. Fang Y. Y., Chen Y.-D., Li X.-M., Wu J., Zhang Qi-M., Ruan C.-W. Current prevalence of *Clonorchis sinensis* infection in endemic areas of China. *Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2008; 26(2): 99–103, 109.
14. Neimanis A. S., Moraes C., Bergman A. et al. Emergence of the Zoonotic Biliary Trematode *Pseudamphistomum truncatum* in Grey Seals (*Halichoerus grypus*) in the Baltic Sea. *PLoS One*. 2016; Oct 18; 11(10): e0164782.
15. Pozio E., Gomez-Morales M. A. Clonorchiasis and Opisthorchiasis. *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Springer Vienna, 2014; 123–152.
16. Sriamporn S., Pisani P., Pipitgool V., Suwanrungruang K., Kamsa-Ard S., Parkin D. M. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Tropical Medicine & International Health*. 2004; 9(5): 588–594.

References

1. Adiatulin I. F. Veterinary-sanitary examination of fish in case of opisthorchosis: dis. ... Ph. D, Biology. Moscow, 2008; 148. (In Russ.)
2. Andreyanov O. N., Gorokhov V. V., Safiullin R. T., Khrustalev A. V., Moskvina A. S. Opisthorchosis *Opisthorchis felinus* agent in the Ryazan Region. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2013; 2: 6–9. (In Russ.)
3. Brusentsov I. I., Katokhin A. V., Sakharovskaya Z. V., Sazonov A. E., Ogorodova L. M., Fedorova O. S., Kolchanov N. A., Mordvinov V. A. DNA diagnostics of mixed invasions *Opisthorchis felinus* and *Metorchis bilis* by the PCR method. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medical parasitology and parasitic diseases*. 2010; 2: 10–13. (In Russ.)
4. Buryak M. V. Ecological bases for functioning of opisthorchosis pestholes in the Central Black Earth region by the example of the Kursk Region: dis. ... Ph. D, Biology. Kursk, 2009; 127. (In Russ.)
5. Бэер С. А. Описторхоз возбудитель биология. Москва, 2005; 336. (In Russ.)
6. Kochetkov A. V., Chemich N. D. Clinical and epidemiological aspects of opisthorchosis in the North East of Ukraine: report materials of the research and practice conference of students, young scientists, doctors and teachers “*Theoretical medicine urgent issues*”. Sumy, 2010; 118–119. (In Russ.)
7. Romashov B. V., Romashov V. A., Semenov V. A., Filimonova L. V. Opisthorchosis in the Upper Don basin (the Voronezh Region): opisthorchid flukes fauna, an ecological and biological pattern of the opisthorchosis circulation and nidality. *Voronezh*, 2005; 201. (In Russ.)
8. Skryabin K. I. Animal and human trematodes. М.: Publishing house of the USSR Academy of Sciences, 1950; IV: 496. (In Russ.)

9. Shibitov S. K. Opisthorchosis of carnivorous animals in Western Siberia (expansion, pathogenesis, diagnostics, control measures): dis. ... Ph. D, Veterinary. Moscow, 2013; 147. (In Russ.)
10. Methodology guidelines to determine helminthozoonosis agents in fresh-water fish 04.10.99, No. 13-4-2/1751 Approved by the Veterinary Department of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation.
11. Brusentsov I. I., Katokhin A. V., Brusentsova I. V., Shekhovtsov S. V., Borovikov S. N., Goncharenko G. G., Lider L. A., Romashov B. V., Rusinek O. T., Shibitov S. K., Suleymanov M. M., Yevtushenko A. V., Mordvinov V. A. Low genetic diversity in wide-spread Eurasian liver fluke *Opisthorchis felinus* suggests special demographic history of this trematode species. *PloS one*. 2013; 8(4): e62453.
12. Caffara M., Serracca L., Gustinelli A., Vencia W., Rossini I., Prearo M., Fioravanti M. L. Development and validation of species-specific molecular diagnostic tool for *Opisthorchis felinus* (Digenea, Opisthorchiidae) metacercariae. *International Journal of Food Microbiology*. 2017; 242(2): 98–100.
13. Fang Y. Y., Chen Y.-D., Li X.-M., Wu J., Zhang Qi-M., Ruan C.-W. Current prevalence of *Clonorchis sinensis* infection in endemic areas of China. *Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2008; 26(2): 99–103, 109.
14. Neimanis A. S., Moraeus C., Bergman A. et al. Emergence of the Zoonotic Biliary Trematode *Pseudamphistomum truncatum* in Grey Seals (*Halichoerus grypus*) in the Baltic Sea. *PLoS One*. 2016; Oct 18;11(10): e0164782.
15. Pozio E., Gomez-Morales M. A. Clonorchiasis and Opisthorchiasis. *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Springer Vienna, 2014; 123–152.
16. Sriamporn S., Pisani P., Pipitgool V., Suwanrungruang K., Kamsa-Ard S., Parkin D. M. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Tropical Medicine & International Health*. 2004; 9(5): 588–594.

УДК 619:615.37

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-44-49

Изучение иммунотропной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола

Анастасия Ивановна Варламова^{1,2}, Каринэ Гегамовна Курочкина¹,
Наталья Владимировна Данилевская²

¹ Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: arspoeb@mail.ru

² Московская Государственная Академия Ветеринарной Медицины и Биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина, 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

Поступила в редакцию: 02.04.2019; принята в печать: 23.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучение иммунотоксических свойств супрамолекулярного комплекса фенбендазола (СМФ).

Материалы и методы. Изучение иммунотоксических свойств СМФ проводили с применением реакции агглютинации и гиперчувствительности замедленного типа. В каждой опытной группе было по 7–8 мышей линии СВА×С57BL/6 массой 16–18 г. СМФ вводили однократно внутрижелудочно в терапевтической дозе 20 мг/кг по действующему веществу, в десятикратной дозе – 200 мг/кг, базовый препарат – фенбендазол задавали в десятикратно увеличенной дозе – 20 мг/кг. Контрольные группы животных получали крахмальный клейстер. Затем мышей иммунизировали интраперитонеально 3%-ной взвесью эритроцитов барана (тест-антиген) и распределили на 8 групп. Влияние препаратов на антителообразование определяли в реакции гемагглютинации, титр антител в сыворотке крови – в микроварианте прямой реакции гемагглютинации с вычислением индекса реакции. Влияние препарата на клеточный иммунитет устанавливали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к ЭБ.

Результаты и обсуждение. Введение испытуемых препаратов не оказало угнетающего влияния на антителогенез у мышей опытных групп: $6,5 \pm 0,22$; $6,17 \pm 0,47$ и $7,75 \pm 0,25$ ($\log_2$) по сравнению с контролем – $7,67 \pm 0,21$ ($\log_2$). Индексы реакции составили соответственно 0,85; 0,80 и 1,01. Пероральное однократное введение СМФ в терапевтической (20 мг/кг) и в десятикратной терапевтической дозе (200 мг/кг) не оказывало влияния на клеточное звено иммунитета. Сдвиги индекса реакции воспаления у животных составили соответственно $9,05 \pm 3,47$ и $10,05 \pm 2,25\%$. Введение базового препарата стимулировало реакцию ГЗТ, что проявилось увеличением индекса воспаления ($21,06 \pm 3,32\%$) по сравнению с контрольной группой ($9,27 \pm 3,91\%$).

Ключевые слова: супрамолекулярный комплекс, фенбендазол, поливинилпирролидон, эритроциты барана, клеточный и гуморальный иммунный ответ, гемагглютинация, гиперчувствительность замедленного типа, мыши.

Для цитирования: Варламова А. И., Курочкина К. Г., Данилевская Н. В. Изучение иммунотропной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 44–49.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-44-49.

© Варламова А. И., Курочкина К. Г., Данилевская Н. В.

Study of the Immunotropic Activity of the Supramolecular Complex of Fenbendazole

Anastasiya I. Varlamova^{1,2}, Karine G. Kurochkina¹, Natalia V. Danilevskaya²

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: arspheob@mail.ru

² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – K. I. Skryabin MBA, 109472, Moscow, Akademika Skryabina str., 23

Received on: 02.04.2019; accepted for printing on: 23.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to study the immunotoxic properties of the supramolecular complex of fenbendazole (CMF).

Materials and methods. The study of the immunotoxic properties of SMF was performed using the agglutination reaction and delayed-type hypersensitivity. In each experimental group, there were 7–8 CBA × C57BL / 6 mice weighing 16–18 g. The CMF was administered once intragastrically at a therapeutic dose of 20 mg/kg for the active substance, in a tenfold dose – 200 mg/kg, the basic drug – fenbendazole asked in a tenfold dose of 20 mg/kg. Control groups of animals received starch paste. Then the mice were immunized intraperitoneally with a 3 % suspension of sheep erythrocytes (test antigen) and distributed into 8 groups. The effect of drugs on antibody production was determined in the hemagglutination reaction, the antibody titer in the serum in the microvariant of the direct hemagglutination reaction with the calculation of the reaction index. The effect of the drug on cellular immunity was established in a delayed-type hypersensitivity reaction (DTH) to sheep erythrocytes.

Results and discussion. The introduction of the tested drugs had no inhibitory effect on antibody production in mice of the experimental groups: 6.5 ± 0.22 ; 6.17 ± 0.47 and 7.75 ± 0.25 ($\log_2$) compared with the control – 7.67 ± 0.21 ($\log_2$). Reaction indices were respectively 0.85; 0.80 and 1.01. Oral administration of a single CMF in therapeutic (20 mg/kg) and in a tenfold therapeutic dose (200 mg/kg) did not affect the cellular level of immunity. The shifts in the inflammatory response index in animals were 9.05 ± 3.47 and $10.05 \pm 2.25\%$ respectively. The introduction of the basic drug stimulated the reaction of HRT, which was manifested by an increase in the inflammation index ($21.06 \pm 3.32\%$) compared with the control group ($9.27 \pm 3.91\%$).

Keywords: supramolecular complex, fenbendazole, polyvinylpyrrolidone, sheep erythrocytes, cellular and humoral immune response, hemagglutination, delayed-type hypersensitivity, mice.

For citation: Varlamova A. I., Kurochkina K. G., Danilevskaya N. V. Study of the immunotropic activity of the supramolecular complex of fenbendazole. Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 44–49.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-44-49.

Введение

Супрамолекулярный комплекс фенбендазола с водорастворимым полимером был разработан сотрудниками Института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН с применением механохимической технологии в измельчителях ударно-стирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью с целью повышения водорастворимости базового препарата - фенбендазола и, как следствие, улучшения его эффективности при гельминтозах

жвачных животных. В качестве полимера был использован – поливинилпирролидон. ПВП представляет собой полимер винилпирролидона с высокой биосовместимостью, который уже длительное время используют в качестве системы доставки плохо растворимых лекарственных средств [10, 12] и для контроля скорости высвобождения лекарственных веществ с целью улучшения параметров их фармакокинетики [11]. Данные физико-химических исследований подтвердили увеличение растворимости полученного комплекса, уменьшение размеров частиц, аморфизацию

субстанции фенбендазола и включение ее в мицеллы ПВП [9]. При оценке параметров острой токсичности установлено, что супрамолекулярный комплекс фенбендазола при энтеральном пути введения белым мышам согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу малотоксичных веществ [1]. При клиническом испытании СМФ на овцах, спонтанно инвазированных стронгилиями пищеварительного тракта, показал высокую эффективность в дозе 2 мг/кг по ДВ [9].

В связи с тем, что применяемые на практике антигельминтные препараты наряду с терапевтическим действием, могут вызывать изменения в иммунной системе и проявлять иммунотоксические свойства, вызывая дисбаланс в Т- и В-системах иммунитета, что может приводить к дальнейшему снижению резистентности организма [3–6], целью наших исследований было изучение иммуотропной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола. В этом случае эритроциты барана 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 [2].

Материалы и методы

С целью изучения иммунотоксических свойств СМФ было проведено два опыта на 60 мышах-самцах линии СВАхС57BL/6 массой 16–18 г, в ходе которых было установлено влияние СМФ на гуморальный и клеточный иммунный ответ. 14 мышам препарат вводили однократно внутривентрально через зонд в терапевтической дозе 20 мг/кг по действующему веществу в 1%-ном крахмальном клейстере, 16 мышам – в десятикратно увеличенной дозе – 200 мг/кг, 14 мышам вводили базовый препарат – фенбендазол в десятикратно увеличенной дозе – 20 мг/кг и 16 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 8 групп по 7–8 голов в каждой.

Реакция гемагглютинации. Опыт проводили на 30 мышах линии СВАхС57BL/6 массой

16–18 г. После введения испытуемого препарата и иммунизации животных разделили на 4 группы по 7–8 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. Значения индекса 0,5 и ниже говорят об угнетении антителогенеза, а 1,3 и выше – о стимуляции иммунного ответа.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Влияние на Т-клеточный иммунитет *in vivo* оценивают у мышей по реакции ГЗТ к ЭБ. После введения испытуемого препарата и иммунизации животных разделили на 4 группы по 7–8 особей в каждой. На 5-е сутки для выявления сенсibilизации мышам в подушечку правой задней лапы вводили разрешающую дозу ЭБ – 15%-ную взвесь в объеме 0,02 мл, в контралатеральную 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. Об интенсивности клеточной реакции ГЗТ судят по величине сдвига индекса реакции по формуле:

$$\text{ИР} = \frac{M_o - M_k}{M_k} \times 100 \%,$$

где M_o – масса опытной лапы; M_k – масса контрольной лапы.

Исследования проводили согласно рекомендациям Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005) [8].

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

Результаты и обсуждение

Изменения в иммунной системе под воздействием фармакологических средств 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 [2, 7]. Реакция прямой гемагглютинации основана на способности агглютининов, содержащихся в сыворотке крови иммунизированных ЭБ животных, «склеивать» ЭБ, используемые для иммунизации. Через 8 сут после иммунизации (7–10 сут — пик выработки антител) у опытных и контрольных животных отбирали пробы крови, готовили сыворотку и тестировали ее в реакции гемагглютинации, используя 1,5%-ную взвесь ЭБ.

При исследовании сывороток крови контрольных животных значения титров антител установлены на уровне $7,67 \pm 0,21$ ($\log_2$) (табл. 1). Пероральное однократное введение испытуемого препарата в терапевтической и десятикратно увеличенной дозах привело к незначительному снижению титра агглютининов в сыворотке крови животных, и они составили соответственно $6,50 \pm 0,22$; $6,17 \pm 0,47$ ($\log_2$). Введение базового препарата в десятикратной дозе не привело к достоверному изменению титров агглютининов в сыворотке и составило $7,75 \pm 0,25$ ($\log_2$). При этом все индексы реакции — 0,85; 0,80 и 1,01 укладывались в рамки оценки препарата, как не оказывающего отрицательного воздействия на выработку агглютининов.

Изучение действия лекарственных препаратов на клеточное звено иммунного ответа предполагает использование модельных систем, дающих представление о функциональной активности лимфоцитов Т-ряда. К таким тестам и относится реакция ГЗТ. Сенсибилизация организма белковыми антигенами ЭБ вызывает образование антигенспецифических Т-лимфоцитов. При повторном введении ЭБ (разрешающее введение) на месте введения развивается воспалительная реакция, интенсивность которой можно оценить [2].

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

Как видно из результатов исследования СМФ, введенный мышам перорально однократно в терапевтической (20 мг/кг) и десятикратно увеличенной дозах (200 мг/кг) не оказывал влияния на клеточное звено иммунитета, сдвиги индекса реакции воспаления у животных составили соответственно $9,05 \pm 3,47$ и $10,05 \pm 2,25\%$, т. е. интенсивность воспалительной реакции была на уровне контрольной группы или незначительно выше.

Базовый препарат в десятикратной дозе оказывал стимулирующее действие на процесс образования Т-лимфоцитов, что проявилось увеличением индекса воспаления $21,06 \pm 3,32\%$ по сравнению с контрольной группой $9,27 \pm 3,91\%$.

Таблица 1

Влияние препарата СМФ на антителопродукцию у мышей

Группа	Доза препарата, мг/кг	Кратность введения	Титр антител ($\log_2$)	Индекс реакции
1	20	Однократно	$6,50 \pm 0,22$	0,85
2	200	Однократно	$6,17 \pm 0,47$	0,80
3	20	Однократно	$7,75 \pm 0,25$	1,01
Контроль	–	–	$7,67 \pm 0,21$	–

$P \leq 0,05$.

Таблица 2

Реакция гиперчувствительности замедленного типа у мышей при введении препарата СМФ

Группа	Доза препарата, мг/кг	Кратность введения	ИВ, %
1	20	Однократно	$9,05 \pm 3,47$
2	200	Однократно	$10,05 \pm 2,25$
3	20	Однократно	$21,06 \pm 3,32^*$
Контроль	–	–	$9,27 \pm 3,91$

* $P \geq 0,05$.

Заключение

Таким образом, однократное введение супрамолекулярного комплекса фенбендазола в терапевтической и десятикратно увеличенной дозах не оказывает угнетающего влияния на антителогенез. Индекс действия препарата составил 0,85 и 0,80, что оценивается как отсутствие отрицательного влияния на гуморальный иммунный ответ. Статистически значимой разницы между результатами оценки влияния испытуемого препарата СМФ на клеточный иммунитет между опытными и контрольными животными также не установлено.

