

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

**ГРИШИНА
Елена Анатольевна**

**ИММУНО - БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ПАТОГЕНЕЗА КИШЕЧНЫХ НЕМАТОДОЗОВ**

03.02.11 – Паразитология

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Научный консультант:
Довгалёв А. С.,
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ

Москва – 2019

Оглавление

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Раздел 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	24
Глава 1.1. Особенности иммунитета при гельминтозах, обусловленные эволюцией паразитизма.....	24
Глава 1.2. Роль иммунопатологии в патогенезе гельминтозов.....	34
Глава 1.3. Известные молекулярные и цитологические механизмы иммунитета при гельминтозах.....	42
Глава 1.4. Состояние современной антигельминтной терапии и перспективы её совершенствования.....	51
Раздел 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
Глава 2.1. Материалы и методы исследования.....	59
Глава 2.2. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе острой фазы гельминтозов.....	71
Глава 2.3. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе хронической фазы гельминтозов.....	99
Глава 2.4. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе острой фазы гельминтозов при этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	120
Глава 2.5. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	145
Глава 2.6. Микро - морфологические признаки иммунопатологии при гельминтозах и их лечении.....	165
Раздел 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	205
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	234
ВЫВОДЫ	237
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	239

Список литературы	241
Список иллюстративного материала.....	272

ПРИЛОЖЕНИЕ (отдельный том)

Оглавление.....	2
Таблицы №1-№80.....	15
Рисунки №135-№220.....	112
Акты внедрения.....	155

Список сокращений

AIF	- фактор, индуцирующий апоптоз по независимому от каспаз пути
AOPP	- (advanced oxidation protein products) продукты окисления белков
Araf-1	- (apoptotic protease activating factor-1), белок-адаптер белкового комплекса ПОЛ -перекисного окисления липидов
Bax и Bad	- анти - апоптозные белки большого семейства Bcl-2
Bcl-2	- семейство анти - апоптозных белков
Caspase-3	- про - апоптотический белок
CD4+T-	- все виды Т- хелперных клеток (Th1, Th2 и Th0)
ELISA	- метод иммуноферментного анализа
Fas- лиганд	- белок, известный как «фактор смерти», связывается с FAS-рецептором и индуцирует гибель клеток
G-CSF	- гранулоцитарный колоние- стимулирующий фактор
HSP 60	- белок теплового шока 60
IFCC	- кинетический метод биохимических исследований
Ig	- иммуноглобулины
IL	- интерлейкин
INF-γ	- интерферон - гамма
L	- общее количество лейкоцитов
LB	- общее количество В-лимфоцитов
LT	- общее количество Т-лимфоцитов
M-CSF	- колоние- стимулирующий фактор макрофагов
NK	- цитотоксические клетки, «натуральные киллеры»
NO	- оксид азота (монооксид азота)
OxyStat	- суммарный уровень пероксидов липидов (ПОЛ)
PAF	- тромбоцит- активирующий фактор
ROS	- (reactive oxygen species) активные формы кислорода
Th1 и Th2	- Т-хелперы -Т-лимфоциты, усиливающие иммунный ответ
TNF-α	- фактор некроза опухоли - альфа
АГ	- антигены
АЗТ	- аллергия замедленного типа
АлАТ	- аланинтрансфераза
АНТ	- аллергия немедленного типа
АОЗ	- анти - оксидантная защита
АсАТ	- аспаратаминотрансфераза
ГТФ -γ	- глутамилтрансфераза-γ
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕАС	- реакция комплементарного розеткообразования с эритроцитами
Е-РОК	- реакция розеткообразования с эритроцитами
ОС	- окислительный стресс
ПВК	- противовоспалительный коэффициент
СОД	- супероксиддисмутаза
СЭП	- секреторно-экскреторные продукты
ЩФ	- щелочная фосфатаза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Проблема противопаразитарного иммунитета является одной из самых актуальных в современной биологии, медицине и ветеринарии, что обусловлено широкой распространенностью гельминтозов, длительностью и тяжестью их течения, трудностью профилактики, диагностики и осложнениями при терапии из-за развития иммунных дисфункций. Кроме того, до сих пор необъяснимы факты непродолжительности и слабой напряженности иммунитета при гельминтозах.

Изучение иммунологических реакций при гельминтозах, являющихся уникальным примером эволюционной взаимной адаптации между паразитом и хозяином, когда первые не только используют различные механизмы «ускользания» от иммунного ответа второго, но и манипулируют им, представляет собой важное направление современной иммунологии и имеет общебиологическое значение.

Все имеющиеся данные по иммунологии гельминтозов свидетельствуют о том, что смена механизмов иммунитета на протяжении инвазии делает иммунитет уникальным, полиморфным, и при этом - необычно слабым, кратковременным и низко-специфичным. Поэтому уточнение сведений о механизмах развития противогельминтного иммунитета так актуально, важно, и позволит в будущем наиболее точно выбрать стратегию дегельминтизации в медицинской и ветеринарной практике.

В настоящее время научная литература располагает значительным экспериментальным материалом, характеризующим различные аспекты иммунной реакции хозяина на антигены гельминтов. Тем не менее, остаются недостаточно изученными и обоснованными особенности проявления иммуноаллергических и иммуно - дефицитных реакций в зависимости от характера взаимоотношений между паразитом и хозяином, уточнение которых позволит целенаправленно вести поиск путей повышения иммунореактивности

животных и человека при тех или иных гельминтозах, созданию иммунопрофилактических и иммунодиагностических препаратов при этих заболеваниях.

В мировой литературе имеются многочисленные данные о фактических иммунных нарушениях при гельминтозах [26, 30, 31, 32, 47, 73, 167, 171, 221, 222, 240, 241, 242, 247, 324, 365, 438 и др.]. Тем не менее, комплексных всесторонних исследований на молекулярном, цитологическом, тканевом и системном уровнях по изучению формирования иммунитета и развития иммунопатологии при гельминтозах, которые смогли бы воссоздать более целостную картину механизмов этих процессов, практически нет.

Исследование молекулярных механизмов окислительного стресса и апоптоза, а также их роли в развитии патологии, изучение роли про- и противовоспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе стало в последние годы одной из самых трудных и актуальных проблем в фундаментальной медико-биологической науке, поскольку эти явления и взаимодействия между различными типами клеток обеспечивают стабильность тканей организма в норме и определяют исход патологических процессов.

Наименее изученным механизмом формирования и поддержания структурно-функционального постоянства тканей и органов в биологических системах является сбалансированность процессов пролиферации и гибели клеток. «Существование различных механизмов (вне- и внутриклеточных) регулирования клеточной гибели и регенерации и их расшифровка позволяет надеяться на осуществление возможности избирательной регуляции клеточной смерти», что несомненно, имеет огромное биологическое и общемедицинское значение [37, 59, 247, 398 и др.].

Решение этих научных вопросов требовало проведения динамических исследований в условиях эксперимента на инвазированных животных, что позволило не только глубже раскрыть сущность взаимоотношений в системе паразит-хозяин, но и установить инициирующие факторы запуска иммунитета, характер иммунологических реакций, возникающих при заражении гельминтами

и связанных с их биологией, степенью адаптации, контактом с иммунокомпетентными клетками хозяина, обеспечивающими проявление феноменов клеточного и гуморального иммунитета.

В лечении гельминтозов, как правило, используется моно - терапия антигельминтными препаратами, не учитывающая иммунные нарушения, вызванные инвазионным процессом, поэтому такие исследования весьма актуальны и заслуживают особого внимания.

Очевидно, что усилия современной противопаразитарной терапии должны быть направлены не только на уничтожение гельминтов, но и на коррекцию обще - патологических и иммунопатологических процессов с адекватной стимуляцией защитно-приспособительных реакций.

Практика показывает, что в иммунотерапии гельминтозов целесообразно использование иммуно - модуляторов. В медицине такие препараты, стимулирующие функции иммунной системы при гельминтозах, находят весьма ограниченное применение. Гораздо шире иммуно - модуляторы используются при гельминтозах в ветеринарной практике. Еще меньше имеется данных о необходимости использования при антигельминтной терапии антиоксидантов.

Таким образом, высокая инфицированность животных и человека гельминтами во всем мире, не снижающаяся заболеваемость, высокий риск развития осложненных острых и хронических форм болезни и перехода их в иммунопатологическую стадию, имеющиеся ограничения из-за высокой токсичности стандартной терапии, выдвигает изучаемую проблему в число приоритетных.

Степень разработанности проблемы.

Открытые в последние десятилетия общие механизмы формирования иммунитета при инфекциях и инвазиях, а также «механизмы их нарушения, приводящие к иммунопатологии, не позволяют достаточно точно представить полную картину регуляции иммунного ответа хозяина со стороны гельминтов» [78] и понять механизмы и факторы, которые «смещают адекватный иммунный ответ организма хозяина в сторону его патологических модификаций и делают

его либо слишком интенсивным, либо слабым, но при этом всегда слабо-эффективным и нестойким» [4, 35, 50, 210, 211, 220, 221, 222, 224, 247, 262, 263, 409, 410, 434].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют, что при гельминтозах поражаются все ткани, органы и системы [25, 40, 45, 46, 54, 92, 133, 155, 239, 316 и др.]. Однако в клетках и органах иммунной системы не паразитируют ни половозрелые гельминты, ни их личинки. При этом они всегда оказывают воспалительное, аллергенное, иммунодепрессивное или аутоиммунное воздействие на организм хозяина, что явно свидетельствует о развитии иммунопатологических процессов и вовлечении в них различных функциональных элементов иммунной системы.

Как показали исследования, «клиническая картина и особенности течения паразитарных заболеваний напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммуно - регуляторные и эффекторные иммунные механизмы» [86, 148, 191, 267, 268, 269, 270, 317 и др.], однако точные механизмы развития вторичной паразитогенной иммуносупрессии и роль отдельных цитокинов в регуляции этого процесса до сих пор до конца не выяснены.

Изложенное обуславливает «целесообразность экспериментальной оценки содержания про- и противовоспалительных цитокинов на этапах развития гельминтозного процесса. Динамическое исследование состояния цитокинов позволяет определить не только концентрацию медиаторов воспаления в крови, но и характер течения инвазионного процесса в целом в сторону его усиления или ослабления» [77] или развития иммунопатологии.

Известно, «что патогенное воздействие гельминтов на организм животных многогранно и включает не только механическое, токсическое, но и иммунопатологическое влияния. При гельминтозах снижается иммунитет и повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям, обостряются сопутствующие инфекционные и другие болезни» [76]. При этом в крови накапливаются продукты перекисного окисления липидов и окислительного

повреждения белков, что сопровождается повышением активности каталазы, снижением уровня активности супероксиддисмутазы, защищающей внутриклеточные структуры, а также пероксидазы. «Под действием этого мощнейшего прессинга факторов система антиоксидантной защиты дает сбой, в результате которого проявляются клинические признаки интоксикации: отсутствие аппетита, диарея, тошнота или рвота и др.» [76].

Как оказалось, в патогенезе многих заболеваний также лежит нарушение равновесия между процессами образования и нейтрализации активных форм кислорода. Все известные активные формы кислорода (ROS), характеризующие окислительный стресс (ОС), способны взаимодействовать непосредственно с ДНК, вызывая усиление спонтанного мутационного процесса, которое сопровождается избыточным образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продуктов окисления белков (АОРР).

Было установлено, что «к усилению мутационного процесса могут приводить и метаболиты гельминтов, выделяемые ими во время всего жизненного цикла» [53, 58, 60, 126, 218, 224, 244, 249, 275, 339, 346].

Как показали исследования, развитие гельминтозного процесса в острой стадии способствует заметной «активации оксидантной системы за счет повышения уровня продуктов глубокого окисления белков (АОРР) и к сдерживанию процессов ПОЛ (перекисного окисления липидов), что является признаком включения антиоксидантной защиты и приводит к поддержанию динамического равновесия в системе ОС (окислительный стресс) – АОЗ (антиоксидантная защита)» [74], однако статистического подтверждения этого факта у авторов получено не было. Также известны факты, что гельминты способны «индуцировать в организме хозяина образование NO, белка теплового шока 60 (HSP 60) и предположительно цистеиновых протеаз (каспаз), за счет чего происходит повышение апоптоза клеток хозяина, приводящее также к выделению активных форм кислорода (ROS)» [32,34,35, 83, 84, 97].

Вопрос о способности антигенов гельминтов вызывать апоптоз иммуно - компетентных клеток животных в процессе инвазии не изучен вообще. Данных

об «индукции апоптоза в клетках крови при развитии вторичной иммунодепрессии при гельминтозах в доступной литературе крайне мало» [79] и они носят фрагментарный характер [31, 32, 75, 334, 408 и др.], в то время как роль апоптоза при других патологиях известна давно [9,10, 11, 13, 29, 79, 98, 119, 127, 128, 130, 229, 248, 286, 319, 332, 333, 356, 428, 431].

Уже было установлено, что метаболиты некоторых гельминтов обладают цитотоксическим действием на соматические и генеративные клетки хозяина и обуславливают их апоптотическую активность [31, 32, 33, 34, 35, 36, 410 и др.]. Выявленных фактов индукции апоптоза в иммуно - компетентных клетках практически нет, но они «еще более интересны и позволяют наиболее точно определить механизмы развития иммуносупрессии при хронизации гельминтозного процесса»[79].

Как известно, «основными фигурантами эффекторной стадии апоптоза являются цистеиновые протеазы (каспазы). Каспазы расщепляют белки, являющиеся мишенями для их действия, весьма характерным для апоптоза образом – в местах расположения аспарагиновых оснований. К таким эффекторным каспазам – исполнителям апоптоза, относится каспаза- 3. Одна из основных функций эффекторных каспаз заключается в прямом и опосредованном разрушении клеточных структур. Гидролизу подвергаются белки ядерной мембраны, разрушается цитоскелет, расщепляются белки, регулирующие клеточную адгезию» [79, 409].

Известно также, что «каспазы-3 принимает участие в регуляции клеточного цикла [372], процессинге цитокинов, дифференцировке миоцитов [376], пролиферации Т- лимфоцитов» [79, 340].

Другой важной функцией эффекторных каспаз является «инактивация белков, блокирующих апоптоз». К такой группе ингибиторов апоптоза принадлежат анти - апоптозные белки семейства Bcl-2. Регуляция апоптоза белками семейства Bcl-2 осуществляется «преимущественно на отрезке митохондриального сигнального пути, так как сигналы от рецепторов смерти в основном обходят контроль со стороны Bcl-2» [275, 343 и др.]. Предполагается,

что для регуляции ответа клетки на сигналы смерти, имеет значение соотношение про- и анти - апоптозных белков» [79].

Известно также, что при заражении животных гельминтами в их организме происходит изменение процессов метаболизма, которое проявляется нарушениями белкового, углеводного и липидного обменов, а также снижением детоксикационной функции печени и работы других органов. Ряд ферментов позволяет оценить работоспособность и основные детоксикационные функции печени и состояние некоторых других органов. Для оценки синтетической функции печени и характера нарушений используют печеночные пробы. «Всевозможные сочетания данных тестов и анализов, могут быть весьма эффективными для обнаружения характерных поражений печени и нарушений в системе детоксикации» [76]. «Сочетанный анализ на аспартатаминотрансферазу (АсАТ), аланинтрансферазу (АлАТ), γ - глутамилтрансферазу (γ -ГТФ) и щелочную фосфатазу (ЩФ) является весьма чувствительным и может характеризовать основные пять процессов: холестаза, лекарственные поражения, цитолиз, интоксикация или опухолевый рост» [76]. С помощью этих анализов хорошо выявляется работа по метаболизированию и видоизменению препаратов, используемых для лечения, а также общее состояние функциональной активности печени и некоторых других органов [28, 43, 44, 76, 133, 137, 154, 187, 227, 436 и др.]. Однако, динамический контроль за этими показателями на всем протяжении развития инвазий также не проводился.

Для острой и хронической фазы гельминтозов наряду с общими клиническими проявлениями очень подробно, начиная с прошлого века, изучена характерная стереотипность тканевых и органных поражений: легочный синдром, кардиальный синдром, специфические поражения центральной нервной системы, печени, развитие гранулем при экспериментальных гельминтозах в условиях однократного и повторного заражения [159, 174, 205, 210, 211, 212, 239, 282, 283, 284, 285 и др.] и т.д.

Анализ разнообразных форм гельминтных инвазий у животных и человека, показал, что в динамике развития гельминтозов в органах развиваются

стереотипные изменения, свидетельствующие о закономерном возникновении и сочетании ряда обще-патологических и иммуно - патологических процессов. Однако, эти фактические данные абсолютно не экстраполированы с более современными представлениями об участии и роли в развитии этих процессов окислительного стресса, апоптоза, различных цитокинов, иммуноглобулинов, ферментов и других факторов.

Исследования крови и морфологии других тканей и органов хозяина при гельминтозах и после химиотерапии весьма многочисленны [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 133, 205, 217, 312, 420, 436 и др.], однако, они ориентированы в основном на количественное соотношение клеток белого ряда и никак не ассоциированы с другими молекулярными и цитологическими показателями.

Как показывает практика, этиотропная терапия гельминтозов зачастую является небезопасной, поскольку весьма токсична и приводит к затягиванию периода выздоровления. В то же время, правильный выбор терапевтической стратегии и «снижение побочного действия химиотерапевтических средств, хорошо известных в практике – актуальный вопрос современной иммунологии и биохимии»[15].

Одним из путей коррекции негативных изменений, происходящих в организме животных при этиотропной моно - терапии гельминтозов, является, например, «применение ферментных ко- факторов и антиоксидантов, что позволяет повышать неспецифическую резистентность организма, а также сокращать сроки лечения» [76, 331].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что в медицинской практике до сих пор не разработаны рекомендации для комплексного подхода к лечению гельминтозов с обязательным включением в общую схему терапии иммуно - модуляторов вместе с антиоксидантами.

Таким образом, имеющиеся в данном направлении существенные ограничения не позволяют однозначно опираться на полученные результаты и служат стимулом для дальнейшего изучения проблемы.

Цель и задачи исследований.

Цель исследования состоит в установлении роли малоизвестных молекулярных и цитологических факторов в механизмах развития иммунных дисфункций при кишечных нематодозах животных и обоснование путей их коррекции комплексной терапией.

Задачами исследования являются:

1. провести оценку молекулярных показателей оксидативного стресса (АОРР, ПОЛ), баланса про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α), уровня про- и противо-апоптотических белков (Caspase-3, Bcl-2), иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgE, IgA), биохимических показателей крови (АсАТ, АлАТ, γ -ГТФ, ЩФ) на протяжении острой и хронической стадии кишечных гельминтозов;

2. провести анализ количественных иммунологических сдвигов в формуле белой крови, морфологических признаков апоптоза лейкоцитов и микро-морфологических изменений в тканях и органах хозяина, свидетельствующих об иммунопатологии в острой и хронической стадиях кишечных гельминтозов;

3. провести динамический контроль за показателями оксидативного стресса (АОРР, ПОЛ), балансом про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α), уровнем про- и противо-апоптотических белков (Caspase-3, Bcl-2), иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgE, IgA), биохимическими показателями крови (АсАТ, АлАТ, γ -ГТФ, ЩФ) при этиотропном и комбинированном лечении острой и хронической стадий кишечных гельминтозов;

4. провести динамический контроль количественных иммунологических сдвигов в составе крови, морфологических признаков апоптоза лейкоцитов и микро-морфологических изменений в тканях и органах хозяина при этиотропном и комбинированном лечении острой и хронической стадий кишечных гельминтозов;

5. провести корреляционный и регрессионный анализы по установлению взаимосвязей и их достоверности между всеми изучаемыми молекулярными и цитологическими параметрами для определения неизвестных механизмов развития и регуляции иммунопатологии в острой и хронической стадиях кишечных гельминтозов;

6. установить инициирующую роль, поэтапность активации, взаимозависимость, силу и достоверность связей между всеми молекулярными, цитологическими и гистологическими параметрами при развитии иммунопатологических процессов у хозяина на протяжении развития острой и хронической стадий кишечных гельминтозов;

7. определить возможности современной антигельминтной моно - терапии и дать рекомендации по оптимизации и повышению её эффективности и безопасности за счет применения иммуно - модуляторов и антиоксидантов на основании выявленных изменений иммунного статуса и показателей оксидативного стресса.

Область исследования.

Работа выполнена в соответствии с Паспортом специальности 03.02.11 «Паразитология» и соответствует следующим областям исследования в отрасли «биологические науки»: п.5. Изучение взаимоотношений в системе: хозяин – паразит (иммунология, патология, иммуногенетика хозяев); п.7. Разработка новых методов диагностики и лечения паразитарных болезней; п. 9. Изыскание наиболее эффективных мер борьбы и профилактики паразитарных болезней человека, животных и растений.

Научная новизна.

Впервые проведена комплексная оценка показателей оксидативного стресса, цитокинового статуса, уровня иммуноглобулинов, количественных показателей крови, структурных и функциональных показателей апоптоза лимфоцитов с учетом особенностей биохимических и морфологических параметров тканей и органов у экспериментальных животных при развитии гельминтозов.

Впервые использована оценка взаимоотношений цитокинового профиля, количественного состава крови и показателей, характеризующих перекисные процессы и процессы запрограммированной гибели иммуно - компетентных клеток в организме, в установлении факта развития иммунопатологических реакций в острой и хронической стадиях гельминтозов.

Впервые проведен глубокий математический анализ и определены достоверные корреляционные связи между всеми изучаемыми показателями: продуктами ОС в сыворотке крови, параметрами цитокинового профиля, уровнем иммуноглобулинов, количеством лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов и локальным уровнем молекулярных маркеров апоптоза в них.

Использованный в работе новый комплексный подход с применением молекулярных, цитологических, гистологических исследований в динамике и глубокого математического анализа позволил установить иницирующие роли, поэтапную активацию, корреляционные взаимосвязи и их достоверности среди различных факторов индукции иммунопатологии, который позволяет дать более полные представления о механизмах ее развития и регуляции.