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

Литература

1. Варламова А. И., Архипов И. А., Данилевская Н. В., Скира В. Н. Острая токсичность супрамолекулярных комплексов фенбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System // Рос. паразитол. Журнал. 2015. Вып. 2. С. 92–96.
2. Иванова А. С., Мастерняк Т. Б., Мартынов А. И. Принципы изучения иммуноотоксического действия фармакологических препаратов // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 26–31.
3. 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.
4. 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.
5. Мамыкова О. И. Оценка иммунобиологического статуса животных после дегельминтизации и пути его коррекции: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М.: ВИГИС, 1989. 21 с.
6. Пономарь С. И. Влияние антигельминтиков в терапевтических дозах на иммунобиологическую реактивность поросят при нематодозах // Бюлл. ВИГИС. 1990. Вып. 43. С. 31–34.
7. Ройт И. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. С. 281–285.
8. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 501–514.
9. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Sadv K. M., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Varlamova A. I., Odovskaya I. M., Danilevskaya N. V. Influence of mechanochemical technology on anthelmintic efficacy of the supramolecular complex of fenbendazole with polyvinylpyrrolidone. J. Adv. Vet. Anim. Res. 2019. 6(1): 133–141.
10. Le Garrec D., Gori S., Luo L. et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-blockpoly (D,L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: *in vitro* and *in vivo* evaluation. J. Control Release. 2004. 99: 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.06.018>
11. Lukyanov A. N., Torchilin V. P. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs. Advanced Drug Delivery Reviews. 56, (9):1273–1289.
12. Rogero S. O., Malmonge S. M., Lugao A. B. et al. Biocompatibility study of polymeric biomaterials. Artif. Organs. 2003; 27: 424–427.

References

1. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Danilevskaya N. V., Skira V. N. Acute toxicity of supramolecular fenbendazole complexes obtained by mechanochemical technology using targeted delivery of the Drug Delivery System. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2015; 2: 92–96. (In Russ.)
2. Ivanova A. S., Masternak T. B., Martynov A. I. Principles of studying the immunotoxic effect of pharmacological preparations. *Toxicological Bulletin*. 2010; 5 (104): 26–31. (In Russ.)
3. Kolesnikova O. P., Smirnov P. I. Test of immunoactive properties of cidectin, aversectin and ivomek on intact mice *in vitro* and *in vitro* culture. *Bulletin of the Novosibirsk State Agrarian University*. 2009; 10: 31–34. (In Russ.)
4. Malakhova E. I., Frolova N. P. Influence of fenasal and acemidofen on cellular and humoral immunity in the experiment: Materials of reports of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences "Theory and Practice of Fighting Parasitic Diseases". М., 1980; 32: 59. (In Russ.)
5. Mam'ykova O. I. Evaluation of the immunobiological status of animals after deworming and the ways of its correction: avtoref. dis. ... Phd. М., 1989; 21. (In Russ.)

6. Ponomar S. I. Effect of anthelmintics in therapeutic doses on immunobiological reactivity of piglets at nematodosis. *Bull. VIGIS*. 1990; 43: 31–34. (In Russ.)
7. Roit I. Basics of Immunology. M.: Mir, 1991; 281–285. (In Russ.)
8. Khabriev R. U. Guidelines for Experimental (Non-Clinical) Study of New Pharmaceutical Ingredients. M., 2005; 832. (In Russ.)
9. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Sadov K. M., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M., Danilevskaya N. V. Influence of mechanochemical technology of the supramolecular complex of fenbendazole with polyvinylpyrrolidone. *J. Adv. Vet. Anim. Res.* 2019; 6 (1): 133–141.
10. Le Garrec D., Gori S., Luo L. et al. Poly (N-vinylpyrrolidone) -blockpoly (D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation. *J. Control Release*. 2004. 99: 83–101.
11. Lukyanov A. N., Torchilin V. P. Water-soluble polymers Micelles from lipid. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56, (9): 1273–1289.
12. Rogero S. O., Malmonge S. M., Lugao A. B. et al. Biocompatibility study of polymeric biomaterials. *Artif. Organs*. 2003; 27: 424–427.

УДК 619:615.015.34

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-50-57

Изучение переносимости препарата «Инспектор Квадро Табс»

Ирина Анатольевна Степанова, Евгений Андреевич Кошкарев,
Гульнара Бакитовна Арисова

Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: director@vniigis.ru

Поступила в редакцию: 19.04.2019; принята в печать: 24.04.2019

Аннотация

Цель исследований: изучить переносимость комплексного лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Квадро Табс» на животных в увеличенных дозах.

Материалы и методы. Исследования проводили в ветеринарных клиниках г. Москвы (ООО "LEBEN" и ООО «Вет Кэт») и на базе ФГБНУ «ВНИИП им. К. И. Скрябина». Для изучения влияния препарата на организм животных было сформировано 3 группы по 5 клинически здоровых беспородных животных: кошки 1–2-летнего возраста массой 3–6 кг, котята 7–12-недельного возраста массой 600–1100 г, собаки 1–3-летнего возраста массой 8–11 кг, щенки 7–11-недельного возраста массой 1–6 кг. Препарат применяли в 2 и 5 раз увеличенных дозах трехкратно с интервалом 7 сут. В период опыта за животными вели ежедневное наблюдение, отмечая их общее состояние, поведение, аппетит, контролировали их массу, температуру тела.

Результаты и обсуждение. Установлено, что «Инспектор Квадро Табс» в 2 и 5 раз увеличенных дозах обладает хорошей переносимостью животными, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние и поведение кошек, котят, собак и щенков. В процессе опыта не было отмечено отклонений гематологических, биохимических и урологических показателей.

Ключевые слова: лекарственный препарат, люфенурон, празиквантел, моксидектин, «Инспектор Квадро Табс», переносимость, кошки, собаки.

Для цитирования: Степанова И. А., Кошкарев Е. А., Арисова Г. Б. Изучение переносимости препарата «Инспектор Квадро Табс» // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 50–57.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-50-57.

© Степанова И. А., Кошкарев Е. А., Арисова Г. Б.

The Study of the Tolerability of the Drug "Inspector Kvadro Tubs"

Irina A. Stepanova, Evgeny A. Koshkarev, Gulnara B. Arisova

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: director@vniigis.ru

Received on: 19.04.2019; accepted for printing on: 24.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to study the tolerability of the complex drug for veterinary use "Inspector Kvadro Tabs" on animals in increased doses.

Materials and methods. Studies were conducted in veterinary clinics in Moscow (LLC "LEBEN" and LLC "Vet Cat") and based on FSBSI "VNIIGIS named after K. I. Skryabin. To study the effect of the drug on the animals' organism, 3 groups of 5 clinically healthy outbred animals were formed: cats of 1–2 years old weighing 3–6 kg, kittens of 7–12 weeks old weighing 600–1100 g, dogs of 1–3 years old weighing 8–11 kg, puppies 7–11 weeks old weighing 1–6 kg. The drug was used in 2- and 5-times increased doses three times with an interval of 7 days. During the experiment, the animals were monitored daily, noting their general condition, behavior, appetite, controlled their weight, and body temperature.

Results and discussion. It is established that "Inspector Quadro Tabs" in 2 and 5 times increased doses has a good tolerability of animals, does not adversely affect the general condition and behavior of cats, kittens, dogs and puppies. In the process of the experiment, no deviations of hematological, biochemical and urological parameters were noted.

Keywords: drug, lufenuron, praziquantel, moxidectin, "Inspector Kvadro Tabs", tolerability, cats, dogs.

For citation: Stepanova I. A., Koshkarev E. A., Arisova G. B. Study of the tolerability of the drug "Inspector Kvadro Tabs". Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 50–57. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-50-57.

Введение

Одной из актуальных задач современной ветеринарной медицины является разработка новых комплексных противопаразитарных препаратов. Существует большое число противопаразитарных препаратов, однако не все они высоко эффективны и безопасны для собак и кошек.

При разработке и изучении ветеринарного препарата необходимо исследовать реакции, возникающие в организме животных под влиянием изучаемого лекарственного средства. Целесообразность передачи нового препарата в практику, а также возможные области его применения могут быть полностью выяснены только в результате количественной и качественной оценки разных сторон его фармако-токсикологических эффектов. Одна из основных задач, возникающих при изучении действия препарата, – выявление побочных нежелательных эффектов и исключение отдаленного действия на животных и человека [1–4].

Препарат «Инспектор Квадро Табс» в своем составе содержит комбинацию действующих веществ (люфенурон, моксидектин, празиквантел), обладающую широким спектром противопаразитарного действия в отношении всех стадий развития блох (*Ctenocephalides felis*, *C. canis*), чесоточных клещей (*Otodectes cynotis*, *Sarcoptes canis*, *Demodex canis*, *Notoedres cati*) и иксодовых клещей (*Dermacentor spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*), антигельминт-

ного действия на круглых и ленточных гельминтов у собак и кошек, в том числе *Toxocara canis*, *T. mystax*, *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum*, *Echinococcus granulosus*, *Alveococcus multilocularis*, *Mesocestoides lineatus*, *Dipylidium caninum*, *Diphyllbothrium latum*, *Multiceps multiceps*, и микрофилярий *Dirofilaria immitis* и *D. repens*.

Люфенурон – инсектоакарицид широкого спектра действия, обладающий повышенной ларвицидной и контактной овоцидной активностью. Препарат быстро всасывается из желудка; низкая скорость выведения обеспечивает постоянно высокую концентрацию действующего вещества в течение месяца.

Моксидектин – полусинтетическое соединение группы милбемицинов (макроциклические лактоны); активен в отношении возбудителей арахноэнтомозов, личинок и имаго нематод. Соединение выводится из организма в основном в неизменном виде в течение 6 недель.

Празиквантел – соединение группы пирозинизохинолинов; активен в отношении половозрелых и неполовозрелых цестод. Празиквантел быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1–3 ч; распределяется в органах и тканях животного; связывается с сывороточными белками крови (70–80%), частично метаболизируется в печени, реэкскретируется в кишечник, выводится

из организма в основном с мочой (до 80%) в течение 48 ч.

Целью наших исследований было изучение переносимости комплексного лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Квадро Табс» на целевых видах животных в двукратно и пятикратно увеличенных дозах.

Материалы и методы

Исследования проводили в ветеринарных клиниках ООО "LEBEN", ООО «Вет КЭТ» (г. Москва) и на базе ФГБНУ «ВНИИП им. К. И. Скрябина». Изучение влияния препарата на организм проводили на клинически здоровых беспородных животных: 15 кошках 1–2-летнего возраста массой 3–6 кг, 15 котятх 7–12-недельного возраста массой 600–1100 г, 15 собаках 1–3-летнего возраста массой 8–11 кг и 15 щенках 7–11-недельного возраста массой 1–6 кг, содержащихся в боксах. Животные по принципу аналогов (с учетом возраста, массы и физиологического статуса) были разделены на три группы по 5 голов в каждой.

Все животные содержались в условиях, которые соответствовали зоогигиеническим нормам. Ежедневный рацион собак и кошек состоял из доступного сухого корма, количество которого рассчитывали в соответствии с нормами кормления, обеспечивающими поддержание их оптимального физиологического состояния. Доступ к воде был не ограничен. Животных не подвергали обработке другими лекарственными препаратами.

«Инспектор Квадро Табс» применяли трехкратно, перорально индивидуально, в утреннее кормление с небольшим количеством корма с интервалом 7 сут (максимальные условия применения в практике) в следующих дозах: животным первой опытной группы – двукратно увеличенную максимальную терапевтическую дозу (люфенурон – 20 мг, моксидектин – 0,6 мг, празиквантел – 10 мг на 1 кг массы тела); животным второй опытной группы – пятикратно увеличенную максимальную терапевтическую дозу (люфенурон – 50 мг, моксидектин – 1,5 мг, празиквантел – 25 мг на 1 кг массы тела); третья группа животных служила контролем и препарат не получала.

В процессе опыта за животными вели ежедневное наблюдение, отмечая их общее состояние, поведение, аппетит, контролировали их

массу, температуру тела. Взвешивание и измерение температуры проводили утром перед кормлением.

До начала опыта, через 15 и 30 сут после начала применения препарата отбирали биоматериал для исследования ряда параметров, характеризующих состояние внутренних органов и систем организма – морфологических и биохимических показателей. Подсчет форменных элементов крови проводили на автоматическом счетчике «Пикоскель» (ВР), уровень гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом, СОЭ – по Панченкову, активность щелочной фосфатазы – с помощью наборов фирмы «Лабсистем» (Финляндия), активность аланинаминотрансферазы – с использованием наборов фирмы «Коне» (Финляндия), аспаратаминотрансферазы – с помощью набора фирмы «Reanal» (Венгрия), общий белок – рефрактометрически, мочевины – энзиматическим методом с уреазой, общий билирубин – фотометрическим методом, креатинин – по методу Поппера. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента (Microsoft Excel).

Результаты и обсуждение

Было установлено, что общее состояние животных опытных групп существенно не отличалось от состояния животных контрольных групп: они находились в удовлетворительном состоянии, были подвижны, активны, охотно принимали корм и пили воду, не отмечалось отклонений физиологических функций, каких-либо токсических явлений, условные рефлексы были сохранены. Статистически достоверных изменений массы тела животных во всех группах в процессе эксперимента не установлено. Отмечено, что температура тела животных опытных и контрольных групп находилась в пределах физиологической нормы для данного вида и возраста животных до и после применения препарата.

При проведении морфологического анализа крови животных установлено, что число эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов у животных опытных и контрольных групп статистически не различались и находились в пределах физиологической нормы как до начала опыта, так через 15 и 30 сут после начала применения препарата.

Результаты исследования ряда морфологических показателей крови у собак и щенков

опытных и контрольных групп приведены в табл. 1.

Таблица 1

Морфологические показатели крови животных до и после применения препарата «Инспектор Квадро Табс»

Срок исследования	Эритроциты, 1012/л	Лейкоциты, 109/л	Гемоглобин, г/л	СОЭ, мм/час
<i>Собаки</i>				
Опытная группа 1				
До опыта	6,70±0,54	7,26±0,31	150,06±4,63	2,80±0,10
Через 30 сут	7,70±0,27	7,62±0,19	147,88±3,63	2,76±0,20
Опытная группа 2				
До опыта	7,28±0,33	7,46±0,25	151,96±3,86	2,82±0,16
Через 30 сут	6,84±0,49	7,54±0,29	140,42±1,92	2,88±0,19
Контрольная группа 3				
До опыта	6,48±0,37	6,56±0,49	152,40±3,8	2,86 ±0,09
Через 30 сут	7,40±0,60	7,04±0,38	148,26±1,78	2,74±0,19
<i>Щенки</i>				
Опытная группа 1				
До опыта	7,10±0,45	7,24±0,29	141,24±4,39	2,96±0,10
Через 30 сут	6,90±0,62	7,94±0,12	148,74±4,24	2,68±0,14
Опытная группа 2				
До опыта	6,92±0,49	7,64±0,32	143,58±3,49	2,72±0,20
Через 30 сут	7,26±0,60	7,56±0,24	143,28±3,61	2,7±0,17
Контрольная группа 3				
До опыта	7,52±0,43	7,56±0,32	143,84±3,28	2,68±0,19
Через 30 сут	7,64±0,34	7,32±0,41	154,64±2,85	2,44±0,12
<i>Кошки</i>				
Опытная группа 1				
До опыта	8,30±0,39	11,22±2,54	125,1±5,87	9,52±1,04
Через 30 сут	8,36±0,20	14,2±1,23	127,8±6,04	9,12±1,94
Опытная группа 2				
До опыта	7,92±0,63	7,74±0,70	130,3±4,32	7,38±1,59
Через 30 сут	7,70±0,73	12,58±1,28	123,84±8,83	4,10±0,53
Контрольная группа 3				
До опыта	7,46±0,72	14,04±0,91	124,14±7,16	4,80±1,37
Через 30 сут	7,32±0,65	14,70±1,30	133,34±4,93	9,6±0,79
<i>Котята</i>				
Опытная группа 1				
До опыта	8,76±0,31	13,68±0,50	123,54±1,24	4,40±0,18
Через 30 сут	8,58±0,33	10,68±1,01	124,28±1,34	4,74±0,14
Опытная группа 2				
До опыта	8,28±0,25	11,18±0,40	124,46±1,16	4,4±0,27
Через 30 сут	8,92±0,17	10,58±0,81	123,82±1,24	4,4±0,22
Контрольная группа 3				
До опыта	8,76±0,16	9,48±0,59	125,06±1,52	4,34±0,14
Через 30 сут	8,46±0,22	11,54±0,98	126,50±1,64	4,52±0,24

Важное значение имеет биохимический анализ крови, поскольку определение ключевых продуктов метаболизма является индикатором состояния обменных процессов в организме животного. Оценку функционального состояния печени проводили по содержанию в крови активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина. Через 30 сут после начала применения комплексного препарата в крови животных значения данных показателей не превышали референтных значений. Таким образом, нарушений в работе печени с учетом вышеуказанных показателей не выявлено.

Креатинин – конечный продукт в цепочке метаболического распада креатинфосфата. Из организма выводится почками с мочой, поэтому является важным показателем деятельности почек. При мониторинге креатинина в крови на протяжении опыта выявлено отсутствие отклонений данного показателя от физиологической нормы.

Результаты исследования ряда биохимических показателей сыворотки крови животных опытных и контрольных групп приведены в таблице 2.

Известно, что уровень и процентное соотношение лейкоцитов (лейкограмма) являются важнейшей составляющей иммунной системы животных. Их функция заключается в защите организма и уничтожении различных болезнетворных организмов. Нами отмечено, что уровень лейкоцитов оставался в пределах физиологической нормы для данных видов животных.

Лейкограммы животных опытных и контрольных групп приведены в таблице 3.

Кроме того, у всех животных до опыта и на протяжении всего эксперимента моча была светло-желтого или желтого цвета, специфического запаха, прозрачная, водянистой консистенции, слабокислой реакции; показатель плотности находился в пределах физиологической нормы для данного вида животных, белок, индикан и ацетоновые тела отсутствовали.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови животных до и после применения препарата «Инспектор Квадро Табс»

Показатель	Значение показателя для животных					
	1-й опытной группы		2-й опытной группы		3-й контрольной группы	
	до опыта	через 30 сут	до опыта	через 30 сут	до опыта	через 30 сут
<i>Собаки</i>						
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	24,26±0,45	21,32±1,41	92,8±3,54	25,06±0,76	31,10±1,9	21,70±1,0
АСТ, ЕД/л	45,8±3,64	45,20±1,99	45,22±2,5	49,52±2,62	51,92±2,4	51,78±2,4
АЛТ, ЕД/л	43,46±4,31	48,12±3,18	49,90±2,9	51,06±1,18	54,46±1,4	51,10±2,9
Креатинин, мкмоль/л	84,0±4,50	92,8±3,54	97,6±2,9	103,6±2,18	97,4±3,6	86,0±2,38
Мочевина, ммоль/л	5,82±0,45	6,44±0,41	6,68±0,24	7,48±0,33	7,42±0,29	7,18±0,23
Общий белок, г/л	71,24±2,89	76,76±2,54	80,24±1,9	81,88±2,43	85,82±3,27	73,44±2,0
Общий билирубин, ммоль/л	5,12±0,92	3,88±0,50	4,06±0,40	4,90±0,52	5,50±0,48	4,76±0,47
<i>Щенки</i>						
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	22,9±0,92	23,46±0,97	20,68±1,3	21,56±1,45	85,8±3,30	25,30±0,9

Окончание таблицы 2

Показатель	Значение показателя для животных					
	1-й опытной группы		2-й опытной группы		3-й контрольной группы	
	до опыта	через 30 сут	до опыта	через 30 сут	до опыта	через 30 сут
АСТ, ЕД/л	49,48±2,2	49,64±1,63	51,4±3,9	57,12±1,66	42,86±4,4	54,62±3,4
АЛТ, ЕД/л	43,50±3,10	50,36±2,82	49,86±0,9	2,32±1,49	51,36±1,9	53,54±1,5
Креатинин, мкмоль/л	87,6±4,64	84,8±3,21	87,4±2,99	85,8±3,30	84,8±3,24	92,6±2,78
Мочевина, ммоль/л	5,60±0,60	6,04±0,41	4,04±0,50	4,68±0,56	5,08±0,62	5,3±0,67
Общий белок, г/л	59,60±1,1	62,12±2,05	68,38±1,9	69,02±1,45	71,44±1,65	78,82±2,0
Общий билирубин, ммоль/л	4,62±0,31	5,02±0,33	3,46±0,28	4,56±0,32	4,64±0,25	4,68±0,35
<i>Кошки</i>						
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	39,62±9,8	36,22±2,2	42,62±2,7	47,48±2,21	47,18±2,8	41,04±2,1
АСТ, ЕД/л	42,9±13,7	23,90±2,8	36,80±3,7	30,22±3,04	34,58±2,7	31,66±1,3
АЛТ, ЕД/л	47,5±4,60	53,90±7,0	30,22±2,1	38,96±5,22	38,76 ±3,9	41,97±5,0
Креатинин, мкмоль/л	61,2±8,16	73,40±3,9	97,2±6,15	79,4±3,93	91,40±5,03	102,4±2,5
Мочевина, ммоль/л	5,72±0,44	8,48±0,52	7,88±0,89	9,52±0,74	8,38±0,89	8,68±1,04
Общий белок, г/л	66,86±1,7	64,96±1,3	68,02±3,4	65,40±4,31	70,22±2,35	68,52±2,9
Общий билирубин, ммоль/л	3,28±1,27	3,22±0,34	5,54±0,76	6,58±1,16	4,72±0,90	5,54±0,92
<i>Коты</i>						
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	59,46±4,4	62,72±5,2	65,06±5,5	65,50±8,06	58,62±4,0	62,68±2,7
АСТ, ЕД/л	21,14±0,9	25,78±0,9	32,30±2,5	26,92±2,46	28,16±1,5	23,22±2,0
АЛТ, ЕД/л	30,14±3,9	36,34±2,0	37,78±4,3	33,0±2,08	41,98±1,3	36,86±3,0
Креатинин, мкмоль/л	81,8±3,07	83,40±1,8	84,40±3,8	96,60±3,31	79,8±3,02	91,40±1,9
Мочевина, ммоль/л	7,62±0,57	6,86±0,36	7,10±0,49	9,36±0,44	8,48±0,37	7,90±0,52
Общий белок, г/л	66,28±3,20	69,5±2,88	68,0±2,59	67,78±2,40	70,08±1,54	67,98±3,5
Общий билирубин, ммоль/л	3,32±0,61	3,9±0,76	4,92±0,96	5,02±1,16	3,90±0,60	3,92±0,39

Таблица 3

Лейкограммы крови животных до и после применения препарата «Инспектор Квадро Табс»

Группа	Срок исследования	Б	Э	Нейтрофилы				Л	М
				М	Ю	П	С		
Собаки									
1	До опыта	0,4±0,24	4,0±0,31	0	0	3,2±0,58	55,8±1,46	33,6±0,92	3,0±0,31
	Через 30 сут	0,8±0,2	3,6±0,5	0	0	3,0±0,44	54,8±1,42	35,2±1,28	2,6±0,24
2	До опыта	0,4±0,24	3,4±0,5	0	0	2,8±0,37	55,0±1,64	34,8±1,59	3,6±0,24
	Через 30 сут	0,6±0,24	3,2±0,48	0	0	3,0±0,31	53,8±1,35	36,2±1,85	3,2±0,37
3	До опыта	0,6±0,24	4,0±0,7	0	0	3,2±0,37	53,0±1,3	36,2±0,86	3,0±0,44
	Через 30 сут	0,4±0,24	4,2±0,58	0	0	2,6±0,4	55,0±1,73	34,6±1,20	3,2±0,37
Шенки									
1	До опыта	0,4±0,24	3,6±0,4	0	0	3,0±0,44	55,4±1,7	34,6±1,43	3,0±0,31
	Через 30 сут	0,6±0,24	4,0±0,54	0	0	2,6±0,4	55,6±1,63	33,8±1,93	3,4±0,24
2	До опыта	0,4±0,24	4,0±0,54	0	0	3,4±0,50	54,4 ±1,6	35,0±1,22	2,8±0,37
	Через 30 сут	0,6±0,24	4,0±0,70	0	0	3,6±0,4	54,0±1,48	34,4±1,36	3,4±0,5
3	До опыта	0,6±0,24	3,8±0,37	0	0	3,0±0,31	3,0±0,31	34,4±1,5	3,2±0,37
	Через 30 сут	0,4±0,24	3,6±0,4	0	0	2,8±0,37	55,8±1,88	34,0±1,37	3,2±0,37
Кошки									
1	До опыта	0,6±0,24	4,0±0,31	0	0	3,4±0,24	56,0±1,04	32,8±0,86	3,2±0,37
	Через 30 сут	0,4±0,24	3,6±0,25	0	0	3,2±0,19	54,4±0,92	34,8±1,11	3,0±0,44
2	До опыта	0,8±0,2	4,0±0,44	0	0	3,2±0,37	52,2±0,86	36,6±1,85	3,2±0,3
	Через 30 сут	0,6±0,24	3,8±0,37	0	0	3,0	56,2±1,77	33,4±1,91	2,8±0,37
3	До опыта	0,4±0,24	4,0±0,44	0	0	3,4±0,4	53,2±0,60	35,8±0,86	3,2±0,37
	Через 30 сут	0,4±0,24	3,8±0,37	0	0	3,0±0,31	53,0±1,64	37,2±1,42	2,6±0,40
Котята									
1	До опыта	0,6±0,24	0,6±0,24	0	0	3,0±0,44	53,4±1,96	35,8±1,46	3,0±0,44
	Через 30 сут	0,6±0,24	3,4±0,50	0	0	3,2±0,37	55,2±1,74	33,8±1,71	3,8±0,37
2	До опыта	0,4±0,24	4,0±0,44	0	0	3,6±0,5	55,2±1,28	33,8±1,39	3,0±0,31
	Через 30 сут	0,6±0,24	4,2±0,58	0	0	3,4±0,5	55,8±2,20	33,4±1,50	2,8±0,37
3	До опыта	0,4±0,24	4,4±0,67	0	0	3,0±0,54	54,0±2,19	34,6±1,43	3,6±0,50
	Через 30 сут	0,4±0,24	4,2±0,37	0	0	3,6±0,67	53,6±1,36	34,6±1,40	3,6±0,50

Заключение

Одной из основных задач, возникающих при изучении токсического действия препарата, является изучение действия повышенных доз на организм животных с целью выявления нетоксического диапазона применения препаратов в практике (изучение переносимости лекарственного препарата).

В результате исследований было установлено, что препарат «Инспектор Квадро Табс» при применении кошкам, котяткам, собакам и щенкам трехкратно с интервалом 7 сут, в двукратно и пятикратно увеличенных терапевтических дозах в течение экспериментального периода не оказал отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение; не отмечено статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи животных опытных и контрольных групп.

Литература

1. Арисов М. В., Данилевская Н. В., Катаева Т. С. «РольФКлуб 3D» капли, спрей, ошейники – эффективные препараты против эктопаразитозов собак и кошек // Матер. 4-й Междунар. вет. дерматол. симп. VetPharma научно-практический журнал. Санкт-Петербург, 2015. № 2 (24). С. 38–44.
2. Арисов М. В., Индюхова Е. Н. Клиническое исследование инсектоакарицидной активности «РольФКлуб 3D ошейника для собак» // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. М., 2014. № 8. С. 56–59.

3. Арисов М. В., Смирнова Е. С., Арисова Г. Б., Степанов В. А., Поселов Д. С. Изучение переносимости и эффективности нового комплексного препарата Гельминтал таблетки на основе моксидектина и празиквантела // Российский паразитологический журнал. 2016. № 3. С. 403–408.
4. Индюхова Е. Н., Арисов М. В., Арисова Г. Б., Степанова И. А. Токсикологическая оценка комплексного инсектоакарицидного препарата «Неотерика Протекто 12» // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12, № 3. С. 60–61.

References

1. Arisov M. V., Danilevskaya N. V., Kataeva T. S. “RolfClub 3D” drops, spray, collars – effective drugs against ectoparasites of dogs and cats. Mater. 4th Intern. vet. dermatol. symp. VetPharma scientific journal. St. Petersburg, 2015; 2(24): 38–44. (In Russ.)
2. Arisov M. V., Indukhova Y. N. Clinical study of the insecticide acaricidal activity “RolfClub 3D collar for dogs”. Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya = Veterinary, zootechny and biotechnology. M., 2014; 8: 56–59. (In Russ.)
3. Arisov M. V., Smirnova E. S., Arisova G. B., Stepanov V. A., Poselov D. S. Study of the tolerability and effectiveness of the new complex drug Gelmintal tablets based on moxidectin and praziquantel. Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology. 2016; 3: 403–408. (In Russ.)
4. Indukhova E. N., Arisov M. V., Arisova G. B., Stepanova I. A. Toxicological Assessment of the Neoterica Protecto 12 Complex Insecticide Acaricidal Preparation. Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology. 2018; 12(3): 60–61. (In Russ.)

УДК 619:616.995.132.6:1-085

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63

Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели

Иван Алексеевич Архипов, Анастасия Ивановна Варламова,
Ирина Михайловна Одоевская

Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: arhipovhelm@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.05.2019; принята в печать: 18.05.2019

(Рассмотрены и одобрены на секции Методической комиссии «Инвазионные болезни животных» 17 мая 2019 г., протокол № 1)

Аннотация

Цель исследований: дать характеристику методам испытаний и оценки эффективности антигельминтных препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы и результатов собственных исследований по испытанию и оценке эффективности антигельминтных препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели, в качестве которой использовали белых мышей массой тела 14–16 г, экспериментально зараженных личинками *Trichinella spiralis* в дозе 200 личинок на особь и яйцами *Hymenolepis nana* в дозе 200 инвазионных яиц на особь. Эффективность препаратов учитывали по результатам вскрытия тонкого кишечника животных на 2 и 4-е сутки после введения препаратов соответственно при трихинеллезе и гименолепидозе белых мышей.

Результаты и обсуждение. Подробно описаны рациональные методы испытания препаратов и новых химических соединений на нематодоцидную активность на белых мышах, экспериментально зараженных *T. spiralis*, и на цестодоцидную активность на белых мышах, экспериментально зараженных *H. nana* в дозе соответственно 200 личинок и 100–200 яиц на особь. Для изучения эффективности испытуемые препараты вводили животным на 3-и сутки при трихинеллезе и 13-е сутки при гименолепидозе. Учет антигельминтной эффективности препаратов проводили на основании гельминтологического вскрытия тонкого кишечника животных на 2 и 4-е сутки после дачи препаратов соответственно против *T. spiralis* и *H. nana*. Обнаруженных гельминтов у животных подопытных и контрольной (нелеченой) групп подсчитывали по типу «контрольный тест», т. е. в сравнении с животными контрольной группы.

Ключевые слова: лабораторная модель, белые мыши, *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana*, эффективность, препарат.

Для цитирования: Архипов И. А., Варламова А. И., Одоевская И. М. Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 58–63. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63.

© Архипов И. А., Варламова А. И., Одоевская И. М.

Methodological Recommendations for Testing and Assessment of Efficiency of Medications against Trichinellosis and Hymenolepidosis in Laboratory Model

Ivan A. Arkhipov, Anastasiya I. Varlamova, Irina M. Odoevskaya

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: arkhipovhelm@mail.ru

Received on 17.05.2019; accepted for printing on: 18.05.2019

(Reviewed and approved at the subpanel of the Methodological Commission "Invasive Diseases of Animals" May 17, 2019, Protocol No. 1)

Abstract

The purpose of the research is to characterize the methods for testing and assessment of efficiency of anthelmintics against trichinellosis and hymenolepidosis in laboratory model.

Materials and methods. The literature and own research results have been analyzed as regards testing and efficiency assessment of anthelmintics against trichinellosis and hymenolepidosis in white mouse as a laboratory model weighting 14–16 g that was infected experimentally with *Trichinella spiralis* larvae in a dose of 200 larvae per specimen and with *Hymenolepis nana* eggs in a dose of 200 infective eggs per specimen. The medication efficiency was considered subject to the results of a small intestine autopsy on the 2nd and 4th days after the medications were injected to treat trichinellosis and hymenolepidosis in white mice accordingly.

Results and discussion. A detailed description has been given for progressive methods to test medication and new chemical compound effect on nematode activity in white mice infected experimentally with *T. spiralis*, and on cestode activity in white mice infected experimentally with *H. nana* in a dose of 200 larvae and 100–200 eggs per specimen accordingly. In order to study effectiveness, the test medications were introduced into animals on the 3rd day in the trichinellosis case and on the 13th day in the hymenolepidosis case. Anthelmintic effectiveness was taken into consideration based on helminthologic autopsy of small intestines in animals on the 2nd and 4th days after the medications were given against *T. spiralis* u *H. nana* accordingly. The helminthes found in the experimental and control (uncured) animals were counted by a checkup analysis, namely, in comparison with the control animals.

Keywords: laboratory model, white mice, *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana*, effectiveness, medication.

For citation: Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M. Methodological Recommendations for Testing and Assessment of Efficiency of Medications against Trichinellosis and Hymenolepidosis in Laboratory Model. Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 58–63. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63.

Гельминтозы встречаются примерно у трети населения земного шара. На территории бывшего Советского Союза отмечено около 60 видов гельминтов у людей [4] и свыше 3500 видов у позвоночных животных. У сельскохозяйственных животных паразитирует около 1000 видов гельминтов. Вред, причиняемый здоровью человека и животных гельминтами, очень велик и поэтому роль химиотерапии в борьбе с ними весьма значительна.

Многие применяемые ныне антигельминтные препараты разработаны в прошлом веке, а в настоящее время осуществляется, в основном, разработка новых лекарственных форм на их основе с целью повышения эффективности, снижения побочных эффектов и расширения спектра действия.

Для выявления антигельминтной активности препаратов и новых соединений ранее были предложены разные модели и методы в опытах *in vitro* и *in vivo* [1–6].

Метод изучения антигельминтиков *in vitro* позволяет за сравнительно короткий период времени и с небольшими затратами исследовать значительное число препаратов. Этот метод ценен также тем, что почти исключительно при его помощи изучается механизм действия на паразитических червей тех или иных веществ. Недостатком его являются условия проведения опытов, далекие от естественных. Кроме того, в некоторых случаях возможно расхождение результатов опытов *in vitro* с данными, получаемыми *in vivo*. Работа на экспериментальных животных позволяет в значительной мере ликвидировать эти недостатки. При этом, одновременно выявляется и токсичность препаратов. Недостатки работы с экспериментальными животными заключаются в некотором отличии физиологии лабораторных животных и их гельминтов от гельминтов домашних животных и человека.