Впервые разработана научная концепция об иницирующей роли окислительного стресса в запуске иммунитета, в изменении цитокинового статуса, в процессе пролиферации лейкоцитов, смене популяций иммуноглобулинов, запуске апоптоза иммуно - компетентных клеток, качественном и количественном изменении состава крови, в тканевой и органной патологии, приводящих к развитию иммунопатологических реакций (гиперчувствительности и иммуносупрессии) во время развития инвазий, позволившая установить недостающие звенья в представлениях о механизмах противогельминтного иммунитета.

Расширены представления о механизмах терапевтического эффекта известных антигельминтных препаратов и предложена новая стратегия повышения эффективности и безопасности этиотропной терапии за счет проведения комбинированного лечения в сочетании с иммуно - модулятором ронколейкином и антиоксидантом гамавитом.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость данного исследования обусловлена тем, что разработана новая концепция в области иммунологии гельминтозов о механизмах развития иммунопатологии с участием в этом процессе малоизученных молекулярных, цитологических и гистологических факторов.

Установлена сопряженность маркеров оксидативного стресса (АОРР и ПОЛ) с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α) и их роль в запуске и развитии иммунологического ответа в острой фазе гельминтозов.

Выяснено, что в острой фазе гельминтозов повышение уровней IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α ассоциировано с усилением пролиферации Т- и В-лимфоцитов и эозинофилов, усилением продукции и сменой изотипов иммуноглобулинов с IgM и IgG на IgE, с постепенным повышением уровня Bcl-2 и усилением апоптотической активности лимфоцитов, что играет роль в прогрессировании некрозо- воспалительных повреждений тканей и органов и «может свидетельствовать об усилении дисфункции иммунной системы по типу гиперчувствительности по мере прогрессирования инвазий»[273].

Установлено, что в хронической фазе гельминтозов «понижение уровней IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α на фоне увеличения уровней IL-4 и IL-10, ассоциировано с подавлением пролиферации Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов» [286], снижением продукции всех иммуноглобулинов, с постепенным снижением Caspase-3 и резким подъемом уровня Bcl-2, с активизацией апоптоза лимфоцитов за счет Т-популяции, что играет роль в затихании воспалительных повреждений тканей и органов и может свидетельствовать об усилении дисфункции иммунной системы по типу иммунодефицита.

Значение полученных соискателем практических результатов исследования подтверждено тем, что разработаны и используются в учреждениях ветеринарной и медицинской практики новые подходы к контролю за состоянием больных животных и человека и приоритетному выбору

комплексного лечения кишечных гельминтозов в острой и хронической стадиях, позволяющему повысить безопасность терапии.

Предложены новые молекулярные предикторы и критерии клинической безопасности этио - патогенетической терапии гельминтозов, которые могут быть использованы как доступные методы при динамичном наблюдении за больными в процессе дегельминтизации.

Очевидно, что усилия современной противопаразитарной терапии должны быть направлены на коррекцию обще - патологических и иммунопатологических процессов с адекватной стимуляцией защитно-приспособительных реакций.

Определена возможность практического применения комплексного подхода в терапии кишечных гельминтозов на основе уточненных механизмов развития окислительного стресса, изменения цитокинового статуса, индукции апоптоза в иммуно - компетентных клетках и их участия в развитии гиперчувствительности в острой стадии и иммуно - супрессии - в хронической стадии гельминтозов.

Полученные результаты позволяют провести оптимизацию и совершенствование антигельминтной терапии в ветеринарной и медицинской практике за счет совместного применения антиоксидантов и иммуно - модуляторов и позволяют разработать систему комплексных лечебно-профилактических мероприятий для оздоровления от гельминтозов животных и человека за счет нормализации иммунных дисфункций, развивающихся в острой и хронической фазе кишечных гельминтозов.

Внедрение результатов исследования.

Практические рекомендации по мониторингу состояния и комплексному лечению острой и хронической фазы кишечных гельминтозов внедрены в ветеринарные учреждения практического здравоохранения и научно-исследовательские организации г. Москвы, Московской области и других городов России.

Данные об установленных недостающих механизмах развития иммунопатологических процессов при гельминтозах, обусловленные

эволюционной взаимной адаптацией паразита и хозяина, внедрены и используются в учебном процессе учреждений высшего и дополнительного профессионального образования, преподающих курсы «Биология», «Ветеринария», «Паразитология», «Инфекционные болезни».

Фрагменты работы включены в Учебное пособие «Медицинская паразитология» для студентов медицинских вузов/под ред. Н.В.Чебышева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012; в Учебник «Биология» для студентов медицинских вузов/под ред. Н.В.Чебышева. – М.: Издательство: МИА, 2016; в Учебно-методическое пособие «Методология научных исследований в медицине» для последипломной подготовки аспирантов по направлениям подготовки «Клиническая медицина» и «Фундаментальная медицина», 2017.

Методология и методы исследования.

Предметом исследования является проблема уточнения механизмов иммунитета при гельминтозах за счет установления роли целого комплекса факторов (молекулярных, цитологических и гистологических) в формировании и регуляции иммунитета при гельминтозах, которые определяют направленность развития иммунных реакций хозяина в пользу паразита и развития на этой основе в организме хозяина иммунопатологических реакций (гиперчувствительности, иммуно - супрессии).

Теория построена на малоизученных и разрозненных фактах о роли паразитарных антигенов вызывать в организме хозяина иммунологические сдвиги за счет активации окислительного стресса, изменения цитокинового статуса, нарушения качественного и количественного состава крови, изменений выработки антител, активации процессов воспаления и индукции процессов апоптоза, а также за счет токсического влияния на все ткани, органы и системы хозяина.

Идея базируется на глубоком анализе динамических изменений показателей оксидативного стресса, баланса про- и противовоспалительных цитокинов, уровня про - и противо - апоптотических белков, биохимических показателей и состава крови, их математической обработке и состоит в

определении достоверных корреляционных связей между ними и установлении их роли в запуске и формировании возможных механизмов иммунопатологических процессов при кишечных гельминтозах в острой и хронической стадиях.

Исследования проводились на большом количестве экспериментального биологического материала с 1995 г. по 2018 г. В эксперименте использовались лабораторные животные (мыши, кролики, цыплята), которые были экспериментально или спонтанно заражены нематодами из 3-х подотрядов Oxiurata, Trichocephalata, Ascaridata. Эксперимент проводился на 3260 белых мышах со средним весом тела 18-20 г; на 950 кроликах со средним весом 2,5 кг и на 750 цыплятах 30-45 суток.

Материалом для проведения молекулярных и цитологических исследований в острой и хронической фазе гельминтозов, а также во время терапии, служила кровь из хвостовой вены мышей, ушной вены кроликов, из гребня цыплят, которая бралась каждые 3-7 суток на протяжении 10 недель. Для проведения гистологических исследований у мышей, кроликов и цыплят после декапитации брали для исследования печень, почки, легкие, сердце, поджелудочную железу, тонкий кишечник, селезенку и тимус.

Выделение Т- и В-лимфоцитов крови проводили методом дифференциального центрифугирования в градиенте различной плотности. Идентификация Т-лимфоцитов проводилась методом образования спонтанных розеток с эритроцитами барана (Е-РОК) (Wybran et al., 1972). В-лимфоциты выявляли реакцией комплементарного розетко - образования с эритроцитами барана, образующими иммунные комплексы с противозэритроцитарными антителами и комплементом (ЕАС - розетки) по Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Косогоровой (1981).

Маркеры окислительного стресса (ОС) - суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) и суммарный уровень пероксидов липидов (ОхуStat), содержание цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α), уровень иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgE, IgA) определяли в сыворотке крови животных

методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием соответствующих тест-систем.

Концентрацию про-апоптотического белка Caspase-3 и анти-апоптотического белка Bcl-2 определяли в лизате лимфоцитов методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Выявление активности ферментов (аспартат-аминотрансферазы (АсАТ), аланин-аминотрансферазы (АлАТ), γ - глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)) в сыворотке крови проводили кинетическим методом IFCC.

Гистологические исследования проводили с помощью световой и электронной микроскопии.

Математический анализ данных проводился с использованием языка программирования для статистической обработки данных R 3.4.0 (<http://cran.r-project.org/>). Для сравнения двух независимых переменных использовали t-тест Стьюдента и U-тест Уилксона - Манна-Уитни. Для установления взаимосвязи между признаками проводился корреляционный анализ путем вычисления ранговых коэффициентов корреляций Спирмена (Spearman rank, R) или Пирсона. Для определения достоверности корреляционных связей проводился регрессионный анализ путем вычисления коэффициента регрессии p-value.

Таким образом, все положения, выводы и рекомендации научно обоснованы достоверными результатами исследования, а использованные методы соответствуют поставленным задачам.

Степень достоверности и апробация работы.

Основная часть результатов выполненной экспериментальной работы была изложена в 3 монографиях, 32 научных статьях и представлена в докладах и тезисах на научных конференциях: Всесоюзной научной конференции «Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы», Москва, 1989; Всероссийской научно-практической конференции, Кемерово, 1996; Всероссийской научной конференции института паразитологии «Систематика, таксономия и фауна паразитов», Москва, 22-24 октября 1996 г.; Всероссийской

научной конференции «Взаимоотношения паразита и хозяина», Москва, декабрь 1998; Всероссийской научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения акад. К.И. Скрябина, 8- 10 декабря 1998 г., Москва; Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 125- летию акад. К.И.Скрябина, Москва, 2002; Международной научно-практической конференции «Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии», Витебск, ВГМУ, 2004; Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века» г. Уфа, РФ, 2014; IX Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», Москва, 18-19 мая 2016 г. ; IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 27–29 марта 2017 г.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Окислительный стресс и накопление продуктов окисления белков - АОРР, активируемые инвазией, являются основным иницирующим фактором иммуногенеза в острой фазе гельминтозов, стимулируя выработку про- и против-воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-2, IL-5, IL-4 и IL-10, дисбаланс которых направляет развитие противопаразитарного иммунитета по Th2-пути и способствует развитию системного остро-фазного ответа за счет стимуляции лейкопоэза, усиления пролиферации В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов, развития эозинофилии, что является характерным признаком гиперчувствительности.

2. В конце острой фазы гельминтозов на фоне обнаруженного снижения уровня противо - апоптотического белка Bcl-2, существенного подъема значений Caspase-3 в лизате лимфоцитов и дальнейшего системного увеличения уровня TNF- α , регулирующего танатогенную программу, наблюдается смещение баланса апоптогенных факторов в сторону активизации запрограммированной гибели клеток в популяциях В- и Т-лимфоцитов.

3. Накопление продуктов окисления липидов - ПОЛ и снижение уровня продуктов окисления белков (АОРР) в хронической фазе служит

основным инициирующим фактором смены событий иммуногенеза за счет подавления выработки цитокинов TNF- α , IL-1, IL-2, IL-5 и IL-10 и увеличения IL-4, что приводит к снижению пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, эозинофилов, к угнетению лейкопоза, уменьшению продукции иммуноглобулинов [79], что приводит в конечном итоге к затуханию гиперчувствительности и прогрессированию иммуносупрессии.

4. Ослабление экспрессии факторов, предотвращающих развитие апоптоза (Bcl-2), и остающийся высоким уровень TNF- α во время хронической фазы приводит к увеличению дисбаланса между белковыми маркерами Caspase-3 и Bcl-2 и заметной активации процессов апоптоза лимфоцитов с выраженным разрушением T- популяции, что вызывает дополнительное подавление лейкопоза, приводящее к развитию вторичной иммуносупрессии и формированию непродолжительного слабо - напряженного иммунитета.

5. Моно - терапия альбендазолом, мебендазолом, медамином и пирантела памоатом, кроме левамизола, усиливает патологические реакции клеточного и гуморального звена иммунитета, вызванные инвазиями, в то время как комплексная терапия гельминтозов с одновременным применением антиоксиданта гамавита и иммуномодулятора ронколейкина полностью нормализует молекулярные показатели ОС, цитокиновый и иммуноглобулиновый профиль, ферментативный спектр сыворотки крови животных, лейкоцитарную формулу, баланс белков, регулирующих апоптоз, что приводит к улучшению морфологической структуры тканей и органов и повышению эффективности и безопасности лечения.

Публикации.

По результатам проведенных исследований опубликовано 32 печатные работы, из них 16 - в рекомендованных ВАК РФ изданиях для докторских диссертаций и 3 монографии.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 278 страницах компьютерного текста, и включает оглавление, список использованных сокращений, введение, обзор

литературы, состоящий из 4-х глав, собственные исследования, включающие материалы и методы и 5 глав, обсуждение результатов, заключение и выводы, практические рекомендации, список литературы и список иллюстративного материала. Список литературы включает 439 источников, в том числе 336 отечественных и 103 зарубежных авторов. Список иллюстративного материала включает 134 рисунка и 3 таблицы.

Приложение (в виде отдельного тома) содержит 166 страниц и включает оглавление, 80 таблиц, 86 рисунков, акты внедрения.

Личный вклад автора.

Представленная диссертационная работа является результатом многолетних исследований автора (1995-2018 г.г.), выполненных с личным участием на базах вивария и животноводческих хозяйств Всероссийского научно-исследовательского института гельминтологии им. К.И. Скрябина и Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И.Скрябина, а также при поддержке и помощи ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, кафедры патологической анатомии и кафедры биологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, лаборатории иммунологии НИИ МПиТМ им. Е.И. Марциновского, и завершена в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Постановка цели и задач, разработка дизайна эксперимента для их решения, экспериментальные исследования, сбор, систематизация, обработка и анализ полученных результатов выполнялись автором лично.

Раздел 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1.1. Особенности иммунитета при гельминтозах, обусловленные эволюцией паразитизма

Иммунология гельминтозов получила особенно интенсивное развитие в последние два десятилетия. В результате разносторонних исследований, проводимых на животных, а также клинических наблюдений при гельминтозах человека, собрано достаточно данных для того, чтобы сделать определенное общее заключение об особенностях формирования иммунного ответа при гельминтозах, и в то же время выявить те его ключевые проблемные звенья, которые делают его кратковременным, малоэффективным, и приводят, как правило, к развитию иммуно - патологических процессов.

Наиболее значимые звенья иммуногенеза при гельминтозах, обуславливающие его невысокую протективность, и в отношении которых могут и должны быть направлены дальнейшие комплексные исследования современных ученых, требуют уточнения и выявления более тонких механизмов для последующего усовершенствования методов профилактики, диагностики и лечения этих заболеваний.

Характеризуя иммунитет при гельминтозах, можно отметить, что он имеет ряд существенных особенностей, обусловленных уникальностью системы «паразит - хозяин». Главным условием построения таких взаимоотношений, конечно же, является наличие у паразитов механизмов защиты от воздействия иммунной системы хозяина, в том числе - механизмов иммуномодуляции вплоть до полной иммуно - супрессии последнего.

Специфичность иммунного ответа, индуцированного гельминтами, скорее всего определяется их морфологическими и биологическими особенностями (высоким уровнем организации паразитов, сложным и многообразным антигенным составом, определенной цикличностью развития, миграцией, отсутствием тесного контакта с иммуно - компетентными клетками хозяина и

др.). В силу указанных причин иммунитет при гельминтозах и характеризуется относительно слабой напряженностью и эффективностью, низкой специфичностью и многообразием проявлений [50, 51, 52, 73, 165, 223, 373].

Слабую способность иммунной системы хозяина противостоять гельминтной инвазии долгое время необоснованно ассоциировали с малой иммуногенностью гельминтов. На самом деле, как показали многочисленные исследования, «в антигенном отношении гельминты абсолютно полноценны». Однако слабый контакт поверхностных антигенов паразита с тканями хозяина является одним из важных моментов в процессе взаимодействия организма хозяина с гельминтами и их слабого сенсibiliзирующего воздействия. При этом, как показали многочисленные исследования, «активная иммунная реакция хозяина происходит на продукты метаболизма (секреторно-экскреторные продукты - СЭП) и продукты распада паразитов. Такие антигены подразделяют на экзо- и эндогенные» [31, 32, 35, 36, 73, 165 и др.].

Экзогенные антигены выделяются и поступают в организм хозяина в процессе жизнедеятельности гельминта в личиночной или в половозрелой стадии, постоянно сенсibiliзируют его и вызывают развитие иммунных реакций. Эндогенные антигены образуются и действуют на организм хозяина после гибели и распада паразита. Эти белковые субстанции, уже не связанные с поверхностными мембранами тканей паразита, обуславливают наиболее заметные ответные иммунологические реакции.

Замечено, что гельминты, однажды «поселившись» в организм хозяина, могут долгие годы проживать в нем, оставаясь при этом мало-замеченными или незамеченными совсем. Казалось бы, иммунная система в ответ на проникновение гельминтов должна отвечать целым каскадом реакций, направленных на гибель паразита. Это - и воспаление, и активация фагоцитоза, и пролиферация эозинофилов, и цитотоксическое действие, и усиление активности бокаловидных клеток и т.д. К «эффективным механизмам иммунного ответа, направленного против гельминтов, должны относиться и специфические антитела, Т-клетки, тканевые базофилы, макрофаги, активированные Т-

хелперами, клетки - киллеры и пр. Однако зачастую по каким-то причинам этого не происходит» [266].

Общая эволюционная история паразитов и их хозяев привела к тому, что патогены гельминтов должны обеспечивать не только их проникновение, безопасность и размножение внутри хозяина, но и способность активно воздействовать на определенные параметры, нарушающие гомеостаз и иммунный статус хозяина, при этом не вызывая гибель последнего. В противном случае, это приводило бы к гибели хозяина, что неизбежно вело и к уничтожению популяции паразита. Следовательно, патогены гельминтов должны обладать определенным набором специфических механизмов, обеспечивающих одновременно выработку необходимых продуктов, регулирующих работу соответствующих генов хозяина, обеспечивающих относительно безопасный переход паразита из одной экологической ниши (внешняя среда) в другую (организм хозяина), а также избегания факторов защиты организма хозяина.

Только в самые последние годы ученым удалось расшифровать некоторые механизмы манипуляции гомеостазом и иммунитетом хозяина со стороны паразитов и таким образом продвинуться в решении этой загадки. Оказывается, «в процессе эволюции у паразитов выработались эффективные механизмы «маскировки» собственных антигенов и механизмы ослабления иммунного ответа со стороны организма хозяина за счет иммуносупрессии и включения аутоотолерантности» [73, 262, 263]. Как показали исследования, таких «механизмов сформировалось великое множество: и избирательная локализация паразита внутри клетки для снижения контакта с иммунной системой хозяина, и антигенная вариабельность в одной или в разных популяциях, и встраивание в собственные покровные оболочки антигенов хозяина (антигенная мимикрия), и экранизация своих поверхностных антигенов продуктами хозяина» [73] и др.

Помимо этого, гельминты выработали и физиологические механизмы регуляции гомеостаза и иммунитета хозяина. Например, «развитие иммунодепрессии у хозяина может происходить за счет продукции

растворимых субстанций для инактивации комплемента, для блокировки антител, для остановки пролиферации лимфоцитов и изменения их функций, для дегрануляции тучных клеток, для стимуляции продукции клеток – супрессоров» [12, 41, 73, 87, 90, 91, 111, 112, 134, 135, 136, 175, 267, 313, 323, 385, 388 и др.].

У многих гельминтов, адаптированных к определенному хозяину, обнаружены так называемые эклепсивные антигены, которые сходны по составу с антигенами хозяина. Это обстоятельство, эволюционно обусловленное, может одновременно повышать патогенность паразитов, поскольку хозяин в этом случае не распознает эти антигены как "чужое" и не отвечает на них защитными реакциями, а также снижать их иммуногенность. Подтверждением данного факта может служить значительно более сильный иммунный ответ человека на неадаптированных к нему паразитов, например возбудителей зоонозных паразитозов. Кроме того, «наличие общих антигенов может являться также причиной развития при определенных условиях полной ареактивности организма хозяина или развития у него аутоиммунных процессов при гельминтозах» [73].

В настоящее время накапливается все больше данных о сходстве некоторых паразитарных антигенов и антигенов тканей человека, прежде всего миокарда и нервов, таких как глико - сфинголипиды, рибосомальные протеины и др. Как показывают исследования, «гельминты могут вырабатывать и секретировать агглютиногены, подобные ряду изоантигенов системы АВО (H) человека, что оказывает существенное влияние на течение и особенности инвазионного процесса» [48]. Такой механизм адаптации считают молекулярной мимикрией, при которой поверхностные антигены паразита совпадают с антигенами хозяина, а молекулярная структура белков паразитов воспроизводит структуру ряда иммуно - регуляторных белков хозяина. Такие «группо - подобные антигены системы групп крови человека (АВО, H) были обнаружены, в частности, у многих видов гельминтов - аскарид, трихинелл, цист эхинококков, описторхисов, фасциол, шистосом и некоторых цестод» [262, 263].

Изучение белков цестоиды *Diphyllobothrium latum* и тканей рыб — промежуточных хозяев паразита, выявило выработку у паразита белков, идентичных по антигенной активности, как белкам промежуточного хозяина (рыбы) [250], так и белкам окончательного хозяина (человека) [263].

Схожесть аминокислотной последовательности пептидов параамиозина — миофибриллярного белка некоторых гельминтов человека — *Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Echinococcus granulosus* — и α -миозина миокарда человека свидетельствует о возможности индукции иммунопатологических процессов, которые будут развиваться у хозяина во время иммунного ответа на параамиозины гельминтов, поскольку структура последних близка к α -миозину миокарда человека [73, 262, 263]. Поэтому можно предположить, что именно «паразитарный параамиозин обычно служит причиной тяжелого и часто летального миокардита у людей» [73].

Кроме того, гельминты могут использовать и другую стратегию защиты от воздействия иммунитета хозяина, которая является по сути разновидностью антигенной мимикрии. Это, так называемая, «экранизация» собственных поверхностных антигенов антигенами хозяина. При этом «взрослый гельминт покрывает свою поверхность слоем из антигенов хозяина, которые паразит извлекает из жидких тканей последнего (body fluids). Наиболее детально данный процесс был изучен у взрослых шистосом, которые совершенно не подвержены воздействию иммунитета хозяина». Это, по-видимому, и связано с тем, что «в процессе созревания и формирования взрослого паразита сами шистосомы значительно трансформируют свою наружную мембрану, включая в нее большое число сывороточных белков, гликолипидов и HLA-антигенов человека. Этот процесс протекает одновременно с репрессией продукции собственных антигенов. Интересен тот факт, что аналогичным образом ведут себя и шистосомы *in vitro* [73, 197].