Наилучшим объектом, заменяющим трихинелл человека, является вид *Trichinella spiralis*, которым заражаются все виды лабораторных животных, в том числе белые мыши.

При экспериментальной терапии требуется предварительное обследование животных на зараженность гельминтами. Оно проводится как у животных, зараженных искусственным путем, так и у спонтанно зараженных, в связи с тем, что поголовного заражения обычно не происходит.

При диагностике большинства гельминтозов применяют метод флотации по Фюллеборну. Фекалии размешивают в насыщенном растворе поваренной соли (380 г NaCl кипятят в 1 л воды) и оставляют в стаканчике или пробирке на 1–1,5 ч. По истечении этого времени петлей (петлю делают из проволоки диаметром около 0,6 см) снимают поверхностную пленку и стряхивают на предметное стекло. Яйца гельминтов, имеющие меньший удельный вес, чем насыщенный раствор поваренной соли, концентрируются в поверхностной пленке. Яйца некоторых гельминтов, например, фасциол и ряда цестод, не всплывают и их выявляют путем просмотра осадка. Вместо поваренной соли можно применять азотнокислый натрий, насыщенный раствор которого (1 кг соли кипятят в 1 л воды) имеет больший удельный вес, чем раствор хлористого натрия (метод Калантарян). Благодаря этому всплывание яиц происходит более интенсивно [4].

Инвазионный материал, необходимый для заражения лабораторных животных, получают различными путями в зависимости от биологических особенностей тех или иных видов гельминтов.

Трихинеллез. В качестве модели для изучения терапии трихинеллеза могут служить любые млекопитающие. В лабораторных условиях наиболее часто используют мышей, крыс и морских свинок.

Трихинеллы *Trichinella spiralis* встречаются в одном и том же хозяине в виде половозрелой кишечной стадии и в личиночной мышечной стадии.

Половозрелые трихинеллы с трудом различаются невооруженным глазом. Самцы длиной 1,4–1,6 мм и шириной 0,04 мм. Спикюлы отсутствуют. На заднем конце тела в промежутке между двумя коническими лопастями располагаются две пары сосочков. Самки вдвое крупнее самцов, длина их 3–4 мм, максимальная ширина – 0,06 мм. Половое отверстие находится в передней части тела. Заражение людей и животных происходит при поедании мяса, содержащего спирально свернутых мышечных трихинелл. После переваривания мяса мышечные трихинеллы освобождаются от капсул, пробуравливают эпителиальный слой слизистой оболочки и внедряются в паренхиматозную ткань ворсинки. Уже через 48 ч нематоды достигают половой зрелости и наступает совокупление, после чего самцы вскоре погибают. Самки трихинелл живородящие; они начинают выделять личинок через 80–90 ч после заражения. Самки живут в тонких кишках у крыс и мышей 2–3 недели, у морских свинок – около 5 недель. Личинки трихинелл с током лимфы и крови разносятся по организму хозяина. Для дальнейшего их развития служит только поперечнополосатая мышечная ткань. Достигнув ее, личинки увеличиваются в размерах и вскоре спирально закручиваются. Обычно спустя 2–2,5 недели мышечные трихинеллы инкапсулируются за счет реакции окружающей ткани. Со временем в капсуле откладываются соли извести. Мышечные трихинеллы достигают инвазионности уже на 17-е сутки после выделения их самками [4].

Для изучения эффективности препаратов используют белых инбредных мышей-самок

BALB массой тела 14–16 г, полученных из питомников Московской области. Мышей выдерживают в карантине в течение 7 сут, а затем распределяют в поликарбонатные клетки по 6 гол. Лабораторные животные получают стандартный корм (ООО «Лабораторкорм») в соответствии с нормами кормления РФ [8] и их содержат в виварии с естественным и искусственным освещением и контролируемой температурой 20–22 °C и влажностью 60–70%.

Исследования проводят на животных согласно Руководству по экспериментальным (доклиническим) исследованиям новых фармакологических веществ [10], Правилам надлежащей лабораторной практики РФ [9] и Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использованных для экспериментальных и иных научных целей (ETS 123) [7].

Изучение терапии трихинеллеза может быть направлено на изыскание путей уничтожения трихинелл в кишечной стадии и мышечных трихинелл. Большой интерес представила бы возможность воздействия на личинок, проникших в мышцы, так как на ранней стадии трихинеллез обычно не диагностируют.

Изучение нематодоцидной активности препаратов проводят на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышках массой 14–16 г, экспериментально инвазированных *T. spiralis* в дозе 200 личинок на животное [13]. Животных заражают путем введения суспензии с личинками в желудок с помощью шприца с канюлей.

Изолят *T. spiralis*, использованный в опытах, получают путем серийного пассажа личинок первой стадии самкам крыс. Инвазионных личинок получают путем переваривания мышц крыс. Материал помещают на 12 ч в жидкость для переваривания, состоящую из 1 л физиологического раствора, 20 мл концентрированной соляной кислоты и 20 г пепсина при температуре 37 °C в условиях постоянного смешивания в механическом встряхивателе. Затем суспензию центрифугируют в течение 2 мин при 1000 об./мин. Осадок последовательно отмывают физ. раствором (0,9% NaCl) и центрифугируют. Далее ресуспендируют в 1,5% желатине на физ. растворе для получения стабильной суспензии. Для подсчета

необходимого числа личинок для заражения используют гемоцитометр. До заражения мышей содержат в течение 12 ч на голодной диете, а затем им в желудок вводят дозу личинок, используя туберкулиновый шприц.

При изучении терапии кишечной стадии трихинеллеза препараты назначают на вторые–третьи сутки после заражения мышей, которых разделяют на подопытные и контрольную группы по 10 голов в каждой. Животным подопытных групп вводят в желудок испытуемый препарат в разных дозах в 1%-ном крахмальном геле. Животные контрольной группы получают крахмальный гель в соответствующем объеме.

На вторые–третьи сутки после введения препаратов животных убивают декапитацией. Нематодоцидную активность испытуемых препаратов учитывают по результатам гельминтологического вскрытия тонкого кишечника. Тонкий кишечник мышей вскрывают ножницами по всей длине, помещают в физиологическом растворе в аппарат Бермана. Затем пробы ставят в термостат при температуре 37–39 °C на 2 ч, после чего седимент исследуют под бинокулярной лупой и подсчитывают число обнаруженных *T. spiralis*.

При изучении терапевтического воздействия на мигрирующих личинок лечение начинают с 7-х суток после заражения: с этого периода обычно наиболее интенсивно проявляется клиника заболевания. Вскрытие животных проводят не ранее чем через 2–3 недели; подсчитывают число мышечных трихинелл у животных опытной и контрольной групп. Для этого проводят переваривание мышц: мышечную ткань освобождают от костей и фасций, промывают проточной водой и измельчают в мясорубке. Мясной фарш помещают в переваривающую жидкость (1% соляной кислоты и 0,7% пепсина из расчета 1 л жидкости на 80 г фарша). Переваривание проводят при температуре 37 °C в течение 12–18 ч. После этого переваривающую жидкость процеживают через мельничный газ и собирают в пробирки. Подсчет личинок проводят путем определения их среднего числа в единице объема взвеси и последующего пересчета на одно животное.

Учет эффективности препаратов проводят по типу «контрольный тест» с расчетом

среднего числа обнаруженных нематод и интенсивности. Полученные результаты обрабатывают статистически.

Гименолепидоз. Для выявления цестодозных свойств препаратов часто используют возбудителей гименолепидоза – одного из распространенных гельминтозов в мире, в том числе и в РФ.

Возбудитель – карликовый цепень *Hymenolepis nana* (Siebold, 1852). Гименолепидоз чаще поражает детей. Естественными хозяевами гельминта наряду с человеком являются крысы, домовые мыши, суслики, хомяки. Моделью являются мыши, зараженные *H. nana*. Карликовый цепень достигает 10–30 мм, а иногда и 50 мм длины при наибольшей ширине 0,7–0,9 мм. Почти округлая головка снабжена 4 присосками и хоботком, вооруженным 20–24 крючками. Стробила паразита имеет до 200 проглоттид. В гермафродитных члениках в центре расположен допастной яичник и желточник. С одной стороны от них лежит один округлый семенник, с другой – два. Зрелые членики заполнены прозрачными эллипсоидными яйцами 0,040–0,050 мм в диаметре. Размеры зародышевых крючков онкосферы равны 0,015–0,016 мм. Паразиты локализуются в заднем отделе тонкого кишечника.

Экспериментальная модель гименолепидоза на мышах очень удобна и проста в обращении и воспроизводстве, так как инвазированные животные выделяют зрелые (инвазионные) яйца карликового цепня.

Мыши 1–2-месячного возраста нередко спонтанно заражены *H. nana*. В связи с этим, из питомника целесообразно выписывать мышей приблизительно 3-недельного возраста (массой 7–8 г), свободных от спонтанной инвазии. Мышей заражают *per os* с помощью шприца, снабженного специальной канюлей, обычно по 100–400 инвазионных яиц. Для этого собранных от предшествующего заражения цестод *H. nana* растирают пестиком в ступке или разрушают в небольшом объеме водопроводной воды посредством неоднократного насаживания в шприц с насаженной на него иглой-канюлей длиной 25 мм для перорального заражения.

У инвазионных и жизнеспособных яиц карликового цепня онкосферальные крючья

расположены в виде пальцев перчатки. У незрелых яиц все три пары крючьев по отношению друг к другу расположены попарно под углом около 90° или более. В случаях гибели яиц они лежат в беспорядке.

Онкосфера вылупляется из оболочек яйца в просвет тонкой кишки и внедряется в ворсинку, где в течение 96 ч или немного более (иногда до 7 сут) развивается в цистицеркоид. Большинство цистицеркоидов развивается в задней половине тонкой кишки. Зрелая личинка – ларвоциста – выходит в просвет тонкой кишки и опускается в подвздошную кишку, где на 11–14-е сутки инвазии достигает половозрелой стадии (чаще на 12–13-е сутки).

На 13-е сутки после заражения в желудок мышей подопытных групп по 10 особей в каждой вводят испытуемый препарат однократно в разных дозах в 1%-ном крахмальном геле. В качестве базового препарата обычно служит субстанция препарата в той же дозе. Животным контрольной группы вводят крахмальный гель в соответствующем объеме.

На четвертые сутки после введения препаратов животных убивают декапитацией. Активность препаратов учитывают по результатам гельминтологического вскрытия тонкого кишечника. Извлеченных при вскрытии цестод подсчитывают. Учет эффективности препаратов проводят по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных цестод и интенсивности.

В связи с тем, что инвазия у мышей при экспериментальном заражении яйцами *H. nana* относительно кратковременна (обычно до 16–20 сут), причем половозрелые особи гельминта быстро теряют способность продуцировать яйца или вообще элиминируются из кишечника, для поддержания экспериментальной модели *H. nana* в лаборатории часть экспериментально инвазированных мышей убивают через 13–14 сут после заражения, а из заднего отрезка тонкой кишки (около 10–12 см), где обычно локализуются все половозрелые особи карликового цепня, извлекают цестод в бюкс с водопроводной водой, который затем помещают в холодильник при 4°C. При условии смены водопроводной воды через каждые 5–7 сут яйца *H. nana* сохраняют жизнеспособность до 30 сут, после чего она резко падает [2].

Таким образом, использование лабораторной модели трихинеллеза и гименолепидоза на белых мышах позволяет провести скрининг эффективности антигельминтных препаратов, а также оценить эффективность новых лекарственных форм и комплексов с наименьшими затратами.

Литература

1. Архипов И. А. Испытание препаратов при литомозидозе многососковых крыс // Труды Всес. ин-та гельминтол. 1988. Т. 29. С. 6–7.
2. Астафьев Б. А., Яроцкий Л. С., Лебедева М. Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине. М., 1989. 279 с.
3. Котова З. Н. Экспериментальная химиотерапия гименолепидоза препаратами акридинового ряда // Мед. паразитология и паразит. болезни. 1955. Т. 24, № 3. С. 262–265.
4. Кротов А. И. Экспериментальная терапия гельминтозов. М.: Медгиз, 1961. 192 с.
5. Кротов А. И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов. М.: Медгиз, 1973. 272 с.
6. Лукашенко Н. П. Методы экспериментальной химиотерапии (Практическое руководство). 1971. С. 344–345.
7. Правила Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использованных для экспериментальных и научных целей (ETS 123). Страсбург, 1986.
8. Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».
9. Приказ МЗ СССР № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».
10. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических субстанций. М., 2005. 832 с.

References

1. Arkhipov I. A. Medications tested against Litomosoidosis in *Mastomys natalensis* (Natal Multimammate Mouse). *Trudy Vsesoyuznogo instituta gel'mintologii = Works of the All-Union Institute of Helminthology*. 1988; 29: 6–7. (In Russ.)
2. Astafiev B. A., Yarotskiy L. S., Lebedeva M. N. Experimental Models of Parasitosis in Biology and Medicine. M., 1989. 279. (In Russ.)
3. Kotova Z. N. Experimental Chemotherapy of Hymenolepidosis with Acridine-Type Drugs. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 1955; 24(3): 262–265. (In Russ.)
4. Krotov A. I. Experimental Helminthosis Therapy. M.: Medgiz, 1961. 192. (In Russ.)
5. Krotov A. I. Fundamentals of Experimental Helminthosis Therapy. M.: Medgiz, 1973; 272. (In Russ.)
6. Lukashenko N. P. Experimental Chemotherapy Methods (Practice Guideline). 1971; 344–345. (In Russ.)
7. Regulations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
8. Decree No. 1179 by the Ministry of Healthcare of the USSR Concerning Approval of Basic Standard Costs of Fodders for Laboratory Animals in Healthcare Institutions, dated 10/10/1983.
9. Decree No. 199n by the Ministry of Healthcare of the USSR Concerning Adoption of Good Laboratory Practice Regulations, dated 01/04/2016.
10. Khabriev R. U. Guidelines for Experimental (Non-Clinical) Study of New Pharmaceutical Ingredients. M., 2005; 832.

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. Пролиферация 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.

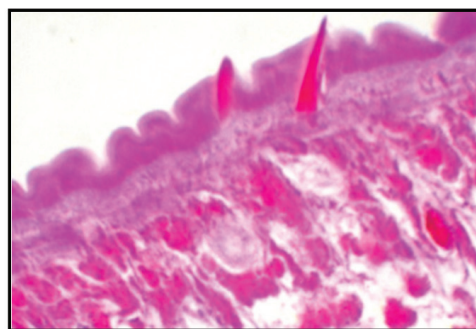


Рис. 1. Фрагмент тегумента и кортикальной зоны паренхимы *F. hepatica* после воздействия триклабендазола (окраска по Маллори)

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-

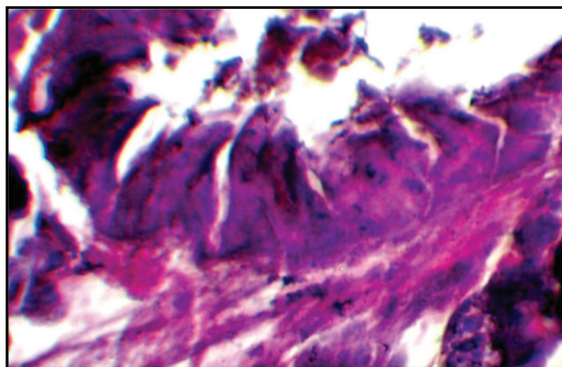


Рис. 2. Фрагменты кишечника *F. hepatica* после действия триклабендазола (окраска гематоксилином и эозином)

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 hypodermatosis 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 occasion 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.

УДК 619:57.084

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81

Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках / производителях лекарственных средств для ветеринарного применения

Надежда Петровна Бирюкова, Вера Владимировна Напалкова,
Анна Владимировна Морозова

Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5, e-mail: kanc@vgnki.ru

Поступила в редакцию: 19.04.2019; принята в печать: 23.04.2019

Аннотация

Опасность развития у животных осложнений вследствие лекарственной терапии повышает ответственность разработчиков/производителей за безопасность лекарственных препаратов для ветеринарного применения, в том числе находящихся в гражданском обороте. На момент принятия решения о государственной регистрации лекарственного препарата информация, полученная в процессе его доклинических и клинических исследований о нежелательных реакциях и побочном действии, не может быть полной, так как эти исследования ограничены небольшим количеством и аналогичностью подопытных животных и относительно короткой продолжительностью экспериментов. Кроме этого, при длительном применении препарата возможны отсроченные неблагоприятные побочные реакции, которые могут возникать через месяцы и годы после воздействия лекарственного средства на живой организм. Учитывая это, в организации-производителе (или организации-разработчике) лекарственного препарата должна эффективно функционировать система фармаконадзора, основной задачей которой является мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств в предрегистрационный период, отслеживание и анализ данных о действии лекарственного препарата, когда он находится в гражданском обороте, и принятие адекватных мер для предупреждения неблагоприятных последствий лекарственной терапии. В результате проведенного анализа систематизированы данные нормативно-правовых и методических документов по вопросам организации мониторинга безопасности фармакологических лекарственных средств, подготовлены рекомендации, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств, фармаконадзор, пострегистрационные исследования, нежелательные реакции, побочное действие.

Для цитирования: Бирюкова Н. П., Напалкова В. В., Морозова А. В. Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках/производителях лекарственных средств для ветеринарного применения // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 73–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

© Бирюкова Н. П., Напалкова В. В., Морозова А. В.

Drug Safety Monitoring Service in Developing Organizations/Manufacturers of Drugs for Veterinary Use

Nadezhda P. Biryukova, Vera V. Napalkova, Anna V. Morozova

All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed, 5 Zvenigorodsk highway, Moscow, 123022, e-mail: kanc@vgnki.ru

Received on 19.04.2019; accepted for printing on: 23.04.2019

Abstract

The danger of animal complications due to drug therapy increases the responsibility of developers/manufacturers for the safety of medicinal products for veterinary use, including those in civilian circulation. At the time of making a decision on the state registration of a drug, information obtained during its preclinical and clinical studies on undesirable reactions and side effects cannot be complete, since these studies are limited to a small number and similarity of experimental animals and a relatively short duration of experiments. In addition, with long-term use of the drug may be delayed adverse side reactions that can occur months and years after exposure of the drug to a living organism. Considering this, the pharmacovigilance system should function effectively in the producer (or developer) of the drug, the main task of which is monitoring monitoring of drug safety during the pre-registration period, tracking and analyzing data on the effect of the drug when it is in public circulation, and taking adequate measures to prevent adverse effects of drug therapy. As a result of the analysis, data on regulatory and methodological documents on the organization of monitoring the safety of pharmacological drugs were systematized, recommendations prepared with the provisions of international and domestic legislative regulatory and information documents related to the methodology of organizing pharmacovigilance and monitoring drug safety were prepared.

Keywords: monitoring studies of drug safety, pharmacovigilance, post-registration studies, adverse reactions, side effects.

For citation: Biryukova N. P., Napalkova V. V., Morozova A. V. Drug safety monitoring service in development organizations/manufacturers of medicines for veterinary use. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 73–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

Введение

Появление на рынке большого числа лекарственных средств расширяет возможности успешного лечения животных, но в то же время повышает риск нанесения вреда пациенту. Опасность развития тяжелых осложнений, вызванных лекарственными препаратами, привлекает внимание ученых и практиков к проблеме безопасности лекарственной терапии [1, 2, 5]. Своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций и информирование о них регуляторных органов позволяет проводить их анализ и на основании его результатов разрабатывать и внедрять в практику меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий лекарственной терапии, повышая ее безопасность [6–10].

Решение о применении в ветеринарии лекарственного препарата определяется соот-

ношением ожидаемой пользы к возможному риску его применения (польза/риск), которое зависит не только от фармацевтических и фармакотоксикологических свойств препарата, но и от показаний, по которому он применяется, наличия (или отсутствия) на рынке альтернативных лекарственных средств, применяемых по данному показанию. Соотношение польза/риск оценивается на основании информации, которая имеется на момент принятия решения о государственной регистрации лекарственного препарата.

Сведения, полученные в процессе пред-регистрационных доклинических и клинических исследований о нежелательных реакциях, побочном действии и эффективности лекарственного препарата могут подвергаться значительным изменениям при его применении на практике. Результаты рандомизиро-

ванных клинических исследований не могут содержать полную информацию, поскольку возможности таких исследований ограничены небольшим числом и аналогичностью подопытных животных (жесткие критерии включения животных в исследования), а также относительно короткой продолжительностью эксперимента. Отсроченные неблагоприятные побочные реакции, токсичность при длительном применении лекарственного препарата (эмбриотоксический, тератогенный, канцерогенный, мутагенный эффекты) могут возникать через месяцы и годы после воздействия лекарственного средства, в том числе у животных, подвергшихся воздействию препарата внутривутробно [3, 4]. Ограничены возможности клинических испытаний и в плане выявления значимых лекарственных взаимодействий при совместном применении нескольких лекарственных препаратов, поэтому не исключен риск, сопряженный с их непредсказуемым взаимодействием. Информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, использовании в специфических группах (например, для лечения старых, новорожденных или беременных животных) и лекарственном взаимодействии часто бывает неполной в предмаркетинговых исследованиях. Оценка ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата может также меняться при появлении на рынке новых, более эффективных и/или безопасных лекарственных средств, назначаемых при тех же показаниях.

В результате проведенного анализа систематизированы данные нормативно-правовых и методических документов по вопросам организации мониторинга безопасности фармакологических лекарственных средств, подготовлены рекомендации, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств.

Общая часть

Для отслеживания побочных эффектов лекарственных препаратов существуют системы фармаконадзора – мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств как в предрегистрационный период, так и

отслеживание, и анализ данных о действии препарата в пострегистрационный период, то есть, когда лекарственный препарат поступил в оборот (на рынок). Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что своевременное выявление непредвиденных побочных реакций (НПР) и информирование о них регуляторных органов позволяет проводить их анализ и на основании его результатов разрабатывать и внедрять меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий лекарственной терапии, повышая ее безопасность.

В соответствии с 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и международными нормами ответственность за безопасность выпускаемых лекарственных средств несет производитель/держатель регистрационного удостоверения, поэтому он обязан осуществлять постоянный контроль за безопасностью своей продукции и с учетом новой информации регулярно проводить повторную оценку соотношения польза/риск.

Производителям/держателям регистрационного удостоверения необходимо осуществлять мероприятия по мониторингу безопасности лекарственных средств в тесном контакте с регуляторными органами, сообщать федеральному органу исполнительной власти данные о выявленных побочных действиях, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их ветеринарному применению. Это позволит значительно снизить вероятность возникновения неблагоприятных последствий применения лекарственных препаратов за счет выявления факторов риска их развития, и разработки на основании полученных данных соответствующих рекомендаций для ветеринарных и фармацевтических специалистов.

С целью повышения ответственности организации за качество и безопасность лекарственного препарата, а также за своевременное принятие, в случае необходимости, адекватных мер, направленных на повышение безопасности лекарственной терапии, внутри организации-производителя лекарственного препарата и/или держателя регистрационного удостоверения (далее Организации) должна эффективно функционировать система фармаконадзора, которая в случае запроса фе-

деральным органом исполнительной власти (Россельхознадзором) информации о безопасности лекарственного препарата обязана представить всю имеющуюся информацию, позволяющую оценить соотношение польза/риск при применении препарата.

В целях эффективной работы службы фармаконадзора в Организации назначают Уполномоченного по фармаконадзору – специалиста с высшим ветеринарным, медицинским или фармацевтическим образованием, прошедшего дополнительную подготовку по фармаконадзору, который разрабатывает и согласовывает с регуляторными органами план фармаконадзора, в процессе разработки нового лекарственного препарата, перед его регистрацией или в других случаях, когда в этом возникает необходимость. План фармаконадзора разрабатывается на каждый лекарственный препарат и включает основные и дополнительные меры по мониторингу безопасности.

Для лекарственных препаратов, применение которых сопряжено со значительным риском развития НПР, и/или для лекарственных препаратов, о безопасности которых имеется недостаточно информации, должны быть предусмотрены дополнительные меры, направленные на решение этих проблем. План должен обновляться на существенных этапах обращения лекарственного препарата и по мере получения новой важной информации о безопасности продукта. В план фармаконадзора следует включать обзор известных данных по безопасности с приведением информации о важных выявленных рисках, потенциальных рисках и важных рисках, о которых имеется недостаточно информации.

Основной порядок осуществления фармаконадзора включает следующие этапы:

- внедрение систем и механизмов, обеспечивающих предоставление в доступной форме информации обо всех НПР, выявленных сотрудниками организации;
- своевременное предоставление регуляторным органам: спонтанных сообщений о НПР, отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного препарата и периодических отчетов по безопасности (PSUR);
- непрерывный мониторинг профиля безопасности лекарственных средств, включа-

ющий сбор спонтанных сообщений, оценку соотношения польза/риск, внесение изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, и взаимодействие с регуляторными органами.

План действий по каждой выявленной проблеме безопасности лекарственного препарата должен иметь следующую структуру: обозначение проблемы (например, гепатотоксичность, кардиотоксичность и др.); цель предлагаемых мер; обоснование предлагаемых мер; основные этапы оценки и отчетности.

Важную роль в выявлении и оценке проблем, связанных с безопасностью лекарственных препаратов, играет система организации получения сообщений о НПР. Основными источниками информации о НПР являются ветеринарные работники и пользователи лекарственных препаратов. Основные каналы поступления информации – спонтанные сообщения ветеринарных работников, сотрудников организации, в том числе ветеринарных представителей, телефон «горячей линии», Интернет-ресурсы организации.

Спонтанные сообщения. Это информация о НПР, поступающая от работников ветеринарии, пользователей, регуляторных органов и других организаций (региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, токсикологические центры и др.). В сообщениях описывается одна или более НПР у животных, которым применяли лекарственный препарат в ветеринарной практике. Для получения информации от пользователей и ветеринарных работников следует организовать телефонную линию или расширить функции уже существующей. Информацию о телефоне для сообщений о НПР, почтовом и электронном адресе службы фармаконадзора организации следует размещать в инструкции по применению лекарственного препарата или на упаковке, а также в других информационных ресурсах организации (Интернет, информационные брошюры и др.).

Стимулированные сообщения. Метод стимулированных сообщений используется на ранних этапах обращения лекарственного средства в течение ограниченного периода времени. В процессе активного распространения среди ветеринарных работников информации о безопасности лекарственного препарата, мерах предосторожности, которые

необходимо соблюдать при его применении, также распространяются формы извещения о НПР и ветеринарных работников просят отправлять информацию о подозреваемой НПР любым наиболее удобным для них способом (по почте, электронной почте, факсу и т. п.).

Активный мониторинг безопасности лекарственных препарата. В отличие от пассивного наблюдения, активный мониторинг предполагает планирование и организацию процесса непрерывного сбора информации с целью максимального выявления всех неблагоприятных эффектов.

Основной способ активного мониторинга – это регистрация НПР в ходе наблюдения ветеринарного врача за животными-пациентами, которым применяли лекарственный препарат в стационаре.

Активный мониторинг за животными-пациентами, получающими определенный лекарственный препарат амбулаторно, проводится следующим образом: владельцу животного, которому назначен этот препарат, предлагают заполнить анкету, и просят разрешение на последующий контакт с представителем организации для выяснения эффективности лечения и проявления побочных эффектов. Активный мониторинг может также осуществляться путем анализа ветеринарной документации или опроса ветеринарных врачей определенных учреждений для получения репрезентативной выборки. Данный подход наиболее эффективен для лекарственных препаратов, используемых, в основном, в учреждениях стационарного типа или регулярно посещаемых владельцами животных.

С целью выявления НПР служба фармаконадзора организации должна проводить мониторинг Интернет-ресурсов и специализированной литературы, сообщений от регуляторных органов, сообщений от партнеров и других баз данных.

Уполномоченный по фармаконадзору осуществляет координацию работы по безопасности лекарственных средств и отвечает за:

- функционирование и управление системой фармаконадзора в Организации;
- сбор, анализ и обобщение данных о выявленных НПР и о других проблемах с безопасностью и/или терапевтической эффективностью лекарственного препарата,

разрешенного к обращению на территории Российской Федерации;

- осуществление постоянной связи с регуляторными органами.

В обязанности уполномоченного по фармаконадзору входит обеспечение надлежащей работы службы фармаконадзора организации и эффективности ее функционирования, в том числе: создание и поддержание системы, гарантирующей доступность информации обо всех подозреваемых НПР, подготовку и предоставление в установленные сроки и в установленном формате в Россельхознадзор следующей информации:

- извещений о НПР и отсутствии терапевтической эффективности лекарственного препарата;
- периодических отчетов по безопасности (Periodic Safety Update Report);
- дополнительной информации по запросам компетентных органов, необходимой для оценки соотношения польза/риск, в том числе информации об ареале и объемах продаж лекарственных препаратов.

Информация о развитии серьезных (смерть, вынужденный убой животного, нетрудоспособность, врожденные аномалии развития), и непредвиденных (не отраженных в инструкции по применению лекарственного препарата), подозреваемых НПР на лекарственный препарат на территории Российской Федерации, в течение 5 рабочих дней с момента получения информации о НПР должна направляться (в виде «Извещения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств») в территориальное управление Россельхознадзора по субъекту Российской Федерации.

Информация о подозреваемых НПР, не относящихся к категории «серьезных непредвиденных», также направляется в территориальное управление Россельхознадзора по субъекту Российской Федерации. В случае применения препарата по незарегистрированным показаниям (off-label use) или в дозах, превышающих терапевтические, следует указывать на это при описании НПР. Информация о НПР, выявленных за рубежом и не относящихся к категории «серьезных непредвиденных», представляется в составе Периодического отчета по безопасности лекарственных средств (ПОБЛС).

Организация представляет в уполномоченный федеральный орган письма с информацией о новых проблемах с безопасностью лекарственного препарата, разрешенного к ветеринарному применению в Российской Федерации, включая сведения о решениях, принятых в других странах на основании новых данных о безопасности (ограничение или запрещение применения, дополнения и изменения в инструкции по применению в разделах, касающихся безопасности препарата, и др.).

О «серьезных подозреваемых НПР», выявленных за рубежом, рекомендуется сообщать не позднее чем через 10 сут с момента получения информации о НПР представителями компаний или производителями/держателями регистрационного удостоверения (день получения информации производителем считается днем 0). Обо всех подозреваемых НПР и случаях неэффективности препарата, выявленных на территории Российской Федерации, следует также сообщать не позднее следующих сроков с момента получения сведений представительством компании в России: 5 рабочих дней в случае, если НПР привела к летальному исходу или создала угрозу жизни; 10 рабочих дней в случае развития непредвиденных серьезных НПР или отсутствия терапевтической эффективности лекарственного средства, 30 рабочих дней в случае развития других НПР. Сведения об административных мерах в отношении препарата, зарегистрированного в Российской Федерации, принятые в других странах, производитель и/или держатель регистрационного удостоверения представляет в течение 15 рабочих дней с момента получения представительством компании в России.

В целях установления соответствия ранее имевшейся информации по безопасности лекарственного препарата, информации, полученной за отчетный период, и при необходимости принятия на основании новых данных решения о внесении изменений в регистрационную документацию лекарственного препарата, составляется периодический отчет ПОБЛС. Организации представляют ПОБЛС на все разрешенные к применению в России лекарственные препараты для ветеринарного применения (оригинальные и воспроизведенные). Данные по безопасности препарата, включенные в ПОБЛС, должны соответство-

вать отчетному периоду. Все неблагоприятные эффекты, информация о которых содержится в спонтанных сообщениях (за исключением случаев, когда ветеринарные работники расценивают их по-иному), следует расценивать как НПР, т. е. как реакцию, связанную с применением лекарственного средства.

Необходимо включать в ПОБЛС анализ информации об увеличении частоты сообщений об известных НПР. Результаты анализа должны позволять определить, отражают ли данные об увеличении частоты сообщений об известных НПР изменение профиля безопасности лекарственного препарата или могут быть объяснены другими причинами (например, особенностями популяции животных-пациентов или длительностью применения). При описании НПР необходимо использовать точные термины; представлять информацию на оригинальном языке с приложением резюме анализа на русском языке; в случае отсутствия в сообщении от ветеринарных работников диагноза, приводить предполагаемый диагноз на основании описания симптомов и лабораторных данных (обязательно указав это); в случае несогласия производителя с диагнозом ветеринарного работника указывать, сообщать всю информацию, которая была получена при описании конкретного случая.

Российские Организации представляют ПОБЛС на русском языке. Зарубежные Организации могут представлять ПОБЛС на английском языке с обязательным переводом на русский язык раздела «Резюме» («Executive summary»). В разделе «Резюме» в соответствии с международными требованиями необходимо указывать: число стран, в которых применяется лекарственный препарат; дозы, показания к применению; данные, которые дополнили основную информацию по безопасности; число пациентов, получавших препарата (или другие данные, позволяющие оценить объем его использования); число зарегистрированных серьезных и несерьезных НПР, которые вошли в Список (перечень) и сводные таблицы отчета; новые данные, связанные с безопасностью, которые обсуждаются в отчете, краткое заключение по безопасности средства.

В соответствии с необходимостью оценивать безопасность применения лекарственных средств в Российской Федерации в со-

проводительное письмо к ПОБЛС (на русском языке) следует также включать: перечисление всех НПР, выявленных на территории России за отчетный период; перечисление произошедших на территории Российской Федерации серьезных непредвиденных побочных эффектов НПР (за отчетный период); данные о серьезных неблагоприятных клинических последствиях, развившихся вследствие неправильного применения средства (с нарушением официально утвержденной инструкции) в Российской Федерации, например, использование по незарегистрированному показанию, превышение максимальной терапевтической дозы, неправильный путь введения и т. д.); информацию о количестве использованного препарата в целом в России и в отдельных регионах страны (за отчетный период).

В случае, когда лекарственные препараты производятся и/или распространяются двумя или большим числом организаций, ПОБЛС предоставляет каждый держатель регистрационного удостоверения.

Если организации связаны контрактными отношениями, необходимо определить организацию, ответственную за информирование о безопасности и предоставление ПОБЛС, и уведомить об этом Росельхознадзор. В ПОБЛС необходимо включать все данные о безопасности лекарственного средства, полученные от организации-партнера (даже если известно, что эти данные вошли в ПОБЛС другой организации).

Индивидуальные случаи НПР следует представлять в виде списка и/или итоговой таблицы.