Ещё одной стратегической особенностью выживания гельминтов в организме хозяина, обуславливающей особенности противогельминтного иммунитета, является эффект поэтапного «сбрасывания» старых собственных

поверхностных белков и выработки новых, то есть их обновления при смене стадий роста и развития. Все это приводит к исчезновению распознанных рецепторов и к последующей невозможности воздействия на них уже сформированных эффекторных механизмов иммунитета хозяина. Этот механизм обновления собственных антигенов по мере роста и развития гельминтов называется антигенной изменчивостью, или антигенной вариабельностью экспонируемых белков. Это достигается, по-видимому, изменением регуляции экспрессии собственных генов [42, 52].

Наконец, «некоторые гельминты способны продуцировать ряд соединений, разрушающих антитела хозяина и блокирующих активность его макрофагов. В результате, взрослые гельминты устраняют и конкурентов, и сами становятся недоступными никаким иммунным атакам со стороны хозяина.

Наиболее интересным и важным для иммунологов представляется, по-видимому, факт вмешательства со стороны гельминтов в работу иммунной системы человека в форме нарушений функционирования различных компонентов и, таким образом, активного противодействия ей» [42, 52, 73].

Также среди гельминтов широко распространен еще один прием, когда молекулярная структура белков паразита полностью соответствует структуре иммуно - регуляторных белков хозяина. Кроме того, отдельные особи иногда могут использовать некоторые цитокины хозяина в качестве собственных ростовых факторов. Все эти механизмы позволяют «гельминтам выживать в организме хозяина на протяжении десятков лет» [52].

Многие авторы отмечают, что «гельминты выделяют определенный комплекс углеводов, который стимулирует продукцию неспецифических IgE-антител. Одной из функций IgE-антител, как известно, является стимуляция образования и миграции эозинофилов к месту локализации паразитов для предохранения от них. В этом случае получается, что паразитарные инвазии на начальном этапе всегда сопровождаются повышением иммунореактивности организма человека двумя путями – активацией общего механизма продукции IgE-антител и синтезом специфических IgE-антител» [67, 73, 118, 133, 193, 205,

206, 208, 210, 211, 212, 258, 318 и др.]. «Вероятно, именно поэтому паразитарные инвазии сопровождаются усилением или проявлением гиперчувствительности организма хозяина, а при успешном лечении – понижением всех аллергических проявлений»[73].

Рассматривая аллергенную составляющую паразитарных инвазий, не стоит забывать о существовании перекрестных реакций гелминтных антигенов с некоторыми аллергенами. Например, антигены нематод семейства *Anisakidae* имеют общие IgE-связывающие эпитопы с аллергенами клещей домашней пыли. Следовательно, гелминты способны провоцировать аллергические реакции, либо выявлять их у людей с генетической предрасположенностью к гиперчувствительности [145, 153, 206, 280, 345].

Смена тактических воздействий гелминтов на иммунитет хозяина, обусловленная стадийностью их развития, и в иммунном ответе хозяина вызывает определенную стадийность. Наблюдения многих авторов показывают, что в большинстве случаев напряженность иммунитета значительно выше в период паразитирования личиночной стадии по сравнению с кишечной взрослой стадией гелминта, что обусловлено высокой антигенной активностью секреторно-экскреторных продуктов личинок, особенно в период их линьки [32, 167, 197 и др.]. «Все эти «стратегии» противодействия иммунной системе человека и позволяют гелминтам оставаться незамеченными, выживать в организме многие годы, модифицируя иммунитет хозяина» [73].

Это, в большей степени касается не тканевых, а полостных гелминтов. Как показали наблюдения, «естественная иммунизация организма хозяина при полостных гелминтозах осуществляется, в первую очередь, не за счет непосредственного контакта инвазионных стадий гелминта с клетками и тканями хозяина, а за счет секреторно-экскреторных продуктов (СЭП), выделяемых ими в процессе жизнедеятельности, а также за счет антигенов, высвобождающихся из тканей паразитов в случае их гибели и распада» [99, 100 и др.]. Именно поэтому, организм хозяина отвечает на инвазию формированием не только противопаразитарного, но и антитоксического иммунитета. Если

недооценить проявления антитоксического иммунитета при лечении гельминтозов, то можно спровоцировать резкое ухудшение состояния организма хозяина при интенсивной антигельминтной терапии из-за массивной гибели личинок в тканях или взрослых паразитов в полостях и поступления токсинов второго порядка в кровь.

Продукты жизнедеятельности гельминтов (СЭП), а также измененные в процессе патогенеза (дистрофия, воспаление, некроз) белки и клетки хозяина становятся мощным иммунным стимулом, являясь патогенами и включающими механизмы общего и местного иммунитета. При этом активируются как гуморальные, так и клеточные механизмы неспецифического (комплемент, фагоцитоз и т.п.) и специфического (В- и Т-системы) иммунитета, которые направлены на элиминацию паразитов [165].

Самыми активными процессами иммуногенеза гельминтозов являются «IgE-опосредованное воспаление, пролиферация эозинофилов, цитотоксическое действие, усиление активности бокаловидных клеток, т.е. такой каскад реакций, которые направлены на гибель и элиминацию паразитов, а не на выработку стойкого иммунитета»[75].

В последние годы хорошо изучен основной противопаразитарный механизм, клетками-эффекторами которого являются эозинофилы. При гельминтозах продукты дегрануляции эозинофилов (главный основной белок, эозинофильный нейтро - токсин, эозинофильный катионный белок, широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста) способствуют лизису тканевых паразитов и поэтому играют защитную роль [210, 211, 212, 258, 318 и др.].

Эозинофилы, включаясь в борьбу с гельминтами, вместе с тучными клетками начинают секретировать различные цитокины. Однако известно, что «процессы, протекающие по линии «тучная клетка — эозинофил», оказывают также существенное влияние на формирование аллергической реактивности» [334, 412 и др.].

Активным проявлением мобилизации организма в борьбе против гельминтов являются гипер - эозинофилия, гипер- продукция IgE, выброс

медиаторов тучными клетками, гиперсекреция слизи, секреция интерлейкинов, характерные для аллергии. В общебиологическом смысле эти события оправданны и необходимы. Поэтому среди иммунологов и паразитологов принята точка зрения, согласно которой «атопия возникла как эволюционная адаптация к возросшей антигенной нагрузке, но при отсутствии своевременного антигенного воздействия она не защищает, а приводит к развитию аллергических заболеваний» [99, 291, 412 и др.].

Было показано также, что гельминтозы (например, трихинеллез), как и многие другие патологические состояния, могут сопровождаться окислительным стрессом, который характеризуется повышением уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы [223] и повышением продуктов перекисного окисления липидов, которые, в свою очередь, «могут вызывать первичные повреждения ДНК, лежащие в основе образования генных и хромосомных мутаций, что доказано в известных исследованиях» [74, 83, 84, 222, 223, 224 и др.].

Кроме того, «метаболиты паразитов обладают цитотоксическим воздействием на соматические, на генеративные и, возможно, иммунные клетки хозяина, обуславливая рост среди них апоптотических клеток» [31, 32, 33, 35, 36 и др.]. Было показано «повышение уровня апоптоза лимфоцитов шистосомозных гранулем, клеток селезенки хозяина в острую стадию шистосомоза Мэнсона, а также повышение уровня апоптоза в CD4⁺ Т-лимфоцитах периферической крови мышей, зараженных микрофиляриями *Brugia pahangi*» [373, 374, 410, 425 и др.].

Механизмы индукции апоптоза клеток хозяина при гельминтозах также до конца не изучены. Из четырех основных молекул, выработка которых вызывает клеточную гибель, «гельминты сами активно стимулируют продукцию в организме хозяина фактора некроза опухоли (TNF), хотя считается, что синтез этого цитокина применяется хозяином как защитный иммунный ответ при большинстве гельминтозов, направленный на индукцию апоптоза в тканях паразита» [337, 378, 401 и др.].

Важным защитным механизмом при гельминтозах выступает также цитотоксическое действие Т-лимфоцитов и других эффекторных клеток, вызывающих гибель паразита - мишени за счет активации антителами. Это так называемая антитело - опосредованная цито - токсичность. В этом случае цитотоксический эффект проявляют как фагоцитирующие, так и нефагоцитирующие миелоидные клетки, а также естественные (натуральные) киллеры (NK).

Таким образом, «высокий полиморфизм биологических свойств гельминтов, сложность и изменчивость их антигенного состава, сложные механизмы развития самого иммунитета и его регуляции со стороны гельминтов, а также эволюционно сформированные адаптации возбудителей, направленные на уклонение от влияния многочисленных факторов иммунологической защиты хозяина, обуславливают большое многообразие проявлений противогельминтного иммунитета, а значит и трудности в профилактике, диагностике и лечении»[73].

За последние годы изучены многие аспекты проблем иммунологии гельминтозов. Теоретическая значимость полученных результатов несомненна. Их практическая реализация открывает перспективы существенного повышения эффективности мер профилактики, диагностики и борьбы с гельминтозами. Дальнейший прогресс в этом направлении во многом будет зависеть от реализации комплексной работы специалистов биологического, ветеринарного и медицинского профиля. Первую роль в будущем иммунологии гельминтозов, по-видимому, будут играть применение методов молекулярной биологии и компьютерные технологии в регуляции иммунного ответа.

Глава 1.2. Роль иммунопатологии в патогенезе гельминтозов

В мировой литературе зафиксированы многочисленные данные о нарушениях иммунитета при различных гельминтозах. Открытые в последние десятилетия общие механизмы формирования иммунитета при инфекциях и инвазиях, а также их нарушения, приводящие к иммунопатологии, не позволяют достаточно точно представить полную картину регуляции иммунного ответа хозяина со стороны гельминтов [78] и понять механизмы и факторы, которые смещают адекватный иммунный ответ организма хозяина в сторону его патологических проявлений.

В современном понимании термин «иммунопатология» включает несколько направлений неадекватного развития иммунитета, основными из которых являются аутоиммунные или ауто - аллергические реакции, направленные против собственных антигенов организма (ауто - антигенов), а также те иммунологические реакции, чрезмерная или слишком слабая выраженность которых (гиперчувствительность, иммуносупрессия) и нехарактерное место возникновения, приносят организму хозяина существенный вред.

Имунопатология гельминтозов многократно рассматривалась в работах теоретического характера [125, 139, 167, 193, 210, 211, 212 и др.]. Немаловажную роль при этом сыграло развитие новых иммунологических и иммуноморфологических методов исследования [138, 190, 301, 302, 436 и др.], позволивших объективно оценить свойства разных звеньев иммунной системы.

Суммируя опубликованные данные, можно сказать, что в развитии иммунопатологических процессов при гельминтозах имеются два периода: острый, развивающийся, как правило, в течение первого месяца после инвазии, и хронический, существующий продолжительное время, иногда многие годы, в зависимости от вида гельминта. Клиническая картина проявлений острой и хронической фаз болезни имеет существенные различия, а именно: стереотип-

ность ведущих синдромов в первой фазе и отчетливые особенности клиники разных гельминтозов — во второй.

Наиболее полному иммунологическому изучению до последнего времени подвергались тканевые гельминтозы (трихинеллез, филяриатозы, эхинококкоз, фасциолёз, ларвальные тениидозы и др.). Значительно меньше имеется исследований при полостных кишечных гельминтозах, в том числе имеющих стадию *larva migrans* (аскаридозе, токсокарозе, трихоцефалёзе, энтеробиозе, анкилостомозе и др.).

Имеющиеся научные данные свидетельствуют, что при гельминтозах поражаются все ткани, органы и системы. При этом в клетках и органах иммунной системы не паразитируют ни половозрелые гельминты, ни их личинки. Однако они всегда оказывают воспалительное, аллергизирующее, иммунодепрессивное или аутоиммунное действие на организм хозяина, что явно свидетельствует о развитии иммунопатологических процессов и вовлечении в них различных функциональных элементов иммунной системы. Ряд исследователей считают, что вышеназванные «общие патологические проявления гельминтозов, такие как аллергизация и/или иммуносупрессия, и позволяют паразитам адаптироваться и долгое время находиться в организме хозяина» [87, 88, 89, 90, 91, 180, 161, 162 и др.].

В науке уже имеются прямые и косвенные доказательства аутоиммунитета, гиперчувствительности и иммунодепрессивного действия гельминтов. Существенной диагностической проблемой тканевых гельминтозов является то, что перечисленные выше виды иммунопатологических процессов (аутоиммунные процессы, аллергии, иммунодефициты, лимфо-пролиферативные процессы и др.) в клинической картине могут иметь сходные черты, обусловленные преимущественным развитием тех или иных синдромов, либо их различной комбинацией. Поэтому знание всех факторов, модифицирующих иммунные реакции хозяина при гельминтозах, приобретает особое значение и для постановки правильного диагноза.

В настоящее время иммунопатологические процессы по преобладанию ведущих механизмов дифференцируют на следующие виды:

1) усиленная реактивность иммунной системы (гиперчувствительность, гиперергия), при которой иммунный ответ формируется на чужеродные молекулы-антигены (аллергены) в избыточной степени, в то время как в норме иммунные механизмы должны вызывать элиминацию паразита физиологическими защитными реакциями и возвращаться к норме. Такое состояние называют аллергией;

2) усиленная реактивность иммунной системы, при которой иммунный ответ развивается в отношении собственных клеток, тканей и молекул организма, т.е. характеризуется ауто - агрессией. Такие процессы называются аутоиммунными;

3) недостаточность функции иммунной системы вследствие резкого снижения или полного отсутствия какого-либо типа молекул или клеток иммунной системы, т.е. иммунодефицит;

4) чрезмерная пролиферация какой-либо суб - популяции лимфоцитов, приводящая к её экспансии и вытеснению всех других типов клеток, т.е. лимфо - пролиферативный процесс. Лимфо - пролиферативные процессы по своей сути относятся к опухолевым процессам и, помимо специфической симптоматики (увеличение численности клона клеток, увеличение объёма ткани и т.д.), также могут сопровождаться признаками иммунодефицита [309, 310, 311].

Защита собственных тканей организма от повреждающего действия иммунных факторов достигается благодаря наличию аутоотолерантности, формирующейся на разных уровнях (удаление ауто - специфических клонов в тимусе, индукция их анергии на периферии, повторная перестройка ауто-специфических рецепторов и др.) [309].

При повреждении механизмов аутоотолерантности развиваются аутоиммунные процессы, лежащие в основе многочисленных заболеваний [309].

Другое проявление повышенной активности иммунной системы — аллергия — разновидность гиперчувствительности, при которой взаимодействие

антигена (аллергена) с IgE-антителами, фиксированными на тучных клетках, вызывает неадекватную реакцию, обусловленную выбросом содержимого гранул тучных клеток и синтезом активных веществ [309].

Некоторые механизмы гиперчувствительности и аутоиммунной патологии на фоне хронического течения гельминтозов уже расшифрованы.

Аллергизирующее воздействие гельминтов на организм хозяина осуществляется, как было сказано ранее (Глава 1.1.), чаще всего за счет выделяемых ими в процессе жизнедеятельности секретов и экскретов, а также за счет антигенов, имеющих в их тканях и высвобождающихся в случае гибели и распада паразитов.

Аллергический ответ организма может включать появление зуда, кожных высыпаний разнообразной локализации, лимфаденопатию, гиперэозинофилию, миалгию, артралгию, легочный и абдоминальный синдром, гепато - спленомегалию и пр. «Прогностически более значимыми и основными органными и системными поражениями, характерными для острой фазы гельминтозов, являются: аллергический миокардит, эозинофильная пневмония, менинго - энцефалит, энцефало - миелит, гепатит, нарушения в системе гемостаза» [5, 25, 40, 45, 54, 159, 210, 211, 212, 316 и др.]. В частности, «в дыхательной системе, как правило, развивается астмо - подобный синдром, включающий аллергическое воспаление, бронхиальную гипер- реактивность, обратимую бронхо- обструкцию, гиперсекрецию слизи» [316], или «формируются легочные эозинофильные инфильтраты» [321]. «При хронизации гельминтозов проявления аллергических заболеваний заметно ослабевают, по сравнению с ранней стадией инвазии» [124, 152, 153].

Данные о негативном влиянии гельминтозов на частоту развития аллергии и утяжеление её клинического течения были получены в целом ряде исследований [12, 99, 100, 153, 280, 281, 282, 283, 284 и др.]. Было установлено, что «дети с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит), инвазированные гельминтами, имеют гораздо более высокие уровни общего IgE, чем инвазированные дети без аллергических

заболеваний, что указывает на усугубляющее действие гельминтозов на течение этой патологии» [309, 310, 311, 370].

Взаимообусловленность механизмов, которые лежат в основе развития гельминтозов и аллергических заболеваний, подтверждается также сходством климато - географических зон их распространения. Так, оба эти заболевания чаще встречаются во влажном и умеренном климате, а также в городских условиях [161, 162, 163].

Несмотря на противоречивость результатов некоторых исследований, большинство специалистов подтверждают наличие прямой связи между частотой гельминтозов и аллергией, особенно у детей. Так, по мнению М.В. Куропатенко и Л.А. Желениной (2005) [162], «ранний контакт с паразитами является значимым фактором для предотвращения формирования сенсibilизации и переключения на иммунные механизмы по Th2-типу. С другой стороны, после активизации атопических реакций в ответ на контакт с аллергенами снижается способность организма развивать полноценный анти - паразитарный иммунный ответ, что приводит к увеличению частоты гельминтозов у лиц с уже имеющимися аллергическими заболеваниями» [162]. А гельминтозы, как правило, влияют на клиническое течение последних.

Установлено, что гельминтозы накладывают ряд особенностей на течение бронхиальной астмы, особенно у детей [163, 363 и др.]. Так, по данным М.В. Куропатенко и соавт. (2006) [163], у детей с бронхиальной астмой сенсibilизация, спровоцированная инвазией, сопровождается формированием аллергического воспаления в тканях дыхательной системы. При этом периодичность яйцекладки паразитами определяет более частое появление ночных симптомов затрудненного дыхания и приводит к сокращению периодов ремиссии [163].

Наиболее выраженные аллергические изменения наблюдаются в случаях заражения малоадаптированными (неспецифическими) видами гельминтов (транзитными, факультативными), при тканевых гельминтозах и в случаях супер - и ре-инвазий [48].

Аутоиммунные реакции при гельминтозах, возникая и постепенно усиливаясь, оказывают существенное влияние на течение и прогноз последних. Доказано «развитие аутоиммунных реакций при трихинеллезе, шистозоматозах, описторхозе, клонорхозе, эхинококкозах, цистицеркозе, филяриатозах, лейшманиозах, трипаносомозах, малярии и других паразитарных инвазиях человека» [48, 52, 90, 96, 156, 174, 200, 201, 230, 231, 243 и др.]. Механизм их формирования довольно сложен и не до конца изучен. Значительная роль принадлежит генотипу больного. Определенные типы HLA располагают к развитию тех или иных аутоиммунных болезней [48].

Еще один механизм развития аутоиммунных реакций связан с повреждением клеток и тканей, в результате чего появляются антигены, к которым нет иммунологической толерантности [48].

Важную роль в торможении «аутоиммунных реакций играют Т-супрессоры. В норме эти лимфоциты препятствуют трансформации В-клеток в плазматические клетки - продуценты антител, в том числе ауто - антител. При некоторых гельминтозах может быть резко снижена активность неспецифических и специфических Т-супрессоров. Этот факт свидетельствует о прогрессировании нарушений в иммунной системе, ответственных за развитие аутоиммунных процессов» [48].

Установлено, что гельминтозы могут приводить и к разнообразным формам приобретенной иммуносупрессии: «от выключения ответа Т-системы иммунитета на любые антигены до менее выраженных дефектов иммунитета» [48]. Одним из механизмов такой гетерологичной иммуносупрессии может быть «феномен конкуренции антигенов, при котором Т-лимфоциты, активированные антигенами гельминтов, подавляют способность В-лимфоцитов вырабатывать антитела к антигенам второго инфицирующего агента» [48].

При появлении в организме хозяина под влиянием антигенов гельминтов большого количества Т-киллеров, подавляющих метаболизм других

субпопуляций Т-лимфоцитов, может развиваться иммунологическая толерантность, которая является вторым механизмом иммуносупрессии [48].

Еще одним «важным механизмом иммуносупрессии, как теперь установлено, является подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов особыми цитотоксическими веществами, продуцируемыми гельминтами» [48].

Иммуносупрессивное воздействие гельминтов на организм хозяев – обязательное условие их жизни и является одним из законов паразитизма. Именно поэтому иммунная система организма хозяина не отторгает антиген - чужеродную ткань паразита, а позволяет личиночным или взрослым стадиям паразита развиваться длительное время до значительных размеров. Можно предположить, что с момента проникновения в организм инвазионных стадий гельминтов и до их адаптации в новых условиях, личинки паразита очень быстро меняют свою локализацию, и иммунитет хозяина не в состоянии сформировать выраженный своевременный ответ. Кроме того, личиночные стадии гельминтов обладают рядом физиологических свойств, которые оказывают тормозящее действие на иммунную систему организма хозяина. По этой причине результаты иммуноферментного анализа на эхинококкоз часто бывают отрицательными, что, однако, ещё не говорит о слабой иммуногенности антигенов эхинококка или о другой этиологии происхождения кист. Скорее всего, это является результатом биохимического воздействия гельминтов на иммунитет хозяина.

Установлено также, что гельминты сохраняются в организме хозяина длительное время вследствие наличия у них сильных иммуносупрессивных свойств и антигенов выключения Т-системы иммунитета. Помимо этого, паразитогенная иммунодепрессия, действуя ингибирующе на обменные процессы, ферментативную активность, затрудняет всасывание химиотерапевтических противопаразитарных, антибактериальных и других препаратов.

У лиц с подавленной иммунологической реактивностью резко возрастает заболеваемость и онкологическими болезнями. Исследования показали, что

«влияние гельминтозов на опухолевый рост может быть связано с воздействием на иммунный аппарат организма хозяина» [41, 88, 128, 179, 304 и др.].