Список должен содержать основную (не обязательно детальную) информацию о НПР и позволять идентифицировать отдельные сообщения в случае необходимости более подробного ознакомления с ними.

При большом числе сообщений о НПР их следует представлять как в виде списка, так и в виде итоговой таблицы. Симптомы НПР следует группировать в соответствии с анатомической (системы и органы) классификацией.

Целесообразно выделить отдельные таблицы (или графы) для серьезных НПР, несерьезных НПР. При небольшом числе сообщений о НПР или в случае, когда информацию трудно представить в форме таблицы, можно ис-

пользовать другой, более подходящий, способ представления данных.

Анализ применения лекарственного препарата должен соответствовать тому периоду, за который представлен ПОБЛС. Необходимо указать методы, применявшиеся для получения и оценки общего количества использованного препарата. Когда невозможно оценить число животных, получавших лекарственный препарат, необходимо объяснить причины этого. В таком случае используют другие способы оценки, такие как число проданных упаковок и другие приемлемые методы. Если данные основаны на информации, полученной за неполный отчетный период, их можно экстраполировать на весь период ПОБЛС. При этом необходимо объяснить, какие данные использовались и возможна ли экстраполяция (например, стабильные продажи за длительный период времени, сезонное использование средства). В ПОБЛС следует указывать информацию о количестве использованного лекарственного препарата в России и в отдельных регионах страны. По возможности следует приводить отдельно данные по разным видам, возрастным группам животных. Если в ПОБЛС включают данные о НПР, полученные при проведении клинических исследований зарегистрированных препаратов, необходимо это указать и привести соответствующие данные по количеству использованного препарата.

Может быть получена информация об индивидуальных случаях нежелательных реакций после подачи ПОБЛС. Если эта информация важна, то ее необходимо включить в следующий отчет.

Организации следует следить за научными публикациями и рассматривать НПР, развившиеся на действующее вещество, входящее в состав производимого препарата. Если конкретный литературный случай описан в нескольких источниках, информацию о нем включают в ПОБЛС один раз. Необходимо указывать, из какого источника получено сообщение. Если держатель регистрационного удостоверения располагает незначительным количеством новой информации, касающейся безопасности, целесообразно включить в ПОБЛС сообщения от пользователей. Такие сообщения не анализируют.

Необходимо описать критерии включения в ПОБЛС индивидуальных случаев развития НПР и привести краткий статистический анализ поступивших сообщений о нежелательных реакциях, при этом указать: число всех сообщений; общее число НПР, описанных в сообщениях; число сообщений, которые соответствуют критериям включения в ПОБЛС; число сообщений, которые не соответствуют критериям включения в ПОБЛС; число серьезных случаев; число несерьезных случаев; число НПР, «не включенных» в ПОБЛС.

При описании и объяснении случаев неэффективности терапевтического действия, особенно при лечении серьезных и угрожающих жизни состояний/заболеваний, например, наиболее тяжелых или непредвиденных случаев (их природы, механизма, частоты сообщений и т. д.), акцент должен быть сделан на обсуждении конкретного случая.

В ПОБЛС необходимо включать информацию и обсуждение результатов всех законченных исследований (неклинических, клинических, токсикологических), а также публикации (статьи, тезисы и др.) об исследованиях, содержащих сведения (как положительные, так и отрицательные), которые могут изменить представление о безопасности средства. Все виды исследований должны быть с четким и кратким описанием дизайна исследования и его результатов; особое внимание следует уделять стандартным оценкам безопасности полученных данных.

Заключение отчета по безопасности лекарственного препарата должно быть направлено на общую оценку соотношения польза/риск в свете данных, представленных в отчете, и содержать информацию о том, какие данные не соответствуют прежним представлениям о безопасности и референтной информации по безопасности, изложенной в инструкции по ветеринарному применению, а также разъяснение и обоснование любых рекомендованных или предпринятых мер по повышению безопасности лекарственного препарата.

Заключение

Методические подходы к организации службы мониторинга безопасности лекарственных препаратов для ветеринарного

применения в организациях разработчиков/производителях лекарственных средств, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств, могут быть использованы разработчиками и производителями лекарственных препаратов, специалистами ветеринарных и фармацевтических организаций, что позволит снизить вероятность возникновения неблагоприятных последствий лекарственной терапии за счет выявления и устранения факторов риска их развития и подготовки на основании полученных данных рекомендаций для специалистов ветеринарных и фармацевтических организаций и пользователей лекарственных средств.

Литература

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М., 2004. 200 с.
2. Брайцева Е. В. Совершенствование мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 18 с.
3. Кулес В. Г. Клиническая фармакология. М., 2006. 938 с.
4. Рейхарт Д. В. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. М.: Литтерра, 2007. 256 с.
5. Пересмотренная стратегия в области лекарственных средств. Резолюция 52-й сессии Всемирной организации здравоохранения. WHA 52.19. п. 1.(4).
6. Приказ Минсельхоза России от 24.10.2011 № 376 «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для ветеринарного применения в целях подтверждения его государственной регистрации».
7. Приказ Минсельхоза РФ от 10.10.2011 № 357 «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для ветеринарного применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для ветеринарного при-

менения и предоставления информации об этом».

8. ICH: E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2E Pharmacovigilance Planning; E2F Development Safety Update Report.
9. Procedure for adherence of non-member countries to council acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals. Annex to the Council Decisions ENV/MC/CHEM (98) 17.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Volume 9, January 2007.

References

1. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Adverse side reactions and control of drug safety. M., 2004; 200. (In Russ.)
2. Braytseva E. V. Improving of monitoring of adverse side reactions to drugs: avtoref. dis. ... PhD. M., 2001; 18. (In Russ.)
3. Kukes V. G. Clinical pharmacology. M., 2006; 938. (In Russ.)
4. Reyhart D. V. Complications of pharmacotherapy. Adverse side drug reactions. M.: Litterra, 2007; 256. (In Russ.)
5. Revised drug strategy. Resolution of the 52nd session of the World Health Organization.WHA 52.19. Section 1. (4).
6. Order of the Ministry of Agriculture of Russia dated 10.24.2011 No. 376 "On approval of the form of a document containing the results of monitoring the safety of a medicinal product for veterinary use in order to confirm its state registration."
7. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of 10.10.2011 No. 357 "On approval of the procedure for monitoring the safety of medicines for veterinary use, registration of side effects, serious adverse reactions, unforeseen undesirable reactions when using drugs for veterinary use and providing information about it."
8. ICH: E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2E Pharmacovigilance Planning; E2F Development Safety Update Report.
9. Procedure for adherence of non-member countries to council acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals. Annex to the Council Decisions ENV/MC/CHEM (98) 17.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Volume 9, January 2007.

УДК 619:616.995.1-085

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88

Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолезе и нематодозах пищеварительного тракта овец

Екатерина Владимировна Лагерёва¹, Владислав Евгеньевич Абрамов¹,
Маулди Баудинович Мусаев¹, Салават Самадович Халиков²

¹Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, 28, e-mail: secretar@vniigis.ru

²Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28, e-mail: salavatkhaliakov@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.04.2019; принята в печать: 17.04.2019

Аннотация

Цель исследования: определить эффективность и провести титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола при фасциолезе и нематодозах пищеварительного тракта овец.

Материалы и методы. Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола на основе низкомолекулярного полимера поливинилпирролидона-17 проводили в Северокавказском Федеральном округе Чеченской Республики с 15 по 30 декабря 2018 г. на 65 овцах тушинской породы, спонтанно инвазированных нематодами пищеварительного тракта и фасциолами. В опыт отбирали зараженных овец по результатам копроовоскопических исследований методом Фюллеборна с использованием раствора аммиачной селитры. Отобранных в опыт овец распределили по принципу аналогов на 5 групп. 15 овцам первой подопытной группы препарат вводили перорально в форме водного раствора с помощью бутылки в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг), второй группы – 4,0 мг/кг (40 мг/кг), третьей группы – 5 мг/кг (50 мг/кг по препарату). Четвёртой группе овец для контроля вводили смесь триклабендазола и албендазола (в соотношении 1 : 1) в дозе 4 мг/кг. Пятая группа из пяти овец служила чистым контролем и препарат не получала. После дачи препаратов в течение трех суток наблюдали за клиническим состоянием подопытных овец.

Для определения эффективности против фасциол через 8–10 сут после дачи препаратов были убиты по 5 овец с каждой группы с гельминтологическим вскрытием печени. Также отобраны пробы фекалий индивидуально от каждого животного и исследованы методом Фюллеборна. Учёт эффективности препаратов проводили методом «критический тест» и гельминтологическим вскрытием печени после убоя согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995 г).

Результаты и обсуждение. Супрамолекулярный комплекс на основе албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг по ДВ (40 мг/кг по препарату) однократно показал 100%-ную эффективность по данным копроовоскопии и убоя против смешанной инвазии, вызванной фасциолами и нематодами пищеварительного тракта овец. Эта доза была наименьшей, при которой получена высокая эффективность и она принята нами, как терапевтическая. Смесь субстанций албендазола и триклабендазола в той же дозе показала слабую эффективность – соответственно 22,0 и 24,5%. Таким образом, получена высокая эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола против фасциол и нематод пищеварительного тракта в 5 раз сниженной терапевтической дозе. Преимуществом препарата является и то, что содержащий в нём албендазол не обладает эмбриотропным действием.

Ключевые слова: супрамолекулярный комплекс, албендазол, триклабендазол, фасциолез, нематодозы пищеварительного тракта, овцы.

Для цитирования: Лагерёва Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С. Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолезе и нематодозах пищеварительного тракта овец // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 82–88. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88.

© Лагерёва Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С.

Efficacy of Supramolecular Complex Based on Albendazole and Triclabendazole Against Fasciolosis and Gastro-Intestinal Nematodosis of Sheep

Ekaterina V. Lagereva¹, Vladislav E. Abramov¹, Mauldi B. Musaev¹, Salavat S. Khalikov²

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: sekretar@vniigis.ru

²A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov Street, Moscow, 119991, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Received on: 10.04.2019; accepted for printing on: 17.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to define efficacy and to carry out titration of therapy dose of supramolecular complex of albendazole extra and triclabendazole in case of fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep.

Materials and methods. Testing the effectiveness of supramolecular complex of albendazole extra and triclabendazole based on low-molecular polymer polyvinylpyrrolidone-17 were carried out in the North Caucasian Federal District of the Chechen Republic from December 15 to December 30, 2018 on 65 sheep of the Tushino breed spontaneously infected by gastro-intestinal nematodes and *Fasciola* sp. Infected sheep were selected for the study based on the coproovoscopic studies by the Fulleborn's method with the use of the ammonium nitrate solution. Selected sheep were divided into 5 groups based on matching criteria. 15 sheep of the first group were administered the preparation orally in a form of aqueous solution using a bottle in a dosage of 2.0 mg/kg of active substance (20 mg/kg of the preparation), second group – 4.0 mg/kg (40 mg/kg), third group – 5 mg/kg (50 mg/kg of the preparation). Fourth group of sheep was administered the mixture of triclabendazole and albendazole for the control (1 : 1 proportion), in a dosage of 4.0 mg/kg. Fifth group of five sheep was a clean control group and did not receive any preparations. After the administering of the preparation, clinical condition of the studied sheep was observed for three days. To determine the effectiveness of the preparation against *Fasciola* sp., after 8–10 days after the administration of the preparation, 5 sheep of each group were slaughtered for the helminthologic dissection of the liver. Also, the feces samples were collected from each animal and they were studied by the Fulleborn's method. Estimation of the efficiency of the drugs was performed by the method of "critical test" and helminthological dissection of the liver after slaughter according to the Guidelines approved by the World Association for the Progress of Veterinary Parasitology (1995).

Results and discussion. Supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole at a dose of 4.0 mg/kg (40 mg/kg in the preparation) once showed 100% effectiveness according to coproovoscopy and slaughter against mixed infection caused by *Fasciola* sp. and gastro-intestinal nematodes of sheep. This dosage was the lowest during which the high efficiency was shown and it was accepted by us as a therapeutic. The mixture of albendazole and triclabendazole at the same dosage showed less efficiency, 22.0 and 24.5 respectively. Thus, the high efficiency of the supramolecular complex against *Fasciola* sp. and gastro-intestinal nematodes 5 times weaker in the therapeutic dosage was obtained. The advantage of the drug is that albendazole in it does not have an embryotropic effect.

Keywords: supramolecular complex, albendazole, triclabendazole, fasciolosis, gastro-intestinal nematodosis, sheep.

For citation: Lagereva E. V., Abramov V. E., Musaev M. B., Khalikov S. S. Efficacy of supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole against fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 82–88. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88.

Введение

Сдерживающим фактором в развитии и повышении продуктивности животных являются инфекционные и инвазионные болезни.

Одним из резервов повышения продуктивности является профилактика и лечение животных от паразитозов.

Паразитарные болезни в нашей стране представляют серьезную проблему для интенсивного развития животноводства, особенно в хозяйствах с большой концентрацией поголовья.

Гельминтозы животных широко распространены в России и в других странах и причиняют большой экономический ущерб животноводству вследствие снижения всех видов продуктивности, отставания в росте и развитии молодняка и гибели животных, особенно молодняка [15].

Одним из широко применяемых антигельминтиков для борьбы с гельминтозами является албендазол, который в основном, обладает нематодоцидным действием, а также опосредованно действует на цестод и трематод [1–3].

Албендазол применяют на овцах, козах и крупном рогатом скоте, лошадях и плотоядных против гельминтозов, включая желудочно-кишечные стронгилятозы (гемонхоз, буностомоз, хабертиоз, унцинариоза и анкилостомоз), эзофагостомоз, мецистоцирроз, маршаллагриоз, коопериоз, нематодироз, стронгилоидоз, трихостронгилёз, токсокароз, токсаскаридоз, легочные нематодозы (диктиокаулез, мюллериоз, протострогилёз и др.). Препарат имеет широкий спектр действия. Недостатком этого препарата является то, что он в дозе 7,5 мг/кг обладает тератогенным действием [5], что ограничивает его применение продуктивным животным.

Широкое распространение в нашей стране имеет фасциолёз. Инвазированность овец и крупного рогатого скота фасциолами в отдельных регионах достигает 50–90% [2, 6, 7, 9, 10]. Особенно широко распространён фасциолёз на Северном Кавказе [4, 9–12].

Фасциолы, паразитируя в печени, вызывают тяжелые патологические изменения, особенно, в период острого течения болезни.

Для дегельминтизации животных при фасциолёзе предложено большое число анти-

гельминтиков [1, 2]. Наиболее широко применяемым и востребованным против взрослых и молодых фасциол является импортный фасциоцид триклабендазол (син. фазинекс – 5%-ная суспензия). Особенно необходим препарат против молодых фасциол в южных регионах страны, где чаще отмечают случаи падежа животных от острого фасциолёза.

Массовая дегельминтизация этим препаратом ограничивается его дороговизной, низкой растворимостью, плохой биодоступностью и тем, что до 70% его выводится из организма животных с фекалиями, загрязняя окружающую среду.

Ощутимый ущерб жвачным животным наносится при смешанной инвазии, когда одновременно могут паразитировать нематоды пищеварительного тракта, легочные нематоды и трематоды, поэтому дегельминтизация животных антигельминтиком с широким спектром действия весьма актуальна.

В последние годы российскими учёными используются безотходные твёрдофазные механохимические технологии получения лекарственных средств широкого назначения [2, 11–13]. В результате проведения совместных работ сотрудниками института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИП им. К. И. Скрябина с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью разработан инновационный препарат в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанций албендазола и триклабендазола и водорастворимого низкомолекулярного поливинилпирраллидона (ПВП-17), который представляет собой тонкодисперсный легко сыпучий растворимый в воде порошок с размером частиц до 10 микрон [14, 16].

Целью наших исследований было определить эффективность и провести титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец.

Супрамолекулярный комплекс албендазола экстра и триклабендазола на основе полимера ПВП-17 (АБЗ-экстра : ТКБ : ПВП-17 = 1 : 1 : 98) – белый порошок с размером частиц до 10 микрон, полученный с применением

механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью. В отличие от субстанций триклабендазола и албендазола препарат хорошо суспендируется и растворяется в воде. Разработанная новая отечественная лекарственная форма предназначена для лечения животных при острой и хронической форме фасциолёза и нематодозах пищеварительного и лёгочного трактов.

Материалы и методы

Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола на основе низкомолекулярного полимера ПВП-17 проводили в Северокавказском Федеральном округе Чеченской Республики с 15 по 30 декабря 2018 г. в с. Асланбек-Шерипово Шатойского района на овцах тушинской породы. В опыт подобрали 65 овец, спонтанно инвазированных одновременно нематодами пищеварительного тракта и фасциолами по результатам предварительных копроовоскопических исследований методом Фюллеборна с использованием раствора аммиачной селитры. Пробы фекалий отбирали ректально от каждой овцы и на шею вешали номерные бирки. Среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий определяли с помощью камеры ВИГИС.

Отобранных в опыт овец распределили по принципу аналогов на 5 групп. 15 овцам первой подопытной группы препарат вводили перорально в форме водного раствора с помощью бутылки в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг), второй группы – 4,0 мг/кг (40 мг/кг), третьей группы – 5 мг/кг (50 мг/кг по препарату). Четвёртой группе овец для контроля вводили смесь триклабендазола и албендазола (в соотношении 1 : 1) в дозе 4 мг/кг. Пятая группа из пяти овец служила чистым контролем и препарат не получала. После дачи препаратов в течение трех суток наблюдали за клиническим состоянием подопытных овец.