Гельминтозы, особенно – «тканевые (описторхоз, клонорхоз, эхинококкозы, шистосомозы, стронгилоидозы и др.) сопровождаются длительной иммунодепрессией, в том числе - с угнетением Т - системы. Это дает основание полагать, что приобретенная иммунодепрессия, возникающая при паразитировании гельминтов, и особенно - тканевых, является одним из важнейших факторов опухоли - образования у этой группы больных» [81].

Уникальность противогельминтного иммунитета столь велика, что, несмотря на огромное количество исследований, еще не создано вакцин, пригодных для профилактики гельминтозов у человека, и по этой же причине - никому в мире ещё не удалось разработать иммунодиагностического метода с абсолютной достоверностью результата при тканевых гельминтозах. И до сих пор не разработаны рекомендации для комплексного подхода к лечению гельминтозов с обязательным включением в общую схему лечения иммуно - модуляторов.

Недостаточное знание факторов, способствующих проявлению особенностей иммунитета при гельминтозах, а также механизмов переключения иммунитета при гельминтозах с Th1-пути на Th2-путь и, как следствие, обуславливающее его неэффективность, затрудняет борьбу с гельминтозами во всем мире и способствует более широкому их распространению. Неполное знание механизмов регуляции иммунитета и их нарушений, приводящих к развитию иммунопатологических процессов, делает невозможным решение таких современных проблем паразитологии как иммунизация против социально-значимых гельминтозов, эффективная комплексная иммуномодулирующая терапия и достоверная иммунодиагностика особо опасных тканевых гельминтозов.

Глава 1.3. Известные молекулярные и цитологические механизмы иммунопатологии при гельминтозах

Долгое время ученым не удавалось понять механизмы иммунопатологии, и лишь недавно было высказано предположение о том, что основой иммунитета являются коммуникативные связи между иммунными клетками. Как только эти связи нарушаются, вся система даёт сбой, и вместо слаженной работы всех иммунных клеток, мы имеем дело с вышедшей из под контроля системой. Следовательно, нарушение этих коммуникаций и приводит к развитию иммунопатологии, а происходит это, как правило, на молекулярном уровне.

Было выяснено, что ответственными за повреждение рецепторов иммунных клеток, посылающих и принимающих сигналы, являются свободные радикалы, которые есть и образуются в каждой клетке в нормальных физиологических условиях [289], и тем более, при патологии. Исследования показали, что «развитие окислительного стресса при ряде патологий является следствием резкой активизации процессов свободно-радикального окисления и/или снижением резерва анти - оксидантной защиты, что и приводит к значительному накоплению активных форм кислорода (АФК)» [74, 214, 275, 276, 419, 429]. Последние могут вызывать не только окислительную модификацию белковых, липидных молекул, а также повреждение ДНК, нарушение структуры мембран и др. [101, 439]. Вместе с тем известно, что «АФК являются внутриклеточными мессенджерами, которые могут участвовать в регуляции различных клеточных процессов, например таких, как апоптоз» [215, 429].

На современном этапе развития зарубежной и отечественной медико-биологической науки накоплен большой объем знаний о механизмах повреждения и адаптации клеточных систем при патологических процессах разного генеза. В настоящее время в центре внимания исследователей находятся ключевые механизмы регуляции апоптоза, который «представляет собой активную форму клеточной гибели и является физиологическим механизмом устранения избыточных и/или функционально аномальных клеток» [81].

Влияние АФК на про - и анти - апоптотические мишени и механизмы осуществляется непосредственно или через внутриклеточные редокс-зависимые сигнал - передающие системы. При этом в клетке может происходить «одновременная активация нескольких молекулярных путей, взаимодействующих между собой» [186].

Помимо окислительного стресса, носящего как адаптивный, так и дез - адаптивный характер, явление апоптоза является одним из фундаментальных механизмов регуляции клеточного гомеостаза. В связи с этим чрезвычайно интересна «взаимозависимость и участие АФК в регуляции клеточного саморазрушения» [126].

Известно, что «развитие различных болезней (злокачественные новообразования, сердечно - сосудистые, нейро - дегенеративные, острые и хронические воспалительные процессы, сахарный диабет, инфекционные болезни и др.) связано с нарушениями механизмов реализации апоптоза, приводящими к его излишнему активированию или ингибированию» [186, 353]. «Наряду с этим важным звеном патогенеза данных заболеваний является дисбаланс окислительного метаболизма» [126].

Как показали исследования, апоптоз является центральным механизмом различных видов иммунопатологии. «Апоптоз инициируется специальными сигналами, которые стимулируют множество киназ, включая митоген - активируемые протеин - киназы. Последние воздействуют на белки-мишени, связанные с функционированием факторов транскрипции и регуляцией программированной клеточной гибели» [173, 186, 260].

Ключевыми регуляторами апоптоза являются белки семейства Bcl-2, синтез которых также находится под контролем редокс - чувствительных транскрипционных факторов. Вместе с тем, ряд исследований свидетельствуют о проявлениях редокс - чувствительными элементами сигнальной трансдукции как про- так и анти - апоптотической активности, зависящей от особенностей индуцирующих сигналов, комбинации возможных путей их передачи и типа клеток. Данное обстоятельство затрудняет «возможность идентификации

механизмов развития заболеваний, одновременно сопровождающихся развитием окислительного стресса и сопряженных с диз - регуляцией летальной программы клеток» [387, 421].

Как известно, «программа клеточной гибели реализуется в три последовательные стадии: инициации, эффекторной стадии и деградации. Исследование возможных путей инициации апоптоза поможет более глубокому пониманию механизмов его регуляции при окислительном стрессе» [403]. Именно поэтому в ходе исследований Kroemer G., Reed J. (2000) [403] «оценивались несколько основных вариантов запуска программированной гибели клеток: митохондриальный, рецепторный (TNF α -опосредованный) и ядерный (p53-опосредованный)» [379].

В настоящее время «накоплено достаточное количество данных, подтверждающих взаимосвязь между образованием АФК, функцией митохондрий и реализацией апоптоза» [215]. Показано, что «в качестве мишеней регуляторных молекул при передаче апоптогенного сигнала могут выступать митохондрии. А также они могут выступать в роли источника АФК, являющихся сигнальными молекулами данных каскадов» [383,384,439].

Митохондриальный путь инициации программы апоптоза включает «изменения электронного транспорта и клеточного редокс- баланса, потерю митохондриального трансмембранного потенциала, взаимодействие про- и анти-апоптотических белков семейства Bcl-2, выход апоптогенных факторов (цитохром С и др.)» [344, 364, 396, 406]. Последнее возможно только при повышении проницаемости наружной мембраны митохондрий.

Про- и анти - апоптогенные белки «регулируют реализацию программы апоптоза, а модуляция баланса различных активирующих и ингибирующих взаимодействий данных протеинов играет определяющую роль в судьбе клетки. В связи с этим, при изучении молекулярных механизмов регуляции летальной (танатогенной) программы в условиях окислительного стресса особый интерес представляет исследование экспрессии и содержания про- и анти - апоптотических белков (Bcl-2, Bax, Bad, Caspase-3, Caspase-9 и др.)» [151].

В настоящее время идентифицированы четыре основные функциональные группы молекул, которые вовлекаются в процесс апоптоза клеток млекопитающих и человека: 1) особые протеолитические ферменты (каспазы); 2) адаптерные белки, контролирующие активацию каспаз; 3) белки супер - семейства рецепторов факторов некроза опухолей (TNF); 4) белки семейства Bcl - 2 [151]. Активация каспаз, которые широко экспрессируются как неактивные зимогены, считается главной ступенью, ведущей к апоптозу. Первоначально механизмы регуляции программ клеточной гибели, базирующиеся на каспазах, казались разными у насекомых, круглых червей и млекопитающих. Однако, эти кажущиеся отличия в контроле клеточной гибели оказались результатом неполноты наших знаний [151].

Кроме основных молекул, вызывающих апоптоз клеток, существуют также вещества, которые только в высоких концентрациях могут стимулировать активацию основных механизмов запрограммированной клеточной гибели. «Большое значение в индукции апоптоза придается АФК и NO, которые при патологических состояниях в высоких концентрациях обладают про - апоптотическим, а при физиологических состояниях - анти - апоптотическим действиями. Механизмы про- и анти - апоптотического воздействия АФК и NO до конца не ясны, но считается, что они связаны с синтезом белков теплового шока, Bcl - 2 и активацией каспаз» [367, 429].

В последние годы стало известно, что и гельминтные инвазии сопровождаются ростом апоптоза как в соматических, так и в генеративных клетках хозяина. Механизмы индукции апоптоза клеток хозяина при гельминтозах до конца не изучены. Из четырех основных молекул, выработка которых вызывает клеточную гибель, «гельминты стимулируют продукцию в организме хозяина фактора некроза опухоли (TNF). Считается, что синтез TNF- α применяется хозяином как защитный иммунный ответ при большинстве гельминтозов, направленный на индукцию апоптоза в тканях паразита» [35, 366, 378, 379 и др.].

Одним из фундаментальных механизмов регулирования иммунных

реакций является апоптотическая гибель иммуно - компетентных клеток, необходимая для установления баланса между их эффективным функционированием, с одной стороны, и своевременным и безопасным удалением — с другой» [233].

Регуляция выживания и гибели иммуно - компетентных клеток осуществляется через цитокиновую сеть, представляющую собой систему клеточных медиаторов и их рецепторов, к числу которых относят интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие ростовые факторы, хемокины и интерлейкины [267, 392, 394, 407, 419, 428, 432, 435 и др.].

Одним из ведущих цитокинов, определяющих жизнедеятельность иммуно - компетентных клеток, является интерлейкин-2 (IL-2), в течение долгого времени известный как ростовой фактор для Т-, В-лимфоцитов, НК-клеток и фагоцитов, обеспечивающий их функциональную активацию [166, 259].

К настоящему времени установлено, что модулирующее влияние данного клеточного медиатора на программу гибели клеток носит двойственный характер. Для объяснения выбора про- или анти - апоптотического пути воздействия IL-2 была предложена теория обратной связи в контроле апоптоза Т-лимфоцитов, согласно которой указанный цитокин вызывает повышение чувствительности Т-лимфоцитов к апоптозу» [233]. «Исход жизни клетки зависит от уровня антигенного и костимулирующего воздействия. В случае его отсутствия экспрессия IL-2 и его клеточного рецептора угнетается. В результате этого клетки подвергаются апоптозу, связанному с нехваткой цитокина. Данный механизм ограничивает иммунный ответ после устранения патогенна [233].

При избытке антигенного воздействия может наступить антиген - индуцированный апоптоз Т-клеток, обусловленный связыванием антигена с рецептором и опосредованный воздействием на активированный Т-лимфоцит Fas- лиганда и фактора некроза опухоли TNF- α [379].

Изменение продукции IL-2 и связанное с этим нарушение реализации апоптогенной программы является причиной многих патологических процессов. Так, избыточная экспрессия IL-2 обнаруживается у большинства опухолевых

клеток, потерявших способность к апоптозу, что дает основания рассматривать этот цитокин в качестве одного из факторов малигнизации [356, 393].

Высокая интенсивность программированной гибели лимфоцитов, сопровождаемая угнетением продукции IL-2, наблюдается при инфекционной патологии. К примеру, при гепатите С происходит изменение активности транскрипционного фактора NFAT и промотора гена IL-2 [350, 395]. «Следует признать, что в настоящее время молекулярные механизмы нарушенной регуляции IL-2 изучены недостаточно, а имеющиеся в литературе данные в рамках обсуждаемой проблемы носят весьма неоднозначный характер» [393].

Еще одним важным «цитокином, продуцируемым моно - нуклеарными лейкоцитами крови при острых воспалительных заболеваниях, сопровождающихся окислительным стрессом, является интерлейкин-10. Известно, что IL-10 способен активно подавлять апоптоз» [381]. «Имеются многочисленные сведения о способности этого цитокина ингибировать апоптоз В-лимфоцитов, активированных Т-клеток» [233].

Отсутствие возрастания продукции анти - апоптотического цитокина IL-10 может являться одним из условий для активации летальной программы клеток. Кроме того, в рассмотренных условиях имеет место отчетливый дисбаланс между продукцией про- и анти - воспалительных цитокинов (IL-8 и IL-10, соответственно) в пользу первых [233].

При формировании направленного иммунного ответа имеет значение также присутствие в микроокружении антигенов определенных цитокинов, регулирующих активность дендритных клеток. Как известно, эти клетки особым образом обрабатывают и презентуют антигены Т-лимфоцитам. Поэтому присутствие в окружении антигена таких цитокинов, как IL-12 и IFN- γ , способствует проявлению иммуногенности, а таких, как IL-10 — толерогенности молекул антигенов [263].

При этом важным является «факт, что паразитарные антигены несут эпитопы, индуцирующие продукцию CD⁺- клетками IL-4, IL-5, IL-3, TNF- α , стимулирующих активность Th2-популяции лимфоцитов, а также - продукцию

IgE, IgG4, пролиферацию и дифференцировку эозинофилов» [233].

Вместе с тем, «паразитарные антигены способны индуцировать выработку INF- γ , т.е. активировать и Th1-популяцию» [197]. «При этом IgE не только играет существенную роль в реализации каскада аллергических иммунопатологических реакций при аллергических заболеваниях, но и, как было сказано ранее (Глава 1.1), принимает участие в защите организма от инвазии гельминтами» [99, 210, 211, 266, 263 и др.].

M.G.Vaixench, J.F.Magnaval (1993) считают что «защитный механизм у млекопитающих хозяев против гельминтов включает активирование эозинофилов и связь специфических Ig E – антител (АТ) с соответствующими антигенами. При кооперации эозинофилов с IgE и фактором комплемента (C₃) выделяются гранулы эозинофилов, содержащие цитотоксические факторы (пероксидаза и фосфолипаза), в результате происходят повреждения гельминтов, которые могут привести к дегельминтизации» [347].

Известно, что «продукция эозинофилов из клеток костного мозга регулируется интерлейкином-5 (IL-5), который участвует также и в активизации эозинофилов. Последние, в свою очередь, привлекаются к паразитам хемотаксическими факторами, включающими антиген гельминтов и эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, выделяемый тучными клетками. Дальнейший цитолиз клеток запускается катионными протеинами, которые выделяются из гранул эозинофилов» [118, 210, 211, 212 и др.].

Таким образом, как показывают исследования, наиболее эффективными защитными механизмами при гельминтозах являются следующие: участие антител класса IgE и субкласса IgG₂, которые играют главную роль в активации адгезивной активности клеток; «действие цитотоксических Т-клеток (Т-киллеров, CD8⁺ -клеток); участие макрофагов, активированных Т-клетками; работа индуцированных эффекторных клеток (эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, тромбоцитов и др.), а также работа естественных киллеров (NK) и популяции регулирующих T_{reg}- лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺ -клеток)» [210, 211, 212, 330, 341, 416 и др.].

Как уже было сказано ранее (Глава 1.1), «проникновение гельминтов в организм хозяина включает в организме первых механизмы использования иммуно - регуляторных цитокинов хозяина в качестве собственных ростовых факторов, что значительно ускоряет развитие паразита и смену его стадий, делая его недостижимым для эффекторных механизмов иммунитета хозяина, которые развиваются значительно медленнее» [359 и др.].

Помимо этого, ученым удалось неопровержимо доказать, что практически «все виды паразитов способны вызывать сдвиг дифференцировки Т-хелперов в направлении, благоприятном для их выживания. Все это позволяет гельминтам выживать в организме хозяина на протяжении десятков лет, манипулируя иммунитетом хозяина» [359 и др.].

Известно, что «супрессорные и цитотоксические Т - клетки могут быть критическим звеном в определении хода некоторых паразитарных заболеваний. При регуляции гуморального иммунного ответа Т- супрессоры могут подавлять функции В - клеток как непосредственно, так и путем угнетения активации Т-хелперов» [88, 90].

Суммируя вышесказанное, «можно выделить ряд закономерностей развития специфического иммунного ответа при гельминтозах, в осуществлении которых первостепенную роль играют регуляторные Т- клеточные механизмы: 1) первичная активация Т- и В- лимфоцитов - в начале острой фазы инвазии; 2) супрессия иммуно- компетентных клеток в конце острой фазы и начале хронической фазы, обусловленная предшествующим усилением Т- супрессорной активности; 3) вторичная активация Т- и В- лимфоцитов, повышение уровня специфических антител вследствие нарастания хелперной активности Т- системы; 4) вторичная индукция Т- супрессоров, приводящая к затуханию иммунного ответа» [88, 90].

Роль иммунологической супрессии в организме хозяина неоднозначна. С одной стороны, подавление функциональной активности иммуно - компетентных клеток позволяет личинкам гельминтов преодолевать иммунные барьеры и развиваться во взрослых особей. С другой стороны, Т- супрессоры

ограничивают дальнейшую активацию В- клеток под влиянием уже сформированных Т- хелперов. Логично предположить, что супрессия через Т - клетки контролирует устойчивость взаимоотношений хозяин - паразит. «Увеличение Т - супрессоров является одним из механизмов иммуно - регуляции, которые играют большую роль в формировании иммунопатологических процессов при гельминтозах» [90].

Исследованиями последних пяти лет было доказано, что в организме существует целая группа генов, ответственных за адаптацию организма к стрессу, по сути дела, за выживание в условиях стресса. Эти гены получили название витагенов [290], и именно они во многом определяют, сможет ли иммунная система приспособиться к меняющимся условиям внешней среды или же она не справится с данной задачей.

Используя последние достижения в области нутригеномики и молекулярной биологии витагенов, а также анти - стрессовые препараты нового поколения, уже удастся поставить под контроль иммунную систему и во многих случаях предотвратить иммунопатологию за счет эффективной защиты рецепторов иммунных клеток от повреждений. Это дает возможность поддерживать высокую иммуно - компетентность и снизить отрицательные последствия стрессов, повышая сохранность и продуктивность сельскохозяйственных животных [250, 262].

Таким образом, иммунная система является настолько сложной, что, несмотря на несомненные успехи в области иммунологии, мы еще не можем с уверенностью сказать, как точно происходит регуляция иммунной системы на молекулярном уровне. При этом следует иметь в виду, что чем выше сложность системы, тем выше требования к обеспечению данной системы всеми необходимыми компонентами. Именно поэтому в условиях любого стресса иммунная система страдает, как правило, первой, и это часто сопровождается иммунопатологией.

Глава 1.4. Состояние современной антигельминтной терапии и перспективы её совершенствования

В связи с малой эффективностью профилактических мероприятий и высокой заболеваемостью специфическое лечение до сих пор является основой борьбы с большинством гельминтозов животных и человека. Современная терапия гельминтозов располагает достаточно широким ассортиментом антигельминтных препаратов. Учитывая высокий уровень организации и сложность биологии и физиологии гельминтов, определенные трудности оказания повреждающего эффекта на ткани гельминтов, практически все используемые в ветеринарной или медицинской практике антигельминтные препараты являются не только токсическими веществами, но и очень часто в виде побочных эффектов затрагивают общие иммунные механизмы [1, 2, 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и др.].

Ежегодно ассортимент антигельминтных лечебных и профилактических препаратов обновляется и расширяется. В настоящее время число противопаразитарных средств чрезвычайно велико, но только несколько сотен из них обладают специфической активностью и относительно безопасны для организма животных или человека [24, 27, 121 и др.]. С другой стороны, анализируя динамику регистрации ветеринарных препаратов, напрашивается вывод о недостаточности арсенала антигельминтных и «других анти - паразитарных средств отечественного производства, объясняя это отсутствием специализированных институтов по синтезу и ре-синтезу новых лекарственных средств» [295].

Многие авторы отмечают, что «на российском рынке находятся в обращении несколько тысяч диагностикумов, дезинфектантов, средств лечения, кормовых добавок и другой продукции ветеринарного и медицинского назначения, выпускаемой отечественными и зарубежными производителями. При этом несколько предприятий выпускают до 40 % сходных по названию и назначению препаратов» [66, 87, 89, 91, 121, 183, 194, 230, 231 и др.].

В настоящее время создание новых химиотерапевтических средств идет по двум направлениям: – это синтез новых оригинальных форм, – и создание комбинированных соединений или комплексных химиотерапевтических препаратов на основе существующих [57, 295 и др.]. Исходя из вышесказанного, разработка эффективных средств и схем комплексной терапии гельминтозов является актуальной задачей ветеринарной и медицинской науки и практики.

Проблема совершенствования методов терапии гельминтозов животных и человека, изыскания новых лекарственных средств, разработки лекарственных форм на базе существующих действующих субстанций является целью множества исследований [85, 40, 41, 47, 48, 64, 68, 69, 72, 95, 336, 62, 226, 331].

В настоящее время все более широкое применение находят комбинированные антигельминтные средства, состоящие из нескольких активно действующих веществ из разных химических групп (ВОЗ, 2006) [437]. Применение таких препаратов в некоторой степени снижает проблему развития резистентности паразитов к этиотропным средствам, а также зачастую позволяет уменьшить дозу действующих веществ и повысить их эффективность.

По мнению К.И. Скрябина (1946) [274], для того чтобы «...дегельминтизация достигла радикального оздоровления от глистной инвазии, она должна ... быть специфической, периодической, массовой, планомерной, рациональной и обязательной...».

На сегодняшний день существует несколько вариантов классификаций современных антигельминтных препаратов. Удобной оказалась схема классификации антигельминтных препаратов с учетом общности происхождения и механизма действия [15]. Такая классификация включает: пиперазины (пиперазин адипинат, пиперазин сульфат и др.); имидазоттиазолы (тетрамизол, левамизол, морантел, пирантел и др.); бензимидазолы (тиабендазол, мебендазол, оксibenдазол, альбендазол, триклабендазол и др.); авермектины (ивермектин); органофосфаты (дихлофос, халоксон, трихлорфон и др.); салициланилиды (нитрозоканат, клозантел, никлозамид и др.). Также есть препараты, не имеющие

общего происхождения или со слабоизученным механизмом действия (хлорсулон, празиквантель, бунамидин, ареколин и др.).

Группа пиперазинов вызывает паралич нервно-мышечной системы гельминтов, т. к. обладает антихлорэргическим действием, чем нарушает прохождение нервных импульсов. Соли пиперазина широко применяются против аскарид, а диэтилкарбомазид против филярий и легочных нематод.

Имидазоттиазолы вызывают деполяризацию нервно-мышечных блокирующих агентов, как у нематод, так и у их хозяев. Применяются против многих нематод, особенно паразитирующих в желудочно-кишечном тракте. Представителем имидазоттиазолов является левамизола гидрохлорид. Левамизол (декарис) является антигельминтным препаратом, обладающим широким нематодоцидным действием, в том числе, против легочных нематод. Кроме того, левамизол является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики паразитарных гастроэнтерита и бронхита у сельскохозяйственных животных [93]. Было установлено, что по механизму действия этот препарат, кроме холинэргического действия, нарушает биоэнергетические процессы у гельминтов, а именно - блокирует ферменты сукцинатдегидрогеназу и фумаратредуктазу нематод, нарушая гликолиз и обмен веществ у гельминтов, тем самым вызывая контрактуру, паралич и гибель гельминтов [15]. Поскольку левамизол обладает антихолинэстеразной активностью, его не рекомендуется применять одновременно с фосфорорганическими препаратами.

Многие авторы считают левамизол одним из лучших антигельминтных препаратов. В медицине его часто используют «как стимулятор клеточной системы иммунитета. Сочетание антигельминтной и иммуностимулирующей активности делают этот препарат весьма перспективным для применения. Левамизол весьма эффективен при лечении нематодозов сельскохозяйственных животных и человека. Однако фармакопейный левамизол обладает выраженным побочным действием на организм животных, поэтому в ветеринарии его относят к так называемым «тяжелым» антигельминтным препаратам» [15, 17, 255, 256].

А.А. Евглевским, В.Н. Скира, О.М. Швец и др. (2011) показано, «что сочетание левамизола с янтарной кислотой позволило создать новый препарат, обладающий выраженной иммуно - метаболической и антигельминтной активностью при отсутствии побочных эффектов. Это открывает новые возможности для применения левамизола в широкой практике не только при гельминтозах, но и при других патофизиологических состояниях животных и человека» [104, 140, 150].

Таким образом, «снижение побочного действия химиотерапевтических средств, хорошо известных в практике, – актуальный вопрос современной иммунологии и биохимии» [278].

Пирантел из этой же группы действует как деполяризующий мио - релаксант, вызывающий развитие нервно-мышечной блокады.

Основными средствами терапии и профилактики гельминтозов во многих странах мира являются препараты из класса бензимидазолов. После создания тиабендазола этот класс соединений явился одним из основных источников синтеза других антигельминтных препаратов широкого спектра действия, таких как мебендазол, фенбендазол, албендазол и др. [15, 144 и др.]. Механизм антигельминтного действия бензимидазолов достаточно полно был изучен в 80-х годах XX века. По данным исследователей, «гибель нематод после действия бензимидазолов происходит за счет трех процессов: снижения активности фумаратредуктазы, снижения поступления глюкозы и нарушения функции микротубул» [15, 16, 18, 144, 158 и др.].

Бензимидазолы (пробензимидазолы) обычно действуют на клетки кишечника гельминтов, препятствуя всасыванию глюкозы, чем вызывают голодание гельминтов. Они практически безвредны для животных, даже в дозе, в 10 раз превышающей терапевтическую. Однако гельминты при многократном использовании этих препаратов вырабатывают устойчивость к ним. Их широко используют против нематод, реже против цестод и трематод.

Существует несколько типов воздействия бензимидазолов на микротубулы нематод. Электронно - микроскопические исследования *A. suum* и *Syngamus*

trachea после действия мебендазола показали исчезновение микротубул в кишечных клетках. По мнению P. Friedman, E. Platzer (1980), «бензимидазолы предотвращают связывание колхицина к тубулину яиц *Ascaris*, а также к тубулину мозга млекопитающих» [144, 377].

Мебендазол избирательно поражает цитоплазматические микро - тубулы гельминтов, угнетает усвоение паразитами глюкозы и тем самым тормозит образование в их организме АТФ.

Тиабендазол и албендазол нарушают энергетический обмен гельминтов, тормозит гельминт - специфический фермент фумаратредуктазу, развитие яиц и личинок гельминтов. Албендазол также ингибирует процесс митоза, нарушая полимеризацию тубулина в микротубулах. Действие албендазола на тубулины паразитов выражено в большей степени, чем на таковые млекопитающих [144, 377]. Относительно механизма действия препарата на трематод данных пока нет.

Как показали исследования, «албендазол вызывает тяжелые нарушения в энергетическом балансе гельминтов и снижает соотношение аденозинтрифосфатазы (АТФ) и аденозиндифосфатазы (АДФ). На сегодняшний день албендазол является антигельминтным препаратом наиболее широкого спектра действия с высоким профилем безопасности и рекомендован ВОЗ для контроля над заболеваемостью гельминтозами» [144].

Как показали исследования, на активность гельминтов оказывает влияние и продолжительность действия препаратов. Поэтому многократные дозы этих препаратов более эффективны, чем однократная доза [1, 2, 144, 158, 185, 219].

Авермектины являются группой макроциклических лактоновых производных, которые представляют собой продукты брожения актиномицета *Streptomyces avermitilis*. Из этой группы только ивермектин эффективен и имеет широкое применение против нематод. Установлено, что ивермектин усиливает освобождение и связывание гамма - аминокислотной кислоты (ГАМК) в нервных синапсах гельминтов [102, 103, 147, 158 и др.]. Считается, что острая токсичность ивермектина обусловлена именно действием на центральную нервную систему [87, 91, 363, 405].

Некоторые органофосфорные соединения также активны против нематод (дихлофос, халоксон, трихлорфон и др.). Как показали исследования, они подавляют холинэстеразу, что приводит к накоплению ацетилхолина и к параличу нематод с последующим их удалением из кишечника. Эта группа лекарств относительно токсична и используется редко.

Салициланилиды (производные фенолов) изучены еще недостаточно. Однако уже установлено, что они нарушают у паразита окислительное фосфорилирование, тем самым препятствуют продуцированию АТФ. Чаще всего эти препараты используются для лечения фасциолеза, а никлозамид - против легочных гельминтов [156, 158].

Празиквантель нарушает нормальный транспорт ионов через мембрану клеток у гельминтов, в том числе повышает проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, что способствует повышению тонуса мускулатуры, переходящего в спастический паралич. Под влиянием празиквантеля возникают деструктивные изменения в клетках гельминтов, что дает возможность макрофагам проникать в тело гельминтов и вызывать их лизис [158].

Еще остается ряд гельминтозов, терапия которых практически не разработана или далека от совершенства (эхинококкозы, описторхоз, токсокароз и др.). При нарушениях иммунного статуса хозяина даже при активной химиотерапии не наступает эффекта или быстро возникает повторное заражение (энтеробиоз).

Как оказалось, современные противогельминтные препараты, обладая такими тонкими молекулярными механизмами действия на гельминтов, не могут при длительном использовании не усугублять повреждения в органах-мишенях и других органах, непосредственно не подвергаемых действию паразитов. Т.е. в случае неадекватного использования противогельминтных средств может возникнуть противоречивая ситуация: уничтожение паразита будет сопровождаться угнетением иммунитета, что чревато возникновением вторичных инфекций, а также аутоиммунной и онкогенной опасностью.

Очевидно, что усилия современной противопаразитарной терапии должны быть направлены не только на уничтожение гельминтов, но и на коррекцию обще - патологических и иммунопатологических процессов с адекватной стимуляцией защитно-приспособительных реакций. Это, во-первых, само по себе окажется полезным в борьбе организма хозяина с паразитом и, во-вторых, позволит снизить дозу, а значит и - токсичность, используемых противогельминтных средств.

В последние десятилетия предложено большое количество новых препаратов, в т.ч.- комбинированных, которые внедрены или внедряются в практику [61, 114, 117, 160, 164, 235, 257, 293, 315, 322, 327, 328, 371 и др.].

Существует большое количество исследований по влиянию антигельминтных препаратов на иммунитет хозяина и возможности их применения при гельминтозах в виде сочетанной комплексной терапии с пробиотиками, иммуно - стимуляторами, противоаллергическими и противовоспалительными препаратами. Однако отсутствие четких рекомендаций по проведению комплексной терапии полостных и тканевых гельминтозов остается насущной проблемой.

Установлено, что при использовании в терапии гельминтозов сельскохозяйственных животных дополнительно антиоксидантов, удастся снизить повреждение рецепторов на поверхности иммунных клеток [289, 290].

Использование в комплексной терапии препаратов, подобранных таким образом, чтобы иммунопатологическое влияние конкретного антигельминтного препарата компенсировалось адекватным иммуномодулирующим эффектом других составляющих такого терапевтического комплекса, является весьма актуальным. В случае неэффективности химиотерапии, а также при развитии побочных эффектов и осложнений противопаразитарного лечения ухудшение параметров иммунного статуса является показанием для проведения иммуно - терапевтических патогенетически оправданных вмешательств [87, 89, 91, 39, 100, 104, 164 и др.].

Ряд задач в клинике паразитарных болезней можно решить при помощи иммунологических методов. Прежде всего, это оценка результативности специфического химиотерапевтического лечения относительно изменений иммунного ответа. Сопоставление данных приобретенного специфического ответа на возбудителя с другими показателями иммунного статуса позволяет прогнозировать результативность лечения, так как при относительной сохранности гуморального ответа активация показателей клеточного ответа на возбудителя и нормализация иммунного статуса являются объективным доказательством улучшения состояния организма хозяина. Нормализация показателей иммунного статуса свидетельствует о восстановлении физиологической активности и поэтому является критерием завершения реконвалесценции.

В настоящее время для применения в ветеринарной медицине рекомендован достаточно широкий ассортимент комбинированных противогельминтных препаратов [87, 88, 90, 330, 331]. В исследованиях Е.А. Никитиной (2004) доказано, что «введение в схему лечения собак при токсокарозе низкомолекулярной РНК в значительной степени повышает эффективность терапии и реабилитации собак, в то время как у больных токсокарозом животных происходило угнетение всех показателей, характеризующих естественную резистентность» [200, 201, 202].

Таким образом, создание новых композиционных лекарственных форм с рациональным соотношением компонентов с целью усовершенствования существующих антигельминтных препаратов, обеспечивающих повышение эффективности и способствующих ускорению реабилитации организма животных и человека, является очень важным, актуальным и перспективным направлением в борьбе с гельминтозами.

РАЗДЕЛ 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2.1. Материалы и методы исследования

Работа выполнена на большом объеме экспериментального биологического материала, который был получен на основе сложно разработанного, трудоёмкого и оригинального дизайна исследований. Эксперимент выполнялся с 1995 по 2002 г.г. на базах животноводческих хозяйств и вивариев Всероссийского научно-исследовательского института гельминтологии им.К.И.Скрябина и Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им.К.И.Скрябина.

Обработка биологического материала и анализ результатов исследований осуществлялись при поддержке и помощи лабораторий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, кафедр патологической анатомии и общей биологии ГБОУ ВПО Первый ММИ им. И.М. Сеченова, лаборатории иммунологии НИИ МПитМ им. Е.И. Марциновского, и были завершены в отделе молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Эксперимент проводился на лабораторных животных (мышях, кроликах, цыплятах), которые были экспериментально или спонтанно заражены нематодами из 3-х подотрядов Oxiurata, Trichocephalata, Ascaridata. В эксперименте были использованы 3260 белых беспородных мышей со средним весом тела 18-20 г; 950 кроликов со средним весом 2,5 кг и 750 цыплят белой русской породы в возрасте 30-45 суток. Все эксперименты с животными выполняли в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным.

Для экспериментального заражения мышей и кроликов инвазионный материал (яйца нематод) «получали из фекалий спонтанно зараженных

животных путем отмывания и накопления флотационным методом Дарлинга, применяемым в паразитологии, и/или помещением нематод в чашки Петри с солевым раствором для откладки яиц» [245].

В качестве флотационного раствора использовали смесь Бреза, состоящую из сульфата магния и тиосульфата натрия (плотность раствора 1,25 - 1,3 мг/см³), насыщенных растворов гипосульфита и поваренной соли, которые заранее готовили, а затем смешивали (плотность раствора 1,3 мг/см³), а также раствор сахарозы (плотность 1,25 мг/см³) [245].

Затем яйца культивировали в термостате при 30°C до инвазионного состояния и использовали для заражения. Перед заражением определяли количество инвазионных яиц в 1 мл суспензии. Культуру яиц тщательно размешивали на магнитной мешалке и проводили подсчет яиц в камере Горяева. Для заражения животных использовали суспензию инвазионных яиц с содержанием около 200 экз. в 1 мл физиологического раствора.

Заражение животных проводили перорально с помощью пипетки взвесью яиц по 100 экз. на 1 животное. Подтверждение факта заражения животных, а также завершение острой и начало хронической стадии гельминтоза устанавливали с помощью ово – копро - скопии до появления первых яиц в фекалиях. Учитывая короткую непродолжительность жизненного цикла *Syphacia obvelata* (7-10 сут), хроническое течение гельминтоза изучалось у животных, подвергшихся спонтанному повторному самозаражению, факт которого также подтверждался ово-копро-скопией. Процент незараженных животных по данной методике составлял не более 5 % и был исключен из эксперимента. Интенсивность заражения составляла 58-72 экз. гельминтов на 1 животное.

Спонтанное заражение цыплят аскаридозом и гетеракидозом и их хроническое течение также подтверждалось с помощью ово-копро - скопического исследования.

Этиотропную моно - терапию проводили следующим образом: путем однократного введения альбендазола в дозе 7 мг/кг на 3 сутки после заражения в острой фазе или на 10 сутки после заражения при хроническом течении

сифациоза мышей; путем однократного введения левамизола (декарис) в дозе 7,5 мг/кг на 7 сутки после заражения в острой стадии или на 35 сутки после заражения в хронической стадии трихоцефалеза мышей; путем однократного введения мебендазола в дозе 15 мг/кг на 7 сутки после заражения в острой стадии или на 35 сутки после заражения в хронической стадии пассалуроза кроликов; путем однократного введения медамина в дозе 100 мг/кг однократно при хроническом течении аскаридоза цыплят; путем однократного введения пирантела памоата в дозе 15 мг/кг однократно при хроническом течении гетеракидоза цыплят.

Комплексная терапия с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 мл/кг внутримышечно проводилась при одновременном введении с антигельминтным препаратом в те же сроки у других экспериментальных групп животных.

Мыши были подразделены на следующие группы:

1. Интактные мыши (контрольная группа)-100 экз.
2. Мыши, экспериментально зараженные культурой инвазионных яиц *Syphacia obvelata* (Rudolphi, 1802), Seurat,1916 из п/о *Oxiurata* – 450 экз.
3. Мыши, экспериментально зараженные культурой инвазионных яиц *Trichocephalus muris* (Schrank,1788) из п/о *Trichocephalata* - 450 экз.
4. Мыши, экспериментально зараженные *Syphacia obvelata* (Rudolphi, 1802), Seurat,1916 и получавшие монотерапию антигельминтным препаратом альбендазол в дозе 7 мг/кг однократно на 3 сутки после заражения в острой фазе или однократно на 10 сутки после заражения при хроническом течении гельминтоза- 250 экз.;
5. Мыши, экспериментально зараженные *Syphacia obvelata* и получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом альбендазол в дозе 7 мг/кг одновременно с иммуно- модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг внутримышечно однократно на 3 сутки после заражения в острой стадии гельминтоза или на 10 сутки после заражения в хронической стадии - 250 экз.;

6. Мыши, экспериментально зараженные *Trichocephalus muris* (Schrank, 1788) и получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом левамизол (декарис) в дозе 7,5 мг/кг однократно на 7 сутки после заражения в острой стадии гельминтоза или однократно на 35 сутки после заражения в хронической стадии – 250 экз.;

7. Мыши, экспериментально зараженные *Trichocephalus muris* (Schrank, 1788) и получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом левамизол (декарис) в дозе 7,5 мг/кг одновременно с иммуномодулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 мл/кг внутримышечно однократно на 7 сутки после заражения в острой стадии гельминтоза или однократно на 35 сутки после заражения в хронической стадии - 250 экз.;

8. Незараженные мыши, получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом альбендазолом в дозе 7 мг/кг однократно – 250 экз.;

9. Незараженные мыши, получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом левамизолом (декарис) в дозе 7,5 мг/кг однократно – 250 экз.;

10. Незараженные мыши, получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом альбендазолом в дозе 7 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг внутримышечно однократно - 350 экз.;

11. Незараженные мыши, получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом левамизолом (декарис) в дозе 7,5 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг внутримышечно однократно - 410 экз.

Кролики были подразделены на следующие группы:

1. Интактные кролики (контрольная группа) – 50 экз.;
2. Кролики, экспериментально зараженные культурой инвазионных яиц *Passalurus ambiguus* (Rudolphi, 1819) из п/о *Oxiurata* – 150 экз.

3. Кролики, экспериментально зараженные *Passalurus ambiguus* (Rudolphi, 1819) и получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом мебендазолом в дозе 15 мг/кг однократно на 7 сутки после заражения в острой стадии гельминтоза или на 35 сутки - в хронической стадии – 150 экз.;

4. Кролики, экспериментально зараженные *Passalurus ambiguus* (Rudolphi, 1819) и получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом мебендазолом в дозе 15 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг однократно на 7 сутки после заражения в острой стадии гельминтоза или однократно на 35 сутки после заражения в хронической стадии - 200 экз.;

5. Незараженные кролики, получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом мебендазолом в дозе 15 мг/кг однократно – 200 экз.;

6. Незараженные кролики, получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом мебендазолом в дозе 15 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в/м в дозе 0,3 см³/кг однократно - 200 экз.

Из-за технических трудностей экспериментального заражения и отдельного содержания цыплят были использованы только спонтанно зараженные животные. Поэтому они были включены только в исследования по проведению моно- и комбинированной терапии хронической стадии гельминтозов.

Цыплята были подразделены на следующие группы:

1. Интактные цыплята (контрольная группа)- 50 экз.;

2. Цыплята, спонтанно зараженные *Ascaridia galli* (Schrank,1788) Freeborn,1923 из п/о *Ascaridata* – 50 экз.;

3. Цыплята, спонтанно зараженные *Heterakis gallinarum* (Gmelin,1790) из п/о *Oxiurata* – 50 экз.;

4. Цыплята, спонтанно зараженные *Ascaridia galli* (Schrank,1788) Freeborn,1923 и получавшие монотерапию антигельминтным препаратом

медамином в дозе 100 мг/кг однократно при хроническом течении гельминтоза – 100 экз.;

5. Цыплята, спонтанно зараженные *Ascaridia galli* (Schrank,1788) Freeborn,1923 и получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом медамином в дозе 100 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг в/м однократно при хроническом течении гельминтоза – 100 экз.;

6. Цыплята, спонтанно зараженные *Heterakis gallinarum* (Gmelin,1790) и получавшие моно - терапию антигельминтным препаратом пирантелом памоатом в дозе 15 мг/кг однократно при хроническом течении гельминтоза – 100 экз.;

7. Цыплята, спонтанно зараженные *Heterakis gallinarum* (Gmelin,1790) и получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом пирантелом памоатом в дозе 15 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в/м в дозе 0,3 см³/кг однократно при хроническом течении гельминтоза– 100 экз.;

8. Незараженные цыплята, получавшие монотерапию антигельминтным препаратом медамином в дозе 100 мг/кг однократно– 50 экз.;

9. Незараженные цыплята, получавшие монотерапию антигельминтным препаратом пирантелом памоатом в дозе 15 мг/кг однократно – 50 экз.;

10. Незараженные цыплята, получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом медамином в дозе 100 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в/м в дозе 0,3 см³/кг однократно– 50 экз.;

11. Незараженные цыплята, получавшие комплексную терапию антигельминтным препаратом пирантелом памоатом в дозе 15 мг/кг одновременно с иммуно - модулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) и антиоксидантом гамавитом в/м в дозе 0,3 см³/кг однократно - 50 экз.

Материалом для приготовления мазков и проведения молекулярных, биохимических и цитологических исследований в острой и хронической фазе

гельминтозов служила кровь из хвостовой вены мышей, из ушной вены кроликов, взятой без декапитации через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 17, 21 суток и 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 недель после заражения и на фоне терапии. Материалом для приготовления мазков и проведения молекулярных, биохимических и цитологических исследований в хронической фазе гельминтозов на фоне терапии служила также кровь из гребней спонтанно зараженных цыплят, взятая без декапитации через 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21 суток после введения препаратов при моно- и комплексной терапии.

Для проведения гистологических исследований в течение эксперимента мышей и кроликов декапитировали под рауш - наркозом через 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21 суток и 6, 7, 8, 9, 10 недель после заражения и проведения терапии. Цыплят декапитировали через 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21 суток после введения препаратов. Для исследования брали тонкий кишечник, печень, легкие, сердце, почки, селезенку и тимус.

Взятие крови для молекулярных, морфологических, иммунологических и биохимических исследований проводили до начала опытов (фон), а затем после заражения и введения препаратов. В качестве антикоагулянта использовали Трилон Б.

Определение лейкоцитарной формулы и исследование морфологических признаков апоптоза проводили методом световой микроскопии мазков крови, окрашенных по Романовскому [300, 391].

Выделение Т- и В-лимфоцитов крови проводили методом дифференциального центрифугирования в градиенте различной плотности (1,050—1,090) фиколл – верографин. Получали рабочую взвесь лимфоцитов в концентрации 3-4 млн. клеток в 1 мл физиологического раствора (рН 7,41) с фосфатным буфером с добавлением 2,5% эмбриональной телячьей сыворотки. Затем в камере Горяева подсчитывали их общую концентрацию и доводили ее средой до концентрации 2×10^6 в 1 мл [351].