Для определения эффективности против фасциол через 10 сут после дачи препаратов были убиты по 5 овец с каждой группы с гельминтологическим вскрытием печени; пробы фекалий индивидуально от каждого животного исследовали методом Фюллеборна.

Учёт эффективности препаратов проводили методом «критический тест» и гельминто-

логическим вскрытием печени после убоя по 5 овец с группы согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995).

Результаты и обсуждение

Экстенсинвазированность овец фасциолами в исследованном населенном пункте составила 56,7%. Яйца нематод обнаружены в 96 пробах.

Результаты титрации супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец приведены в табл. 1. До опыта у овец первой группы среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий составило $27,9 \pm 1,86$ экз., яиц нематод $88,7 \pm 5,91$; во второй, соответственно $27,1 \pm 1,81$ и $82,8 \pm 5,52$; в третьей $28,7 \pm 1,91$ и $86,0 \pm 5,73$; в четвёртой $23,7 \pm 1,86$ и $82,0 \pm 5,47$; в пятой $28,6 \pm 1,91$ и $81,9 \pm 5,46$ экз.

По данным копроовоскопических исследований после дегельминтизации овец через 12 сут у овец первой подопытной группы среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий снизилось до $5,1 \pm 0,51$ экз., яиц нематод – до $15,2 \pm 1,01$ экз. У овец второй и третьей групп яиц фасциол и нематод в фекалиях не обнаружено. У овец четвёртой группы число яиц фасциол снизилось до $18,4 \pm 1,86$, яиц нематод – до $61,9 \pm 4,13$ экз.

Результаты изучения эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец по данным убоя и гельминтологического вскрытия печени сведены в табл. 2.

По данным убоя через 8–10 сут пяти овец пятой контрольной группы с гельминтологическим вскрытием печени интенсивность инвазии составила $18,8 \pm 3,76$ экз./гол.

После дегельминтизации супрамолекулярным комплексом в дозе 2,0 мг/кг по ДВ из пяти овец первой подопытной группы одна освободилась от фасциол, у четырех обнаружено в среднем по $2,2 \pm 0,44$ экз. фасциол. Экстенсэффективность составила 98,8%. При вскрытии овец 2 и 3-й групп после дачи супрамолекулярного комплекса в дозах соответственно 4,0 и 5,0 мг/кг фасциол не обнаружили. Эффективность препарата составила 100 %. В овец четвертой группы после введения смеси субстанций албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг в 5 раз уменьшенной терапевтической дозе обнаружено в среднем $13,8 \pm 2,76$ экз. фасциол. Эффективность составила 26,8%.

Таблица 1

Эффективность супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах овец (копроовоскопия, «критический тест»)

Гельминтоз	Число овец в группе	Среднее число яиц гельминтов в 1 г фекалий		Процент снижения числа яиц в фекалиях	ЭЭ, %
		до лечения	после лечения		
Группа 1 (супрамолекулярный комплекс в дозе 2,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	27,9±1,86	5,1±0,51	87,1	0
Нематодозы		88,7±5,91	15,2±1,01	82,9	0
Группа 2 (супрамолекулярный комплекс в дозе 4,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	27,1±1,81	0	100	100
Нематодозы		82,8±5,52	0	100	100
Группа 3 (супрамолекулярный комплекс в дозе 5,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	28,7±1,91	0	100	100
Нематодозы		86,0±5,73	0	100	100
Группа 4 (смесь албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	23,6±1,57	18,4±1,84	22,0	0
Нематодозы		82,0±5,47	61,9±4,13	24,5	0

Таблица 2

Эффективность супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец по данным убоя и гельминтологического вскрытия печени

Группа овец	Число овец в группе	Доза, мг/кг	Среднее число фасциол, экз.	ИЭ, %	ЭЭ, %
1 подопытная	5	2,0	2,2± 0,44	98,8	20,0
2 подопытная	5	4,0	0	100	100
3 подопытная	5	5,0	0	100	100
4 подопытная	5	4,0	13,8± 2,76	26,8	0
5 контрольная	5	–	18,8± 3,76	0	0

Гельминтологическое вскрытие пищеварительных трактов, просеивание содержимого и отбор матриксов подопытных и контрольной групп овец для определения эффективности препаратов при нематодозах не проводили из-за отсутствия технической возможности в хозяйствах, ограничились копроовоскопическими исследованиями.

Заключение

Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при одновременном инвазировании фасциолами и нематодами пищеварительного тракта овец в дозе 4,0 мг/кг по ДВ (40 мг/кг по препарату) однократно перорально в форме водного раствора показало 100%-ную эффективность по данным копроовоскопии и убоя животных. Эта доза была наименьшей, при которой получена высокая эффективность и она принята нами как тера-

певтическая. Смесь субстанций албендазола и триклабендазола в той же дозе проявила слабую эффективность – соответственно 22,0 и 24,5%.

Таким образом, супрамолекулярный комплекс албендазола и триклабендазола высоко эффективен против фасциол и нематод пищеварительного тракта в 5 раз пониженной терапевтической дозе. Достоинством препарата является и тот факт, что содержащий в нём албендазол не обладает эмбриотропным действием.

Литература

- Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 406 с.
- Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Поляков Н. А., Мусаев М. Б., Варламова А. И., Садов К. М., Лимова Ю. В. Применение нано- и механохимической технологии и адресной доставки для разработки антигельминтных пре-

- паратов: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2016. Вып. 17. С. 30–36.
3. Архипов И. А., Мусаев М. Б. Разработка новых лекарственных форм антигельминтиков и перспективы их применения // Матер. докл. Междунар. конф., посвящ. 80-летию Самарской НИВС. 2009. С. 22–25.
 4. Атаев А. М. Эколого-эпизоотологический анализ фасциолёза животных и совершенствование мер борьбы с ним в юго-восточном регионе Северного Кавказа: автореф. дис. ... д-ра вет. наук. 1990. 40 с.
 5. Гаджиев И. М. Влияние антигельминтиков ивермектина, албендазола и фенотиазина на эмбриогенез и генетические структуры животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 1985. 21 с.
 6. Горохов В. В. Эпизоотический процесс при фасциолёзе и биологические основы регуляции численности моллюсков – промежуточных хозяев в профилактике гельминтозов: дис. ... д-ра биол. наук. 1986. 516 с.
 7. Горохов В. В. Прогноз эпизоотической ситуации в РФ по основным гельминтозам на 2014 год // Российский паразитологический журнал. 2014. № 2. С. 32–33.
 8. Диденко П. П., Архипов И. А., Успенский А. В., Мусаев М. Б. Способ получения растворимых комплексных препаратов из нерастворимых в воде субстанций лекарственных средств. Патент №2524652 // Бюл. № 21, 27.07.2014 г.
 9. Коляда Е. Е. Эпизоотология и терапия фасциолёза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 2004. 25 с.
 10. 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.
 11. Мусаев М. Б. Изыскание отечественных препаратов для терапии трематодозов животных и их антигельминтная и фармако-токсикологическая характеристика: дис. ... д-ра вет. наук. 2010. – 345 с.
 12. Мусаев М. Б., Миленина М. В., Архипов И. А., Халиков С. С., Михайлицин Ф. С., Варламова А. И. Эффективность супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерными наполнителями при фасциолёзе // Российский паразитологический журнал. М., 2017. Т. 41, № 3. С. 271–276.
 13. Мусаев М. Б., Миленина М. В., Джамалова А. З., Берсанова Х. И. и др. Комиссионное испытание супрамолекулярного комплекса триклабендазола при фасциолёзе овец: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2017. Вып. 18. С. 293–297.
 14. Мусаев М. Б., Шумаков И. Е., Халиков М. С., Емельянова Н. Б., Кочетков П. П., Патюков Н. Е., Абрамов Е. В. Сроки выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов в результате применения триклафасцида на овцах // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12, № 3. С. 67–75.
 15. Сафиуллин Р. Т. Экономическое обоснование паразитарных болезней крупного рогатого скота: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». М., 2002. Вып. 3. С. 297–300.
 16. Халиков С. С., Мусаев М. Б., Халиков М. С., Архипов И. А. Применение механохимической технологии при создании эффективного препарата для лечения фасциолёза: матер. докл. междунар. науч. конф. «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения». Суздаль, 2018. С. 237–238.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and administration. M., 2009; 406. (In Russ.)
2. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Polyakov N. A., Musaev M. B., Varlamova A. I., Sadov K. M., Limova Yu. V. Use of nano- and mechanochemical technology and address delivery for anthelmintic preparations: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “The theory and practice of protection from parasitic diseases”. M., 2016; 17: 30–36. (In Russ.)
3. Arkhipov I. A., Musayev M. B. Development of new dosage forms of anthelmintic preparations and the prospects for their use: materials of the reports of the International conference dedicated to the 80th anniversary of the Samara veterinary station of the scientific research (NIVS). 2009; 22–25. (In Russ.)
4. Atayev A. M. Ecological and epizootological analysis of fasciolosis of animals and improving of measures to combat the fasciolosis in the southeastern region of the North Caucasus: avtoref. dis. ... Phd. 1990; 40. (In Russ.)
5. Gadzhiyev I. M. The influence of anthelmintic preparations ivermectin, albendazole and

- phenothiazine on embryogenesis and genetic structures of animals: avtoref. dis. ... Phd. M., 1985; 21. (In Russ.)
6. Gorokhov V. V. Epizootic process in fasciolosis and biological basis for the regulation of the number of shell-fish – intermediate hosts – in the prevention of helminth infections: avtoref. dis. ... Phd. 1986; 516. (In Russ.)
 7. Gorokhov V. V. The prognosis of the epizootic situation in the Russian Federation on the main helminthic infections for 2014. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. 2014; 2: 32–33. (In Russ.)
 8. Didenko P. P., Arkhipov I. A., Uspensky A. V., Musaev M. B. A method for producing soluble complex preparations from non-water-soluble medicinal products. Patent number 2524652. Patent office journal. No. 21, 07.27.2014
 9. Kolyada E. E. Epizootology and therapy of fasciolosis and dicrocoeliosis of cattle in the Middle Volga region: avtoref. dis. ... Phd. M., 2004; 25. (In Russ.)
 10. Loshkareva V. V. Maritogony of trematodes in cattle and optimization of the timing of the use of anthelmintic preparations in the conditions of the Middle Pre-Urals: avtoref. dis. ... Phd. M., 2005; 25. (In Russ.)
 11. Musayev M. B. The survey of the locally produced drugs for treating trematodes in animals and their anthelmintic and pharmacotoxicological characteristics: avtoref. dis. ... Phd. 2010; 345. (In Russ.)
 12. Musayev M. B., Milenina M. V., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Mikhaylitsyn F. S., Varlamova A. I. Efficiency of supramolecular triclabendazole complexes with polymeric fillers during fasciolosis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. M., 2017; 41(3): 271–276. (In Russ.)
 13. Musayev M. B., Milenina M. V., Dzhamalova A. Z., Bersanova Kh. I. et al. Commission test of the supramolecular of triclabendazole complex in treating fasciolosis in sheep: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. M., 2017; 18: 293–297. (In Russ.)
 14. Musayev M. B., Shchumakov I. E., Khalikov M. S., Emelyanova N. B., Kochetkov P. P., Patyukov N. E., Abramov E. V. Time of the elimination of residual amounts of triclabendazole and its metabolites as a result of the use of triclabendazole in sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. M., 2018; 12(3): 67–75. (In Russ.)
 15. Safiullin R. T. Economic reasons for parasitic diseases of cattle: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. M., 2002; 3: 297–300. (In Russ.)
 16. Khalikov S. S., Musayev M. B., Khalikov M. S., Arkhipov I. A. The use of mechanochemical technology in the creation of an effective drug for the treatment of fasciolosis: materials of the reports of the international scientific conference “Kinetics and mechanism of crystallization. Crystallization and materials of the new generation. Suzdal, 2018; 237–238. (In Russ.)

УДК 632.93

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-89-94

Получение иммунореагентов для серологического определения возбудителей дитиленхозов сельскохозяйственных и декоративных культур

Константин Олегович Бутенко, Александр Александрович Шестеперов

Всероссийский 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», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: k002@yandex.ru

Поступила в редакцию: 25.03.2019; принята в печать: 02.04.2019

Аннотация

Цель исследований: – получение иммунореагентов для определения двух видов паразитических нематод – *Ditylenchus destructor* и *D. dipsaci* (препаратов антигенов и антисывороток к ним).

Материалы и методы. Было проведено три иммунизации лабораторных животных (белые беспородные мыши) в дозе 20 мкг целевого белка на особь с интервалом 7–10 сут. Характеристика эффективного титра полученных антисывороток была выполнена методом дот-ИФА с использованием вторичных антител козы к иммуноглобулинам мыши, конъюгированных с щелочной фосфатазой. Для количественного определения специфичности полученных иммунореагентов использовали планшетный ИФА в непрямом формате.

Результаты и обсуждение. Полученные антисыворотки имеют специфичность по отношению к двум видам нематод *D. destructor* и *D. dipsaci*, а также к одному представителю непаразитических нематод *Rhabditis* sp. Специфичность получаемых антисывороток находится в пределах 82–97 %. Чувствительность антисывороток к гомогенатам стеблевых нематод растений *D. destructor* и *D. dipsaci* при титре антисывороток 1 : 3000 составляет 1 нг и 50 нг соответственно.

Ключевые слова: нематоды, растения, почва, картофель, дитиленхозы, эффективность, диагностика, специфичность.

Для цитирования: Бутенко К. О., Шестеперов А. А. Получение иммунореагентов для серологического определения возбудителей дитиленхозов сельскохозяйственных и декоративных культур // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 89–94. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-89-94.

© Бутенко К. О., Шестеперов А. А.

Obtaining Immuno Reagents for Serological Determination of Ditylenchosis Agents in Agricultural and Ornamental Plants

Konstantin O. Butenko, Alexander A. Shesteporov

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: k002@yandex.ru

Received on: 25.03.2019; accepted for printing on: 02.04.2019

Abstract

The purpose of the research is obtaining immuno reagents for determination of two types of parasitic nematodes *Ditylenchus destructor* and *D. dipsaci* (antigens and antisera for them).

Materials and methods. Three immunizations of laboratory animals (white scrub mice) have been carried out at a dose of 20 mcg of the target protein per animal at 7–10 day intervals. The efficient titer of the antisera obtained was described by the Dot-ELISA method using secondary goat anti-mouse immunoglobulins conjugated with alkaline phosphatase. For measuring a specificity of the obtained immuno reagents, an ELISA plate in an indirect format was used.

Results and discussion. The antisera obtained have a specificity for two types of nematodes *D. destructor* and *D. dipsaci*, and for one non-parasitic nematode *Rhabditis* sp. The specificity of the obtained antisera ranges from 82 to 97%. The sensitivity of antisera to homogenates of stem nematodes *D. destructor* and *D. dipsaci* of plants at the antiserum dilution 1 : 3000 is 1 ng and 50 ng accordingly.

Keywords: nematodes, plants, soil, potato, ditylenchosis, efficiency, diagnostics, specificity.

For citation: Butenko K. O., Shesteporov A. A. Obtaining Immuno Reagents for Serological Determination of Ditylenchosis Agents in Agricultural and Ornamental Plants. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Parasitology. 2019; 13 (2): 89–94. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-89-94.

Введение

В последние годы показана высокая распространённость дитиленхозов сельскохозяйственных (картофель, земляника, лук, чеснок) и декоративных (флоксы) культур. Вредоносность дитиленхозов в растениеводстве по нашим и литературным данным достигает 30–70% в зависимости от природных и хозяйственно-экономических условий [1, 2, 7].

Согласно требованиям современного сельскохозяйственного производства и товарообмена, определены и действуют условия применения высокоточных средств определения возбудителей дитиленхозов на молекулярном уровне. Наиболее доступными для использования с обсуждаемой целью на сегодняшний день признаются методы иммуноферментного и иммунохроматографического анализа [3–5]. В то же время, есть основания считать,

что существующие методы молекулярной диагностики фитопаразитических нематод могут обладать ложной специфичностью в зависимости от вида определяемых нематод. Накопленные данные по молекулярной структуре организмов позволяют охарактеризовать получаемые антигены по их предполагаемой иммунной силе [6, 8–10].

Таким образом, получение иммунореагентов для серологических методов определения возбудителей дитиленхозов сельскохозяйственных и декоративных культур является возможным и необходимым для успешного контроля данных патогенов в современном сельском хозяйстве.

В задачи данной работы входило получение аналитических количеств антигенов для определения нематод *D. destructor* и *D. dipsaci* серологическими методами; хроматографи-

ческая очистка полученных антигенов путём деления их на фракции; получение антисывороток, специфичных к антигенным детерминантам белков нематод; оценка полученных иммунореагентов по степени специфичности и чувствительности.

Материалы и методы

Выделение и очистку гомогенатов видоспецифичных антигенов нематод *D. destructor* и *D. dipsaci* проводили по методике Виноградской [3].

В качестве основного антигена считали специфические белки исследуемых видов нематод, подобранные по литературе (интернет-каталог <http://www.uniprot.org/>). Для расчётов их концентраций в образцах использовали молекулярные характеристики данных белков (молекулярная масса, первичная последовательность, коэффициент молярной экстинкции).