Фенотипирование Т-лимфоцитов проводилось методом образования спонтанных розеток с эритроцитами барана (Е-РОК) (Wybran et al., 1972) [135,

168]. Гликопротеиды эритроцитов барана связываются с Т-лимфоцитами, причем рецептором для этого служит молекула адгезии CD2. Метод Е-РОК не считается устаревшим, так как позволяет достоверно судить об уровне зрелых Т-лимфоцитов, хотя и не выявляет Т-клетки с низко - афинными рецепторами к эритроцитам барана. Мы провели модификацию метода путем обработки эритроцитов барана нейраминидазой, «разрыхляющими» мембраны эритроцитов, что позволило выявить всю популяцию Т-клеток, сопоставимую с определением методом проточной цитометрии [206].

Сначала приготовили 0,5%-ную суспензию трижды отмытых физиологическим раствором эритроцитов барана. Затем к 0,25 мл рабочей взвеси лимфоцитов добавляли 0,25 мл 0,5%-ной взвеси отмытых эритроцитов. После выдерживания при температуре 18-20 °С в течение 20-25 мин центрифугировали при режиме 300-400 g и снова инкубировали при 4 °С в течение 15-18 ч. Осадок осторожно взбалтывали и добавляли по каплям 0,3 мл 0,6%-ного раствора глутар - альдегида на забуференном физиологическом растворе и фиксировали 15—20 мин. Затем трехкратно отмывали физиологическим раствором, центрифугируя по 5 мин при 250—300 g и каждый раз осторожно ресуспензируя.

После последнего центрифугирования надосадочную жидкость частично сливали и осадок вновь осторожно взбалтывали. Затем готовили мазки на предметных стеклах методом толстой капли; фиксировали метиловым спиртом 3—5 мин и окрашивали по Романовскому — Гимза. Под иммерсионной системой микроскопа МИКМЕД -4 (ОАО «Ломо», Россия) подсчитывали 100 лимфоцитов (увеличение x900), не присоединившие и присоединившие 3 и более эритроцита. Определяли их процент к общему числу лимфоцитов и абсолютное содержание в 1 мл крови.

Идентификацию В-лимфоцитов проводили модифицированной реакцией комплементарного розеткообразования (ЕАС - РОК) по Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Косогоровой (1981). Метод определения количества В-лимфоцитов основан на

наличии на поверхности этих клеток специфических рецепторов к иммуноглобулинам и комплементу (С3).

Для проведения теста, помимо реактивов, используемых для определения Т-лимфоцитов, дополнительно были использованы: 1) анти- сыворотка, содержащая антитела к эритроцитам барана (IgM), которую получают путем иммунизации кролика эритроцитами барана, и 2) свежая сыворотка мышей, содержащая комплемент. К эритроцитам барана добавляли анти - сыворотку иммунизированного кролика, содержащую антитела к эритроцитам (Ig M). При этом подбирали такую концентрацию Ig M, которая не приводит к агглютинации эритроцитов и их гемолизу. К образовавшемуся комплексу ЕА (эритроциты-антитела) добавляли мышиную сыворотку, содержащую комплемент (С3), получая таким образом ЕАС - комплекс (эритроциты – антитела - комплемент).

Последующий ход реакции примерно тот же, что и при определении Т-лимфоцитов: выделенную взвесь исследуемых лимфоцитов смешивали с заранее приготовленной ЕАС - системой. Эритроциты барана с фиксированными на них Ig M и комплементом присоединяются в этом случае к В-лимфоцитам, в результате чего образуются «розетки». Подсчет количества «розеток» проводили в камере Горяева. При оценке результатов теста мы учитывали, что рецепторы к комплементу имеются на некоторых суб - популяциях Т-лимфоцитов, поэтому описанный метод дает лишь приблизительное представление о количестве В-лимфоцитов.

Морфологическое исследование апоптоза лейкоцитов проводили на мазках крови сразу после получения. В полученных мазках подсчитывали количество лимфоцитов с признаками апоптоза разной степени в процентах от доли лимфоцитов в общей лейкоцитарной формуле. Морфологические изменения лимфоцитов, характерные для апоптоза (уменьшение размеров клеток и их вакуолизация, уменьшение ядер с конденсацией и грануляцией хроматина), оценивали с помощью светового микроскопа МИКМЕД –4 (ОАО «Ломо», Россия) [79].

Для молекулярных исследований апоптоза лимфоцитов мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови путем центрифугирования на градиенте плотности Ficoll-Paque ($=1,077$ г/см³, «Pharmacia», Швеция). Концентрацию про - апоптотического белка Caspase-3 и анти - апоптотического белка Bcl-2 определяли в лизате лимфоцитов методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов Human Caspase-3 instant ELISA и Human Bcl-2 ELISA фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Вена, Австрия). Исследование проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Маркерами окислительного стресса (ОС) в данной работе служили суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (AOPP) и суммарный уровень пероксидов липидов (OxyStat) в сыворотке крови. Вышеуказанные маркеры определяли в сыворотке крови животных методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием соответствующих тест-систем [14, 120]:

- уровень AOPP – определяли тест-системой Immundiagnostik (США),
- уровень OxyStat - BIOMEDICA GRUPPE (Германия).

Содержание цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α) в исследуемой сыворотке животных опытных и контрольных групп оценивали также методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Чувствительность используемых тест-систем составляла 1-2 пкг/мл. Для расчета полученной концентрации для каждого цитокина строилась калибровочная кривая на основании оптической плотности стандартов с известным содержанием определяемого интерлейкина. Сывороточную концентрацию цитокинов выражали в пкг/мл [81].

Результаты ИФА оценивали на автоматическом микропланшетном спектрофотометре «Epoch BioTek Instruments» (США) и на анализаторе «Multiskan» (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Выявление активности ферментов в сыворотке крови аспартат-аминотрансферазы (АсАТ), аланин-аминотрансферазы (АлАТ), γ -

глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) проводили кинетическим методом IFCC на автоматическом биохимическом анализаторе Pictus 200 (Diatron) [8].

Для *гистологических исследований* с помощью световой микроскопии кусочки органов (тонкого кишечника, печени, легких, сердца, почек, селезенки, тимуса) фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха с эозином и по Маллори [116, 320, 335]. Для исследования клеток и тканей животных использовали микроскоп МИКМЕД-4 (ОАО «Ломо», Россия).

Для *электронной микроскопии* материал фиксировали в 2% глютаральдегиде и четырехокиси осмия, а затем контрастировали 0,2% цитратом свинца и 5% уранил - ацетатом. Исследование ультра - срезов проводили с помощью микроскопов JEM-1200 EX и Hitachi (Япония).

Метод *статистического анализа* включал расчет средней величины с вычислением средней арифметической M , средней ошибки $\pm m$ и вероятности различий p с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 10.0 для Microsoft. Данные в тексте и таблицах приведены в виде среднего значения (\pm) стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Достоверность выявленных различий определялась с помощью t -критерия Стьюдента в доверительном интервале $>95\%$ при нормальном распределении вариационного ряда [81].

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statsoft Statistica v. 10.0» (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W -теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80 %). Корреляционный анализ производился с путем вычисления ранговых коэффициентов корреляций Спирмена (Spearman rank R) и Пирсона, учитывающим нормальность характера распределения данных. Коэффициент корреляции r от 0,3 до 0,7 при $p < 0,05$ означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между

признаками; $r > 0,7$ при $p < 0,05$ – сильную и достоверную связь; отрицательное значение r соответствовало обратной корреляции. Проведенный регрессионный анализ путем вычисления коэффициента регрессии (r -value, r) позволил установить достоверность взаимосвязей между всеми изученными параметрами и сформулировать новые малоизвестные механизмы иммунных дисфункций в патогенезе гельминтозов [49, 70, 228, 238, 251, 287, 297, 307].

Все научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достоверными результатами исследования и сформулированы в диссертации. Все данные статистического анализа обобщены в виде научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Все использованные методы соответствуют поставленным задачам.

Глава 2.2. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе острой фазы гельминтозов

2.2.1. Динамика изменений молекулярных маркеров окислительного стресса у животных в острой стадии гельминтозов

В ходе исследования была проанализирована интенсивность процессов окислительного стресса у незараженных животных (контрольная группа) и в процессе развития острой фазы гельминтозов после экспериментального заражения. В качестве молекулярных маркеров окислительного стресса были выбраны суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) и продукты окисления липидов - Охystat (ПОЛ). Как уже было сказано ранее (Глава 2.1.), критерием завершения острой стадии кишечного гельминтоза служило достижение гельминтами половой зрелости и появление яиц в фекалиях хозяина. Для сифациоза этот период протекал очень быстро, за 6-7 дней, поэтому исследования проводились каждые 24 часа. При трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов острая фаза длилась 3-4 недели, поэтому измерения проводились каждые 3-4 суток на протяжении 28 дней. На рис. 1, 2, 3 и в таблицах 1, 2, 3 (Приложение) представлены результаты нашей работы.

Из данных рис.1 и табл.1 (Приложение) следует, что суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) в группе зараженных мышей сифациозом плавно возрастал на всем протяжении развития острой стадии, начиная с 1-х суток после заражения, и достигал максимума к концу острой стадии, т.е. через 7 суток, и составлял $712,87 \pm 4,33$ мкмоль/л, что почти в 2 раза выше, чем средние показатели у незараженных мышей ($409,51 \pm 2,33$ мкмоль/л). Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Рисунок 1. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе сифациоза

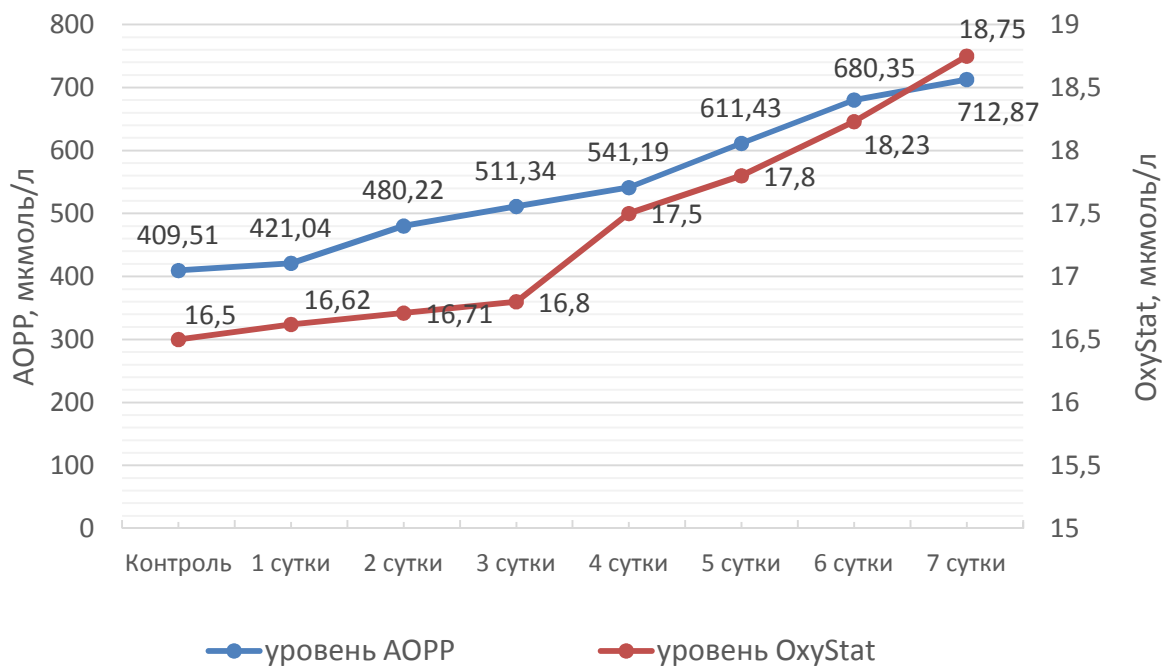
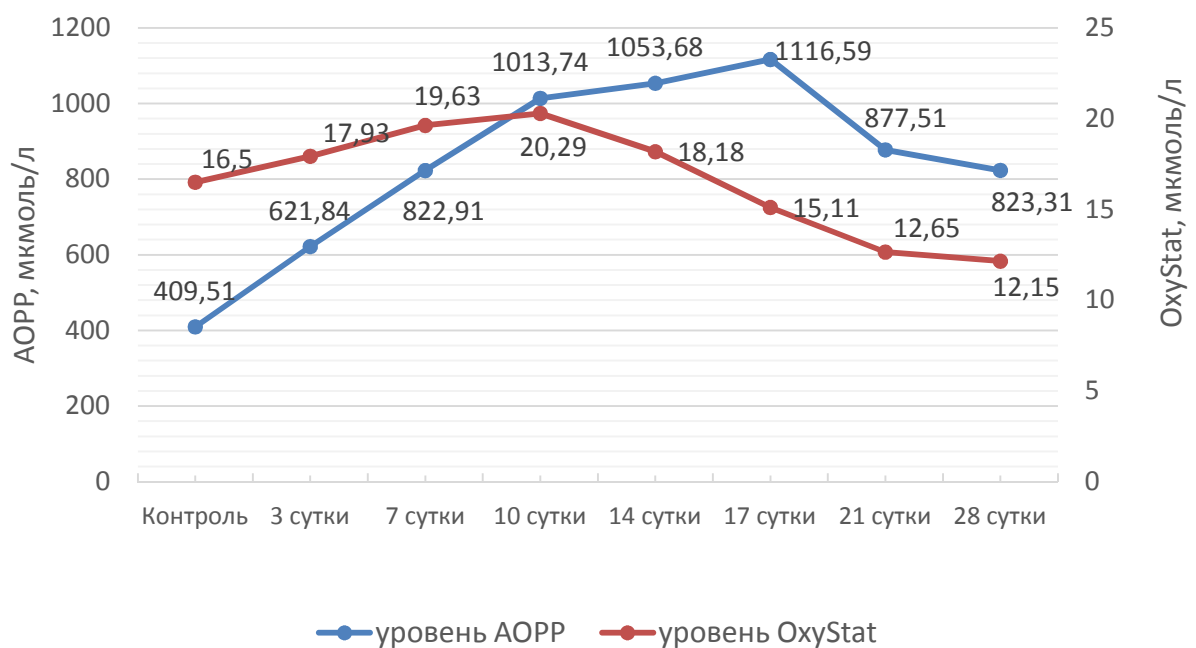
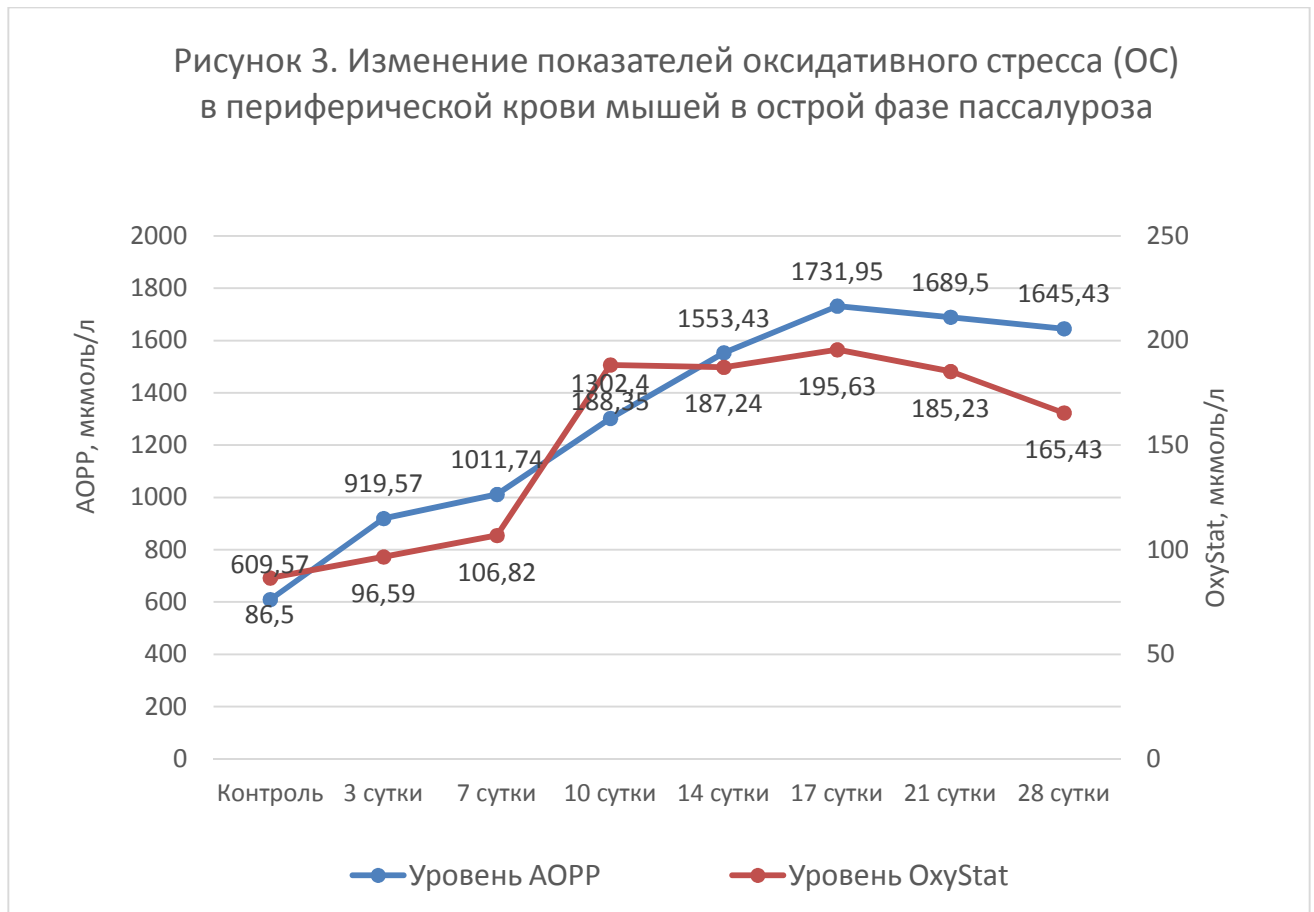


Рисунок 2. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе трихоцефалеза





Количество продуктов окисления липидов Oxystat (ПОЛ) к концу острого периода сифациоза возрастало значительно медленнее и составило на 7-е сутки 18,75 мкмоль/л по сравнению с контролем (16,5 мкмоль/л) у незараженных мышей.

Таким образом, рост концентрации продуктов окисления белков в острой стадии сифациоза происходит значительно быстрее, чем рост концентрации ПОЛ. По-видимому, при резкой активации анти-оксидантной системы в первую очередь происходит выход тканевых антиоксидантов белкового происхождения в кровотоки, а уже затем начинается выход продуктов окисления липидов.

Из данных рис.2 (табл. 2, Приложение) следует, что суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (AOPP) в группе мышей, зараженных трихоцефалезом, начинал возрастать с 3-х суток после заражения, достигал максимума на 10-е сутки и составлял 1013,68 мкмоль/л, что почти в 3 раза больше, чем средние нормативные показатели у незараженных мышей (409,51 мкмоль/л). После 17-х суток после заражения этот показатель заметно начинал

снижаться. Это обстоятельство свидетельствует о том, что развитие окислительного стресса, по-видимому, имеет свой ограниченный срок развития, составляющий 7-10 суток. В острой фазе трихоцефалеза процессы окислительного стресса в организме мышей также протекают с высокой интенсивностью и в большей степени - за счет окисления белков, которые, по-видимому, являются наиболее уязвимым звеном для свободно-радикальной атаки.

Измерения ПОЛ показали, что этот показатель достигал максимального значения на 10-е сутки после заражения трихоцефалезом (20,29 мкмоль/л), а затем начинал плавно снижаться до более низких значений, чем у контрольной группы (12,65 мкмоль/л) и к концу острого периода трихоцефалеза он оказался на более низком уровне, чем у незараженных мышей [81].

Это также свидетельствует об активации оксидантной системы в большей степени за счет продуктов глубокого окисления белков (АОРР), а не за счет процессов перекисного окисления липидов. При этом пик анти- оксидантной защиты при трихоцефалезе пришелся на 17-е сутки – за счет окисления белков, и на 10-е сутки – за счет окисления липидов.

В процессе развития острой фазы пассалуроза (рис.3, табл.3, Приложение) «суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) в группе зараженных кроликов достигал максимума на 17-е сутки развития инвазии и составлял $1731,95 \pm 6,57$ мкмоль/л, что почти в 2,5 раза больше, чем средние показатели у контрольной группы незараженных животных ($609,57 \pm 2,38$ мкмоль/л)» [78].

Измерения уровня окисления липидов (Oxystat) показали, что к концу острого периода пассалуроза у этого показателя оказался также более сдержанный рост, его значение достигало максимума на 17-е сутки после заражения и составляло $195,63 \pm 0,25$ мкмоль/л, что приблизительно в 2 раза выше, чем у незараженных кроликов.

Все эти факты свидетельствуют о том, что в острой фазе гельминтозов происходит заметная активация оксидантной системы с самого начала инвазии,

но она имеет ограниченные сроки проявления, и их продолжительность составляет 3-10 суток в зависимости от вида гельминтов.

Таким образом, процессы окислительного стресса в организме хозяина запускаются очень быстро (в 1-е сутки - при сифациозе мышей и на 3-и сутки – при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов) и протекают с высочайшей интенсивностью. Снижение уровня АОПР и ПОЛ после 10-х суток при трихоцефалезе и после 17-х суток при пассалурозе свидетельствует о завершении активных процессов окисления в эти сроки.

По данным литературы, формирование окислительного стресса на фоне развития острых инфекционных болезней и острой стадии гельминтозов происходит благодаря «активации некоторых ферментов, в частности – внеклеточной и внутриклеточной глутатионпероксидазы» [97, 196, 214, 279, 419]. «Кроме того известны факты, что гельминты способны также индуцировать в организме хозяина образование оксида азота NO, белка теплового шока 60 (HSP 60) и, предположительно, цистеиновых протеаз (каспаз), за счет чего может происходить в дальнейшем и повышение апоптоза различных клеток хозяина» [35], приводящее также к дополнительному выделению активных форм кислорода (ROS).

Быстрое включение оксидантной системы требует инициации системы анти - оксидантной защиты для поддержания динамического равновесия в системе ОС – АОЗ (окислительный стресс- анти- оксидантная защита). Поэтому, исследование других молекул- участников развития инвазионного процесса в острой фазе является также необходимым.

2.2.2. Изменение цитокинового статуса лабораторных животных при развитии острой стадии гельминтозов

Как уже было сказано ранее (Главы 1.1-1.3), механизмы естественной и патологической иммунизации организма хозяина при полостных гельминтозах очень мало изучены, и они работают, как показывают исследования, «при

отсутствии непосредственного контакта гельминта с клетками и тканями хозяина. Инициаторами этих механизмов, как известно, выступают секреторно-экскреторные продукты (СЭП) гельминтов, выделяемые ими в процессе жизнедеятельности, а также антигены, высвобождающиеся из тканей паразитов в случае их гибели и распада» [35].

Развитие иммунных реакций осуществляется за счет сложной сети взаимодействий между клетками иммунной системы, «которые играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы. Межклеточные взаимодействия осуществляются как через непосредственный контакт клеток, так и посредством гуморальных сигнальных молекул – цитокинов» [71, 169, 199]. Скорее всего, именно цитокины оказываются теми молекулами, которые после реализации окислительного стресса запускают клеточные механизмы иммунизации организма хозяина в ответ на антигенную атаку со стороны гельминтов.

Вышесказанное обуславливает целесообразность экспериментальной оценки цитокинового статуса «на всех этапах развития гельминтозного процесса. Динамическое исследование количественного состояния цитокинов в крови позволяет определить реакцию медиаторов воспаления и регуляции на инвазию, их роль в этом процессе и связь между собой, а также характер течения инвазионного процесса в целом в сторону его усиления или ослабления или развития иммунопатологии» [169, 199].

В работе была исследована динамика содержания целого ряда про- и противовоспалительных, а также регуляторных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α), а также произведен расчет двух противовоспалительных коэффициентов (ПВК1 (IL-1/IL-4) и ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF- α)/IL-10)), показывающих состояние баланса цитокинов в этих группах.

Исследование содержания цитокинов в венозной крови животных опытных групп относительно таковой у интактных животных показало достоверно значимые их изменения. Несмотря на различия между животными в группах и отличия в биологии гельминтов, цитокиновый профиль

характеризовался некоторыми общими закономерностями, что видно на рис. 4, 5, 6 (табл. 4, 5, 6, Приложение).

Как показали исследования, концентрация про-воспалительного цитокина IL-1, начиная с самых ранних сроков (через 1-3 суток - при сифациозе, и через 7-10 суток - при трихоцефалезе и пассалурозе) и в конце мониторинга (через 7 суток - при сифациозе и на 21-е сутки при трихоцефалезе и пассалурозе) имела незначительную, но достоверную тенденцию к увеличению с $6,51 \pm 0,16$ до $11,34 \pm 0,29$ пкг/мл - при сифациозе, с $7,21 \pm 0,10$ до $16,26 \pm 0,37$ пкг/мл - при трихоцефалезе и с $2,39 \pm 0,20$ до $3,82 \pm 0,51$ пкг/мл - при пассалурозе. Все отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

При этом концентрация IL-1 достигала максимума только к концу острой фазы - при сифациозе и трихоцефалезе, в то время как при пассалурозе это происходило уже в середине острой фазы, т.е. на 10-14-е сутки.

Оценивая общее клиническое состояние кроликов, используемых в эксперименте, следует отметить, что у большинства период после заражения клинически протекал ареактивно. Между тем наблюдались редкие случаи заболевания животных вирусной инфекцией после 7-и суток (у 8,7%), сохраняющиеся до 10-х суток у 3,8% животных. К концу мониторинга заболевшие животные выздоравливали. Поскольку цитокины весьма чувствительны к любой инфекции, а также участвуют в активации системы гемостаза, образцы крови больных животных были исключены из общего дизайна исследования [141, 272, 354, 380].

Уровень концентрации IL-1 во всех группах животных характеризовался плавным изменением и к концу острой фазы сифациоза и трихоцефалеза был выше контроля в 2-3 раза, в то время как у кроликов, зараженных пассалурозом, наоборот - были низкие значения IL-1 (рис.6, табл.6, Приложение), близкие к контрольным значениям.

Рисунок 4. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

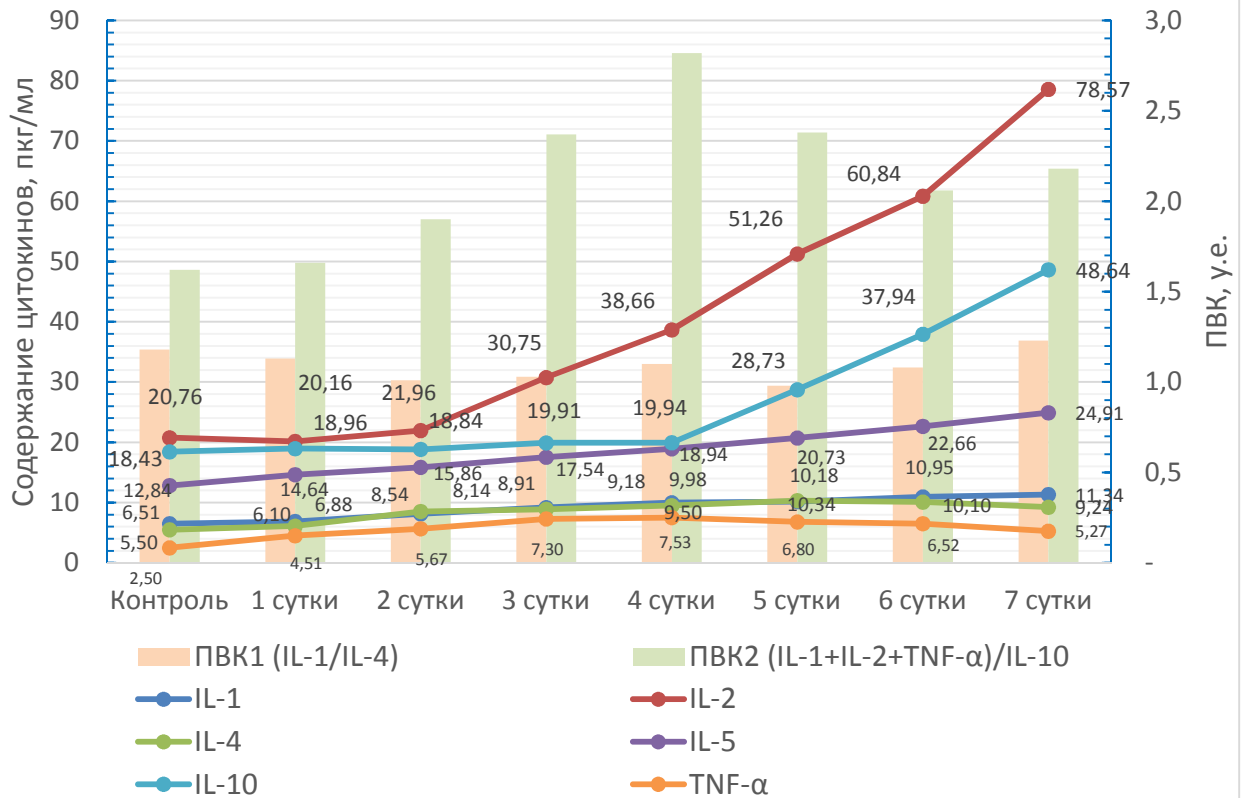
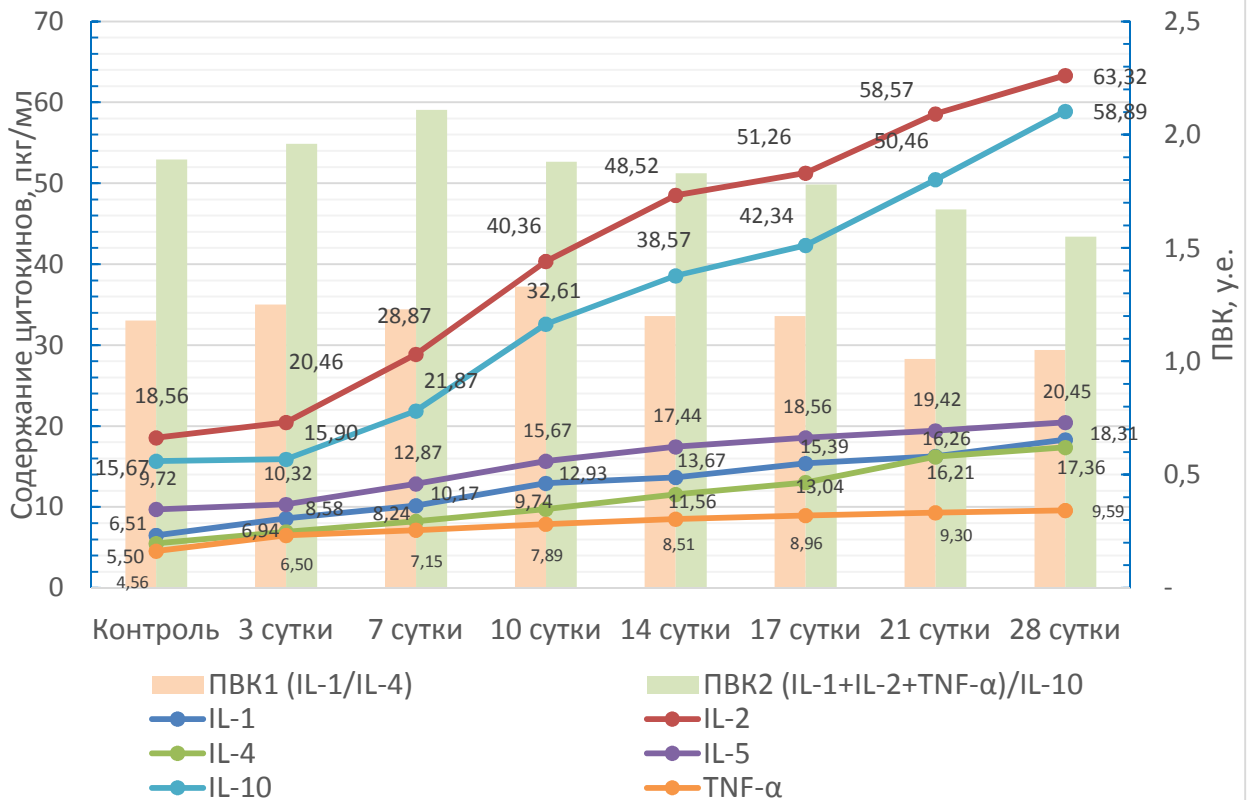
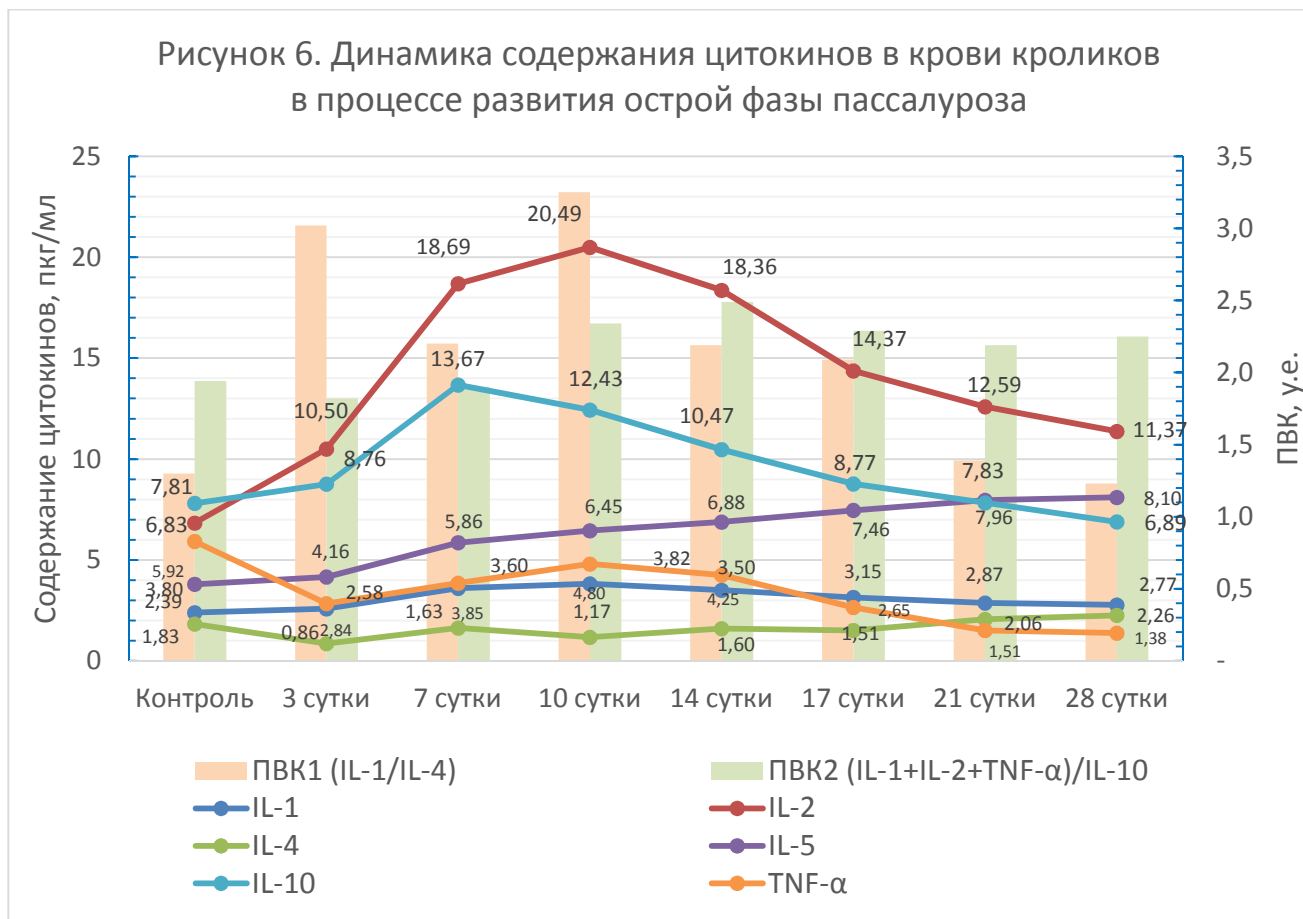


Рисунок 5. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза





Как известно, «широкий спектр биологической активности IL-1 определяется его ролью главного медиатора развития местной воспалительной реакции и регулятора иммунного ответа» [82, 268 и др.].

Именно IL-1 «запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекающих практически все типы клеток-эффекторов воспаления в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани» [82, 268 и др.].

Другой про-воспалительный цитокин IL-5, являясь активным стимулятором созревания эозинофилов и базофилов, а также индуктором пролиферации В-лимфоцитов, на протяжении всей острой фазы гельминтозов также имел тенденцию к плавному росту. Его концентрация возрастала в 2-2,5 раза при всех гельминтозах (с $12,84 \pm 0,21$ до $24,91 \pm 0,56$ пкг/мл - при сифациозе, с $9,72 \pm 0,24$ до $20,45 \pm 0,47$ пкг/мл - при трихоцефалезе, с $3,80 \pm 0,62$ до $8,10 \pm 0,6$ пкг/мл - при пассалурозе).

Уровень про - воспалительного цитокина TNF- α , как одного из главных участников развивающейся воспалительной реакции в начальной стадии гельминтозов, также увеличился почти в 2 раза при сифациозе и трихоцефалезе. Между тем, его уровень при пассалурозе был нестабилен, все время менялся и был несколько ниже контрольного во все сроки наблюдения. Наиболее выраженное снижение концентрации TNF- α (в 3,9 раза) имело место в конце мониторинга (на 21-е сутки).

Группа противо- воспалительных цитокинов, куда входит и IL-4, представляют альтернативу про-воспалительным. Поэтому их эффекты носят антагонистический характер, угнетая выработку последних [86 и др.].

Наш эксперимент показал, что концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 уже в 1- 3-и сутки - при сифациозе, на 7-10-е сутки - при трихоцефалезе, и только на 21-28-е сутки - при пассалурозе после заражения имела слабую, но достоверную тенденцию к росту относительно контроля. Так, концентрация IL-4 за время эксперимента увеличилась с 6,04 до 9,24 пкг/мл - при сифациозе, с 5,50 до 17,36 пкг/мл - при трихоцефалезе и с 1,83 до 2,26 пкг/мл - при пассалурозе. При этом, при сифациозе и трихоцефалезе мышей наблюдался очень плавный рост содержания IL-4 к концу острой фазы (к 7-м и 28-м суткам соответственно). У кроликов с пассалурозом был выражен очень нестабильный и незначительный рост значений IL-4 к 28-м суткам развития инвазии (рис.6 и табл.6, Приложение).

Учитывая противовоспалительный характер действия цитокина, а также его роль в регуляции количества иммуноглобулинов и переключении их классов, становится понятным его активное участие в развитии воспалительной реакции в начальной фазе гельминтозов.

Динамика концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 – продукта активированных Th2- клеток, также имела волнообразный характер только при пассалурозе, и находилась в пределах нормы в ранние и отдаленные сроки наблюдения, а на 7-10-е сутки наблюдалось ее увеличение в 1,8 раза.

Острая фаза сифациоза и трихоцефалеза характеризовалась плавным увеличением этого показателя от начала к концу эксперимента почти в 3 раза.

Характер изменения регуляторного цитокина IL-2, продуцируемого CD4-позитивными Т-лимфоцитами (Th1), был иным, о чем свидетельствовало существенное увеличение его концентрации во все сроки наблюдения, но максимально – на 7-е сутки (более чем в 2,5 раза относительно контроля) – при сифациозе, на 28-е сутки - при трихоцефалезе, и на 10-14-е сутки - при пассалурозе [81]. Известно, что IL-2 является фактором роста Т-клеток и запускает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, тем самым способствуя запуску приобретенного специфического иммунитета [122, 252].

С целью оценки равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами нами были рассчитаны 2 противовоспалительных коэффициента (ПВК1 и ПВК2). ПВК1 рассчитывали делением уровня IL-1 на уровень IL-4, а второй (ПВК2) - рассчитывали по формуле $(IL-1+IL-2+TNF-\alpha)/IL-10$.

Как оказалось, наблюдаемая в эксперименте разнонаправленность изменений концентрации про- и противовоспалительных цитокинов почти не отразилась на их соотношении.

Как следует из полученных результатов, «у экспериментальных животных, зараженных сифациозом, имелось слабое повышение коэффициента ПВК1 (IL-1/IL-4) на протяжении всего опыта, что свидетельствует о незначительном преобладающем влиянии про - воспалительных цитокинов над противовоспалительными при данной инвазии (рис.4, табл.4, Приложение)» [81]. «Динамика соотношения IL-1/IL-4 при трихоцефалезе имела незначительный подъем - в ранние сроки инвазионного процесса (к 3-10 суткам от начала исследования), и дальнейшее снижение - на 14-28-е сутки (рис.5 и табл.5, Приложение)» [81].

При пассалурозе динамика соотношения IL-1/ IL-4 (ПВК1) также имела двухфазный характер: подъем в ранние сроки инвазионного процесса к 10-м суткам исследования (коэффициент превышал контроль в 2,6 раза), и снижение к 28-м суткам до контрольных значений (рис.6 и табл.6, Приложение) [81].

Как следует из полученных нами результатов, у экспериментальных животных в острой фазе гельминтозов наблюдалось некоторое повышение коэффициента IL-1/ IL-4, что явно свидетельствует о преобладающем влиянии группы про - воспалительных цитокинов над противовоспалительными и развитии системной воспалительной реакции [81].

Расчет про - воспалительного коэффициента ПВК2 по отношению суммы про- воспалительных цитокинов (IL-1+IL-2+TNF- α) к противовоспалительному IL-10, показал, что во время развития острой фазы всех 3-х гельминтозов изменение этого индекса был более однообразным, что явно характеризует его большую универсальность. У ПВК2 наблюдался заметный волнообразный подъем к 4-м суткам – при сифациозе, к 7-м суткам - при трихоцефалезе и к 14-м суткам - при пассалурозе, а затем - плавное снижение к концу острой фазы гельминтозов (рис.4,5,6, и табл.4,5,6, Приложение), что свидетельствует, о снижении роли воспалительных реакций в иммунизации организма к этому периоду.

Анализируя полученные данные в целом, следует заключить, что «заражение экспериментальных животных отражается на балансе про - воспалительных и противовоспалительных цитокинов, вызывая адекватное усиление продукции IL-1, IL-2 и IL-10 к концу первой недели наблюдения на фоне существенного ограничения синтеза IL-4 и TNF- α » [81].

При этом наблюдаемое наиболее выраженное снижение про-воспалительного TNF- α следует расценивать как прогностически благоприятный признак, поскольку данному цитокину сегодня отводится ведущая роль в развитии воспаления [86], а «сохраняющийся высокий уровень IL-2 свидетельствует о возможном усилении цитотоксического потенциала клеточного иммунитета на местном уровне у опытных животных» [81].

Проведенные исследования показали, что за счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про-воспалительными и противовоспалительными медиаторами, по-видимому, и создаются предпосылки

для дальнейших событий иммуногенеза, а также для уничтожения патогенного агента, его элиминации и поддержания гомеостаза [81].