Иммунизацию лабораторных животных – белых беспородных мышей и оценку полученных антисывороток осуществляли по принятым в практике молекулярной биологии протоколам [8]. Было проведено три иммунизации в дозе 20 мкг целевого белка на особь с интервалом 7–10 сут. Первая и вторая иммунизация были проведены с использованием адьюванта Фройнда, третья – без адьюванта.

Характеристика эффективного титра полученных антисывороток была выполнена методом дот-ИФА с использованием вторичных антител козы к иммуноглобулинам мыши, конъюгированных с щелочной фосфатазой.

Для количественного определения специфичности полученных иммунореагентов использовали планшетный ИФА в непрямом формате.

Сравнительную оценку полученных иммунореагентов для детекции возбудителей дитилленхозов растений на молекулярном уровне проводили с использованием методов нормальной статистики.

Результаты и обсуждение

1. Получение антигенов для определения нематод *D. destructor* и *D. dipsaci* серологическими методами.

Гомогенаты нематод *D. destructor* были выделены из культур, поддерживаемых на мицелии гриба *Alternaria solani*. Гомогенаты нематод *D. dipsaci* были выделены из заражённых растений флокса метельчатого.

Полученные количества гомогенатов нематод *D. destructor* и *D. dipsaci* в качестве антигенов для иммунизации лабораторных животных составляют соответственно 0,074 и 0,065 мг видоспецифического белка var-2 и ccos-1 в каждом конкретном случае (табл. 1).

Таблица 1

Количество гомогенатов паразитических нематод *D. destructor* и *D. dipsaci*

Гомогенат	Видоспецифический белок	Значение оптической плотности раствора при А 280, о. е.	Коэффициент молярной экстинкции	Концентрация белка в пробе, мг/мл
<i>D. destructor</i>	var-2	0,32	0,23	0,074
<i>D. dipsaci</i>	ccos-1	0,14	0,48	0,065

2. Оценка полученных иммунореагентов по степени специфичности и чувствительности.

Наибольший титр антисывороток в обоих случаях составил 1 : 3125.

Сравнение иммунохимической специфичности полученных антисывороток показало, что наибольшие перекрёстные реакции отмечаются по отношению к родственным видам нематод (рис. 1).

Сравнение результатов определения иммунохимической специфичности для определения требуемых видов нематод приведено в табл. 2.

Чувствительность антисывороток к гомогенатам стеблевых нематод растений *D. destructor* и *D. dipsaci* при титре антисывороток 1 : 3000 составляла 1 нг и 50 нг соответственно (рис. 2).

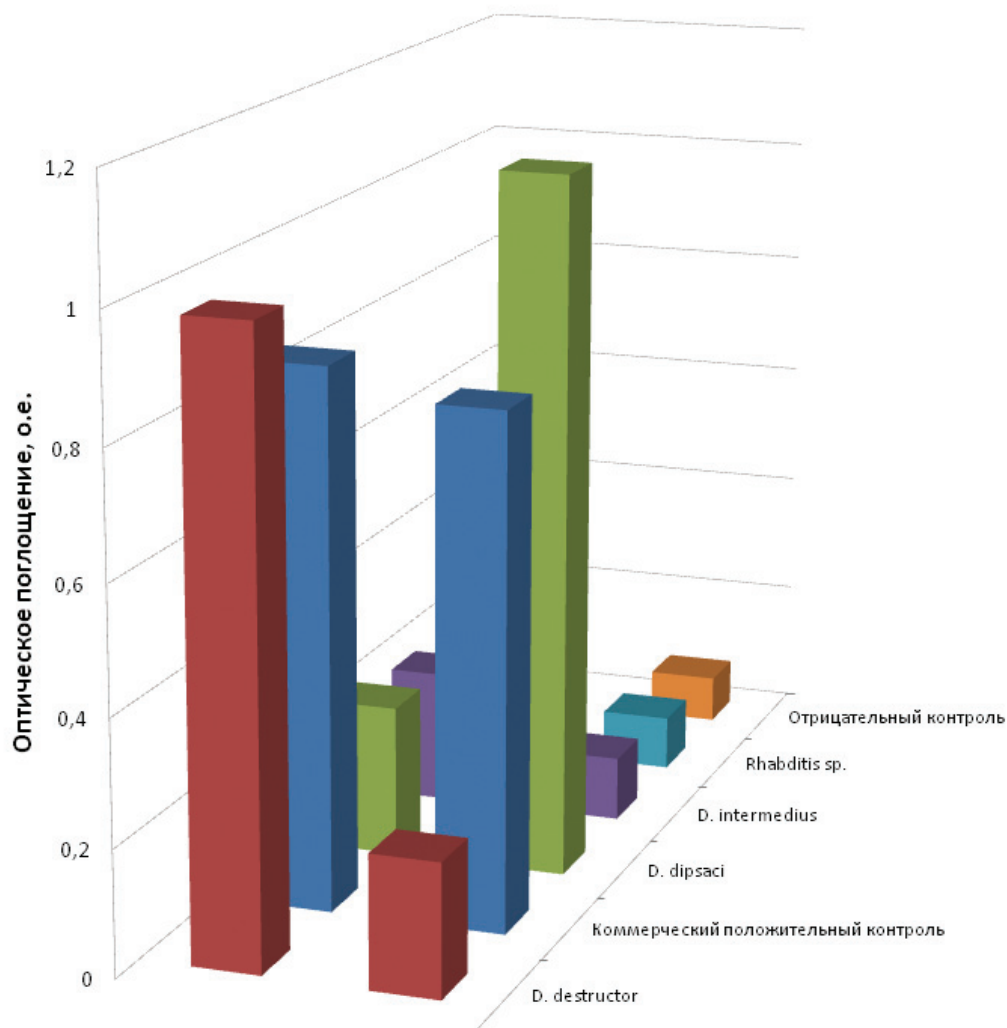


Рис. 1. Иммунохимическая специфичность антисывороток для определения видов нематод *D. destructor* (задний план) и *D. dipsaci* (передний план)

Таблица 2

Иммунохимическая специфичность антисывороток для определения видов нематод *D. destructor* и *D. dipsaci*

Вариант	Антисыворотка к <i>D. destructor</i>		Антисыворотка к <i>D. dipsaci</i>	
	Оптическая плотность, о. е.	Специфичность, %	Оптическая плотность, о. е.	Специфичность, %
<i>D. destructor</i>	0,981	100	0,211	100
Коммерческий положительный контроль	0,856	86	0,812	71
<i>D. dipsaci</i>	0,242	17	1,112	13
<i>D. intermedius</i>	0,214	14	0,103	3
<i>Rhabditis sp.</i>	0,131	4	0,087	1
Отрицательный контроль	0,093	0	0,076	0

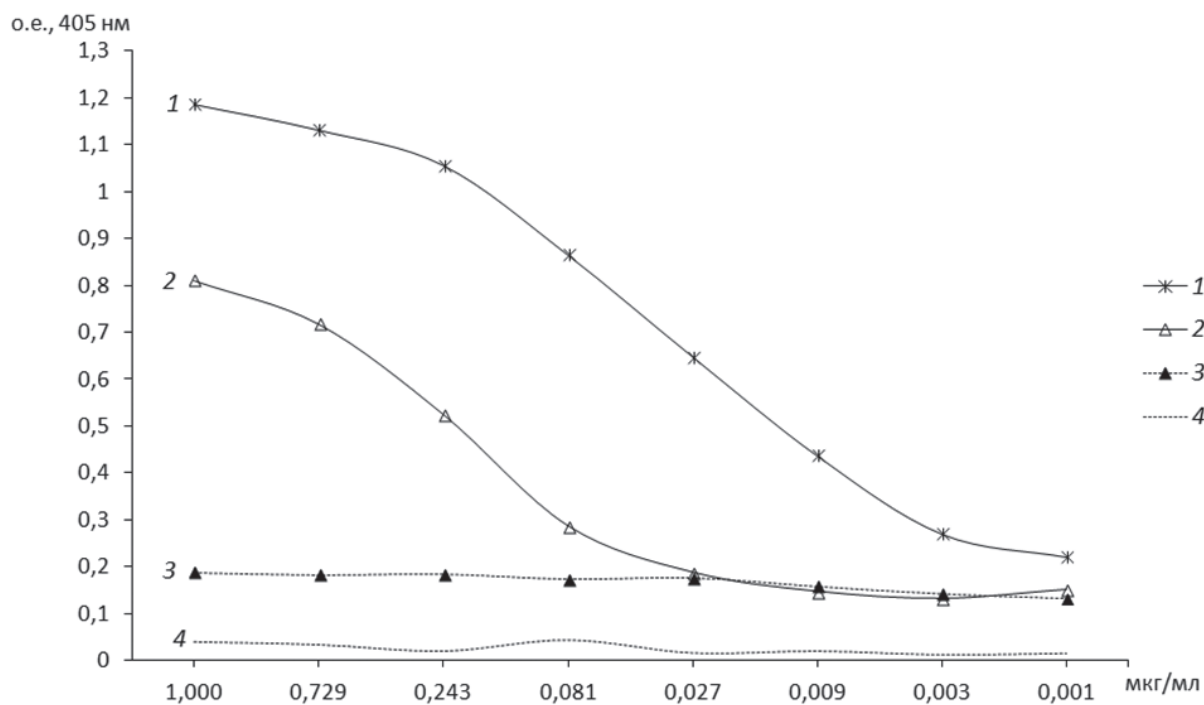


Рис. 2. Чувствительность антисыворотков к гомогенатам нематод *D. destructor* (1) и *D. dipsaci* (2) на фоне отрицательного контроля к ним (3, 4)

Заключение

Ликвидация потерь урожая сельскохозяйственных культур и товарности декоративных растений напрямую определяется возможностью непосредственного анализа видовой принадлежности патогена на молекулярном уровне. В случае дитиленхозов такой возможностью является использование серологических методов диагностики.

Получаемые с этой целью иммунореагенты обладают специфичностью 97% для детекции нематод *D. destructor* и 82% для детекции нематод *D. dipsaci*. Чувствительность получаемых иммунореагентов находится на уровне 1 нг/мл специфического белка нематод *D. destructor* и 50 нг/мл нематод *D. dipsaci*.

В результате получения иммунореагентов для серологических методов с целью определения возбудителей дитиленхозов сельскохозяйственных и декоративных культур можно существенно увеличить эффективность массовой диагностики данных заболеваний на молекулярном уровне.

Литература

1. Анисимов Б. В., Белов Г. Л., Варицев Ю. А., Еланский С. Н., Журомский Г. К., Завриев С. К., Зейрук В. Н., Иванюк В. Г., Кузнецова М. А., Пляхневич М. П., Пищенко К. А., Симаков Е. А., Склярова Н. П., Сташевски З., Усков А. И., Яшина И. М. Защита картофеля от болезней, вредителей и сорняков. М.: Картофелевод, 2009. 272 с.
2. Бутенко К. О., Шестенеров А. А. Особенности эпифитотического процесса при дитиленхозе картофеля, моркови и других растений // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. 2005. Т. 41. – С. 113–123.
3. Виноградская Г. М. Серологическая диагностика дитиленхоза картофеля, вызываемого нематодой *Ditylenchus destructor* Thorne, 1945: дис. ... канд. биол. наук. М., 1977. 128 с.
4. Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М. Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа, 1991. 288 с.
5. МСФМ 27. Диагностические протоколы. ДП 8: *Ditylenchus dipsaci* и *Ditylenchus destructor*. 2015.

6. Нематоды растений и почвы. Род Дитиленхус / отв. ред. В. Г. Губина. М.: Наука, 1982. 248 с.
7. Шестеперов А. А., Черкашин В. И., Бутенко К. О. Дитиленхоз картофеля и меры борьбы с ним (Рекомендации). М.: Росинформагротех, 2006. 72 с.
8. Ausubel F., Brent R. et al. Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, 2003; 4648.
9. *Ditylenchus destructor* and *Ditylenchus dipsaci*. EPPO Bulletin. 2008; 38 (3): 363–373.
10. http://www.agroatlas.spb.ru/pests/Metadata/Meta_Ditylenchus_destructor_ru.htm.
3. Vinogradskaya G. M. Serologic diagnosis of ditylenchosis of potato caused by nematode *Ditylenchus destructor* Thorne, 1945: dis. ... Ph. D, Biology. M., 1977; 128. (In Russ.)
4. Egorov A. M., Osipov A. P., Dzantiev B. B., Gavrilova E. M. Enzyme-linked immunoassay theory and practice. M.: Higher School, 1991; 288. (In Russ.)
5. International Standards for Phytosanitary Measures 27. Diagnostic Protocols. DP 8: *Ditylenchus dipsaci* and *Ditylenchus destructor*. 2015.
6. Plant and Soil Nematodes. *Ditylenchus* / Responsible Editor V. G. Gubina. M.: Science, 1982; 248. (In Russ.)

References

1. Anisimov B. V., Belov G. L., Varitsev Yu. A., Elanskiy S. N., Zhuromskiy G. K., Zavriev S. K., Zeiruk V. N., Ivanyuk V. G., Kuznetsova M. A., Plyakhnevich M. P., Pshechenkov K. A., Simakov E. A., Sklyarova N. P., Stashevski Z., Uskov A. I., Yashina I. M. Protection of Potatoes against Diseases, Pests and Weeds. M.: Kartofelevod (Potatogrower), 2009; 272. (In Russ.)
2. Butenko K. O., Shesteperv A. A. Special aspects of an epiphytotic process at ditylenchosis of potato, carrot and other plants. *Trudy Vserossiyskogo in-ta gel'mintologii = Works of the All-Russia Institute of Helminthology*. 2005; 41: 113–123. (In Russ.)
7. Shesteperv A. A., Cherkashin V. I., Butenko K. O. Ditylenchosis of potato and its control (Recommendations). M.: Rosinformaagrotech, 2006; 72. (In Russ.)
8. Ausubel F., Brent R. et al. Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, 2003; 4648.
9. *Ditylenchus destructor* and *Ditylenchus dipsaci*. EPPO Bulletin. 2008; 38 (3): 363–373.
10. http://www.agroatlas.spb.ru/pests/Metadata/Meta_Ditylenchus_destructor_ru.htm.

К 100-летию юбилею



Таисия Петровна ВЕСЕЛОВА
(1919–2019)

Доктор ветеринарных наук, профессор, заслуженный деятель науки, лауреат премии правительства России, основатель школы фармакологов-гельминтологов Таисия Петровна Веселова родилась в г. Омске 15 марта 1919 г. После окончания в 1939 г. Ашхабадского сельскохозяйственного института в течение четырех лет работала участковым ветеринарным врачом в Кызыл-Атрекском районе Туркменской ССР.

Научно-педагогическую деятельность Т. П. Веселова начала в 1943 г. в Ашхабадском медицинском институте в должности ассистента кафедры фармакологии. С 1945 по 1951 гг. работала ассистентом кафедры фармакологии Московского химико-технологического института. В 1951 г. защитила кандидатскую диссертацию и затем в течение 5 лет работала доцентом кафедры фармакологии Пушно-мехового института.

С 1957 г. по 2005 г. Т. П. Веселова работала в лаборатории экспериментальной терапии Всероссийского научно-исследовательского института гельминтологии имени К. И. Скрябина, успешно сочетая фармакотоксикологическое и гельминтологическое направления в научно-исследовательской работе. Ею разработаны и внедрены в ветеринарную практику страны эффективные антигельминтики – гексахлорпаракилол, гексикол, политрем и другие препараты для лечения и профилактики фасциолеза, дикроцелиоза и других гельминтозов крупного и мелкого рогатого скота.

В 1968 г. Т. П. Веселова успешно защитила докторскую диссертацию. Ею опубликовано более 170 научных работ. Она является соавтором 4 книг. Имеет 7 авторских свидетельств на изобретения, дипломы и медали ВДНХ. Награждена знаком «Изобретатель СССР». Много сил и энергии Т. П. Веселова отдавала

воспитанию и подготовке молодых научных кадров. Ею подготовлено 3 доктора и 34 кандидата наук. Она являлась основателем школы по фармакологической и токсикологической оценке антигельминтиков в стране. Ею и под ее руководством изучены фармакологические свойства применяемых в ветеринарии антигельминтиков, а также эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное, канцерогенное действие антигельминтных препаратов, фармакокинетика и максимально допустимый уровень их в продуктах животноводства.

Таисия Петровна Веселова активно работала в Ветфармсовете при Главном управлении ветеринарии Госагропрома СССР, являясь заместителем председателя Совета, дважды избиралась депутатом райсовета. Свыше десяти лет была членом Диссертационного Совета по терапии, фармакологии и токсикологии при Московской ветеринарной академии им. К. И. Скрябина. На протяжении многих лет являлась членом Ученого Совета ВИГИС, членом Диссертационного Совета при ВИГИС, принимала активное участие в работе Всемирных ветеринарных конгрессов и других международных форумов.

Она постоянно оказывала научно-методическую помощь гельминтологам периферийных научных учреждений и активно участвовала в работе секции «Инвазионные болезни РАСХН». В течение ряда лет возглавляла работу по оздоровлению крупного рогатого скота от гельминтозов в Московской области.

Таисия Петровна Веселова за свою трудовую и научную деятельность награждена 3 правительственными медалями.

Светлая память о замечательном человеке и ученом навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив Всероссийского
научно-исследовательского института
фундаментальной и прикладной паразитологии
животных и растений – филиала 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»*