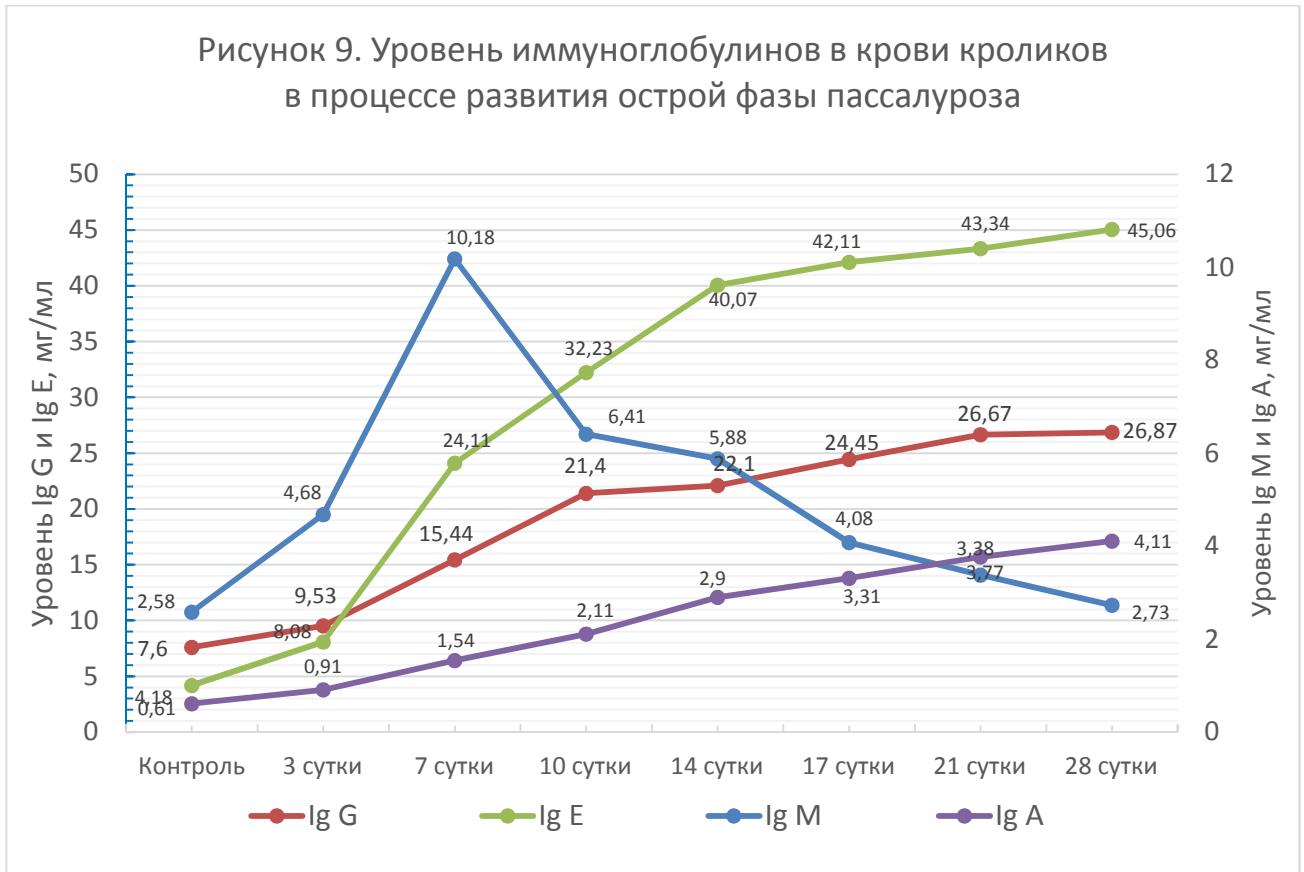
2.2.3. Изменение уровня иммуноглобулинов в крови животных в острой фазе гельминтозов

Иммунный ответ хозяина при гельминтозах можно характеризовать прежде всего изменением клеточного состава крови, общим уровнем иммуноглобулинов и изменением их качественного состава. Именно поэтому, наличие инвазии может быть предположительно установлено посредством обнаружения в крови хозяина тех или иных антител.

Известно, что в иммунной защите при гельминтозах участвуют антитела, относящиеся ко всем пяти классам иммуноглобулинов, однако наиболее важная роль принадлежит IgG, IgM, IgE, качественное и количественное содержание которых зависит от вида и стадии развития гельминтов.

Как показали исследования, в ранний период инвазии в сыворотке крови обычно преобладают IgM, которые постепенно вытесняются классом IgG. Так, прирост концентрации IgM начинается через 1-е сутки при сифациозе, и через 3-е суток – при трихоцефалезе и пассалурозе. Пик максимальной концентрации пришелся на 3-и сутки при сифациозе и составил 5,49 мг/мл, а при трихоцефалезе и пассалурозе – на 7-е сутки, и составил 10,34 и 10,18 мг/мл соответственно. После этого пика содержание IgM начинало снижаться. На этом фоне начинают подниматься концентрации IgG и IgE, и их максимум достигается только к концу острой фазы: IgG- 27,87 мг/мл и IgE- 34,16 мг/мл – при сифациозе; IgG- 29,87 мг/мл и IgE- 38,40 мг/мл – при трихоцефалезе; IgG- 26,87 мг/мл и IgE- 45,06 мг/мл – при пассалурозе (рис.7,8,9 и табл.7,8,9, Приложение). Все отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.





Известно, что гуморальные антитела, относящиеся к классам IgG и IgM, обладают протективным действием и способны повреждать тело гельминтов, формировать преципитаты вокруг их выводных отверстий, нарушающие нормальное течение физиологических процессов паразита, связывать выделяемые ими ферменты.

Как известно, продукцию общих сывороточных иммуноглобулинов IgE и IgG регулирует IL-4. Эти иммуноглобулины и, прежде всего, IgE являются важным физиологическим регулятором иммунологического гомеостаза.

Как видно, при гельминтозах наиболее выражена протективная роль антител класса IgE. Многочисленные данные о том, что уровень антител класса IgE у животных и человека, зараженных гельминтами, значительно повышен, позволяют предположить, что IgE активно способствуют защите хозяина против паразитов.

При гельминтозах нередко отмечается 100-кратный прирост титров IgE [118, 197, 210, 211, 212, 359 и др.]. Многочисленные исследования показывают,

что антитела класса IgE активируют тучные клетки и индуцируют высвобождение из них медиаторов, которые способны действовать непосредственно на паразита и/или, увеличивая сосудистую проницаемость и выделение эозинофильного хемотаксического фактора, могут вести к накоплению необходимых антител (IgG) и клеток, напрямую воздействующих на паразита [264 и др.].

Наши исследования (рис. 7,8,9 и табл.7,8,9, Приложение) показали, что наиболее заметно на протяжении острых стадий всех 3-х гельминтозов именно IgE планомерно возрастает без каких-либо пиков и достигает максимума к 7-м суткам - при сифациозе, и к 28-м суткам при трихоцефалезе и пассалурозе. Его количество превышает контроль более чем в 10 раз – при сифациозе (34,16 мг/мл), в 9 раз – при трихоцефалезе (38,40 мг/мл), в 11 раз – при пассалурозе (45,06 мг/мл).

Очень мало пока известно о противопаразитарных антителах класса IgA. Их титры в сыворотке крови, как правило, невысоки. Имеются сведения, что эти антитела выделяются слизистыми оболочками кишечника, бронхов, влагалища, содержатся в слезах, слюне, моче и т.д. Предполагают, что их защитная функция проявляется иначе: связываясь с клетками - мишенями, IgA-антитела ослабляют их подвижность, предотвращают адгезию на эпителиальных клетках и, как следствие, — проникновение инфицирующего агента дальше. С другой стороны, известно, что образование комплекса IgA с антигенами возбудителей облегчает поглощение последних фагоцитирующими клетками.

Таким образом, теоретическая значимость полученных результатов о роли иммуноглобулинов в развитии противопаразитарного иммунитета и их практическая реализация открывает перспективы существенного повышения эффективности мер диагностики, профилактики и борьбы с гельминтозами.

2.2.4. Изменение биохимических показателей крови животных при развитии острой стадии гельминтозов

Известно, что при заражении гельминтами «происходит изменение процессов метаболизма, которое проявляется нарушениями белкового, углеводного и липидного обменов, а также снижением детоксикационной функции печени» [28].

Ряд ферментов позволяет оценить работоспособность и основные детоксикационные функции печени и состояние некоторых других органов, особенно при условиях развивающейся иммунопатологии. Для оценки синтетической функции печени и характера нарушений используют печеночные пробы.

Всевозможные сочетания данных тестов и анализов, могут быть весьма эффективными для обнаружения характерных поражений печени и нарушений в системе детоксикации. Часто сочетают анализ на аспартатаминотрансферазу (АсАТ) и аланинаминотрансферазу (АлАТ). Анализ на γ -глутамилтрансферазу (γ -ГТФ) делают вместе с щелочной фосфатазой (ЩФ) и аланинотрансферазой (АлАТ). С помощью этих анализов хорошо «выявляется работа по метаболизированию и видоизменению препаратов, используемых для лечения» [137, 187].

Наше исследование выявило достоверно значимое плавное повышение активности всех индикаторных ферментов при биохимическом исследовании сыворотки крови мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом желудочно-кишечного тракта, а также - крови кроликов при пассалурозе. Это происходило к 7-м суткам при сифациозе, и к 28-м суткам эксперимента при трихоцефалезе и пассалурозе.

Вышеупомянутый комплекс структурно - метаболических изменений явно свидетельствует о снижении обезвреживающей функции печени. Ферменты цитолиза – АлАТ и АсАТ, а также γ -ГТФ и ЩФ – у инвазированных животных имели достоверно высокие значения активности по сравнению с контрольными животными.

Известно, что «экскреторный фермент эндотелия желчных протоков – щелочная фосфатаза (ЩФ) присутствует в плазматических мембранах гепатоцитов и эпителии желчных протоков» [292].

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) к концу острой фазы гельминтозов также заметно повысилась у животных трех подопытных групп, что явно свидетельствует о внутripеченочной обтурации [292].

Также существует мнение, что «повышение активности ЩФ при некоторых поражениях печени (механические гепатиты, токсикозы) объясняется задержкой выделения фосфатазы желчью из-за поражения паренхимы печени и увеличением синтеза фермента Купферовскими клетками в результате активации регенераторных процессов в печеночной ткани» [292].

Нами было установлено достоверно значимое повышение концентрации активности γ - ГТФ в процессе развития инвазий с достижением максимума к завершению острой фазы гельминтозов. «Подобные изменения явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов и развитием воспалительных процессов» [292].

Следует отметить, что по литературным данным, «активность γ - ГТФ в сыворотке крови увеличивается, как правило, параллельно повышению активности ЩФ, но активность γ - ГТФ увеличивается несколько раньше и держится на повышенных цифрах более длительное время, что соответствует полученным нами результатам» [292].

Изменения биохимических показателей, характеризующих состояние гепато-биллиарной системы, отображены на рис. 10,11,12 и табл. 10, 11, 12 (Приложение). Данные показывают, что заражение животных гельминтами вызывает заметное повышение активности ферментов цитолиза – АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ - ГТФ к концу острой фазы гельминтоза по сравнению с контрольными значениями. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Рисунок 10. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

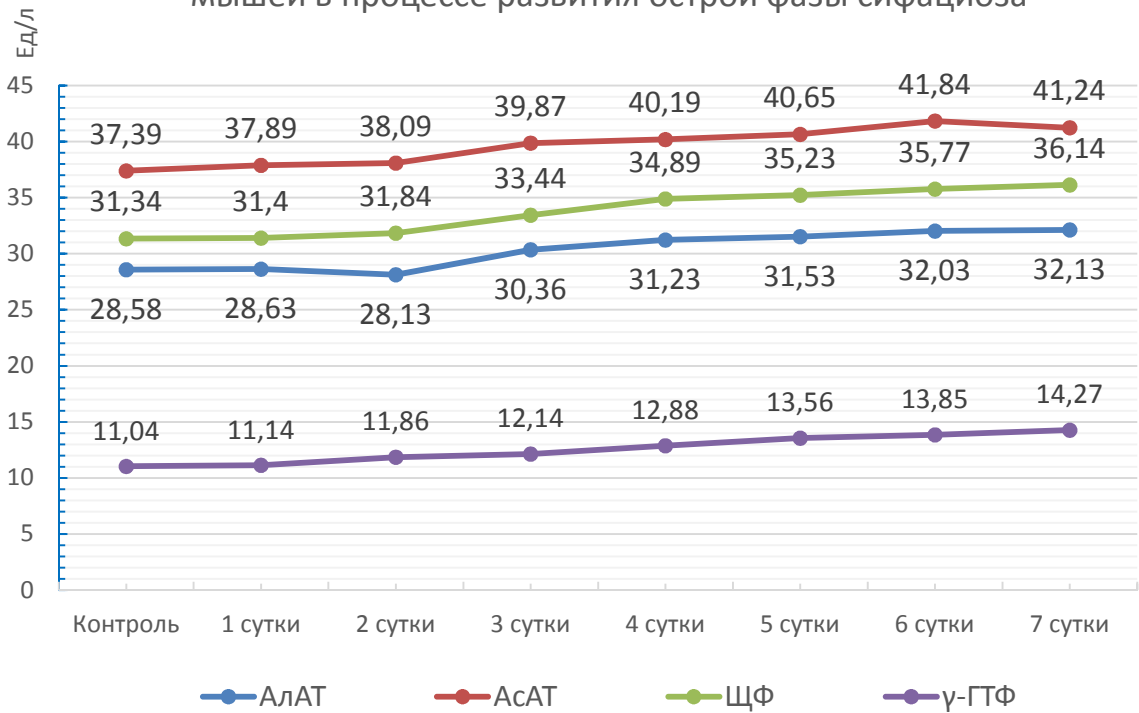
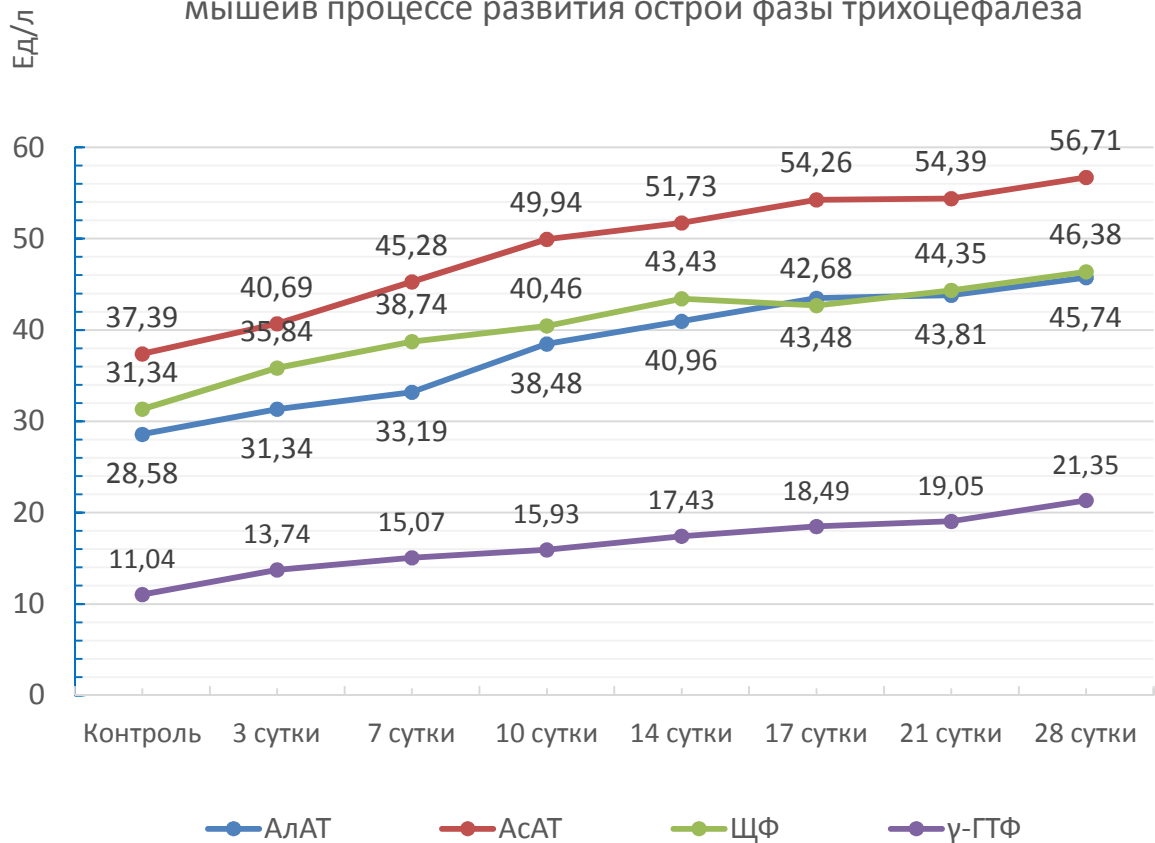
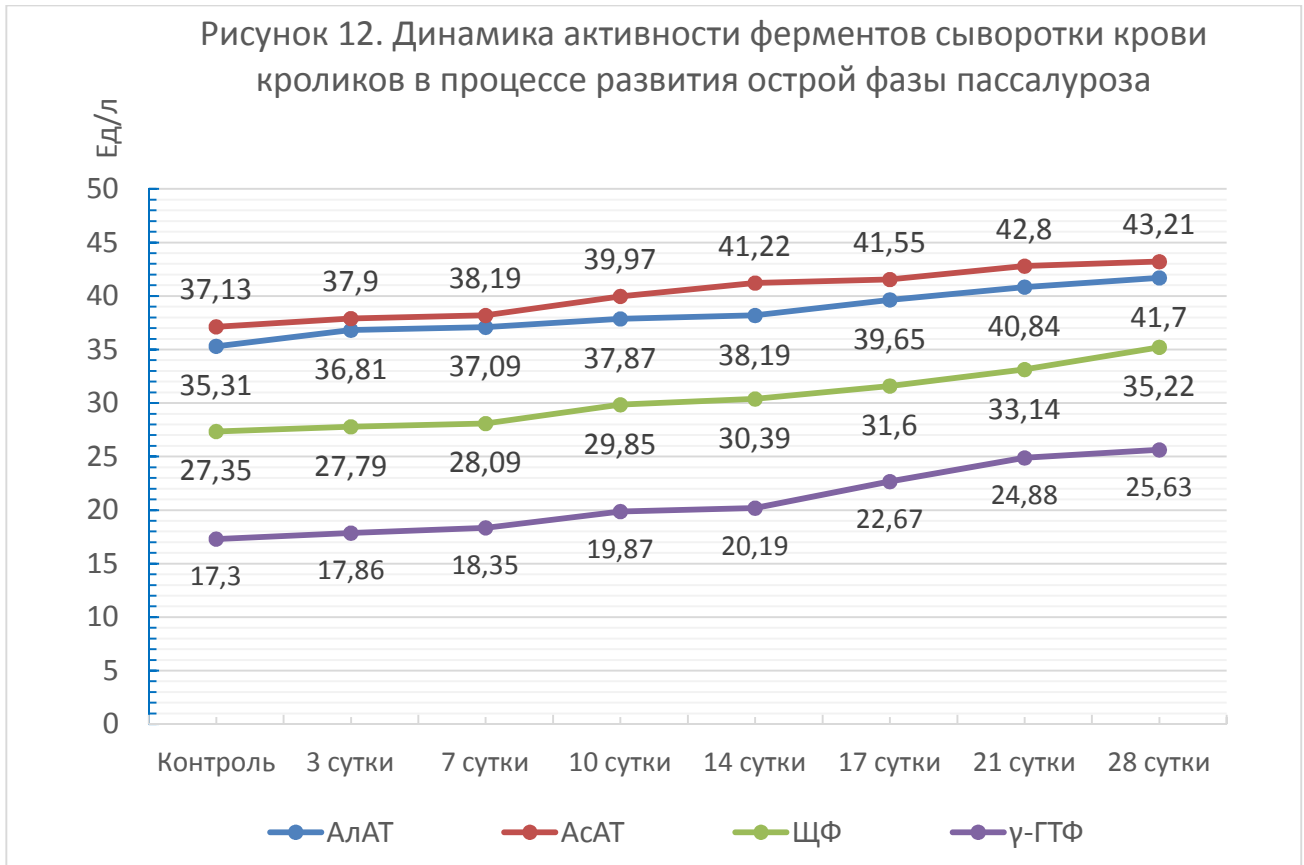


Рисунок 11. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза





Вышеупомянутый комплекс метаболических изменений явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов, что приводит к снижению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, и токсическим действием продуктов жизнедеятельности [76] развивающихся гельминтов, и запуском реакций воспаления, и развитием иммунопатологических реакций.

2.2.5. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза лимфоцитов крови животных в острой фазе гельминтозов

Изучение молекулярных и цитологических показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови при сифациозе и трихоцефалезе мышей, при пассалурозе кроликов дает возможность уточнения некоторых механизмов запрограммированной клеточной гибели при развитии иммунопатологии и роли апоптоза в этом процессе в острой фазе гельминтозов.

В ходе эксперимента нами было установлено достоверно значимое изменение молекулярных показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови мышей в процессе развития всех гельминтозов. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в процессе развития гельминтозного процесса на протяжении 1-ой недели при сифациозе и на протяжении 3-4-х недель при трихоцефалезе и пассалурозе происходят характерные изменения в уровнях про-апоптотического белка Caspase-3 и анти- апоптотического белка Bcl-2, а также характерные изменения в общем числе лейкоцитов, общем количестве лимфоцитов и количестве Т- и В- лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза (рис.13,14,15 и табл.13, 14, 15, Приложение).

В крови мышей, зараженных сифациозом, на протяжении всей острой фазы (6-7 суток) гельминтоза «было зафиксировано увеличение концентрации про - апоптотического белка Caspase-3 с $3,18 \pm 0,32$ мкг/мл на 2-е сутки до $4,53 \pm 0,08$ мкг/мл на 7-е сутки. Количество Caspase-3 в контрольной группе мышей составило $2,58 \pm 0,12$ мкг/мл. При трихоцефалезе мышей этот показатель начинал подниматься с $3,13$ мкг/мл на 3-и сутки развития инвазии до $6,50$ мкг/мл - на 28-е сутки развития острой фазы гельминтоза, а при пассалурозе кроликов – с $3,73$ до $5,86 \pm 0,10$ мкг/мл соответственно» [73].

Уровень анти - апоптотического белка Bcl-2 в лимфоцитах периферической крови контрольной группы мышей составил $7,60$ нг/мл и $10,01$ нг/мл – у контрольной группы кроликов. Развитие гельминтозного процесса приводило к достоверному снижению количества Bcl-2 до $6,87 \pm 0,07$ нг/мл на 7-е сутки при сифациозе, до $5,42$ нг/мл на 28-е сутки при трихоцефалезе, и до $6,88$ нг/мл – на 28-е сутки при пассалурозе (рис. 13,14,15 и табл. 13, 14,15, Приложение). Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в организме хозяина в условиях развития острой фазы гельминтозов активные формы кислорода, являющиеся следствием окислительного стресса или активными

Рисунок 13. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

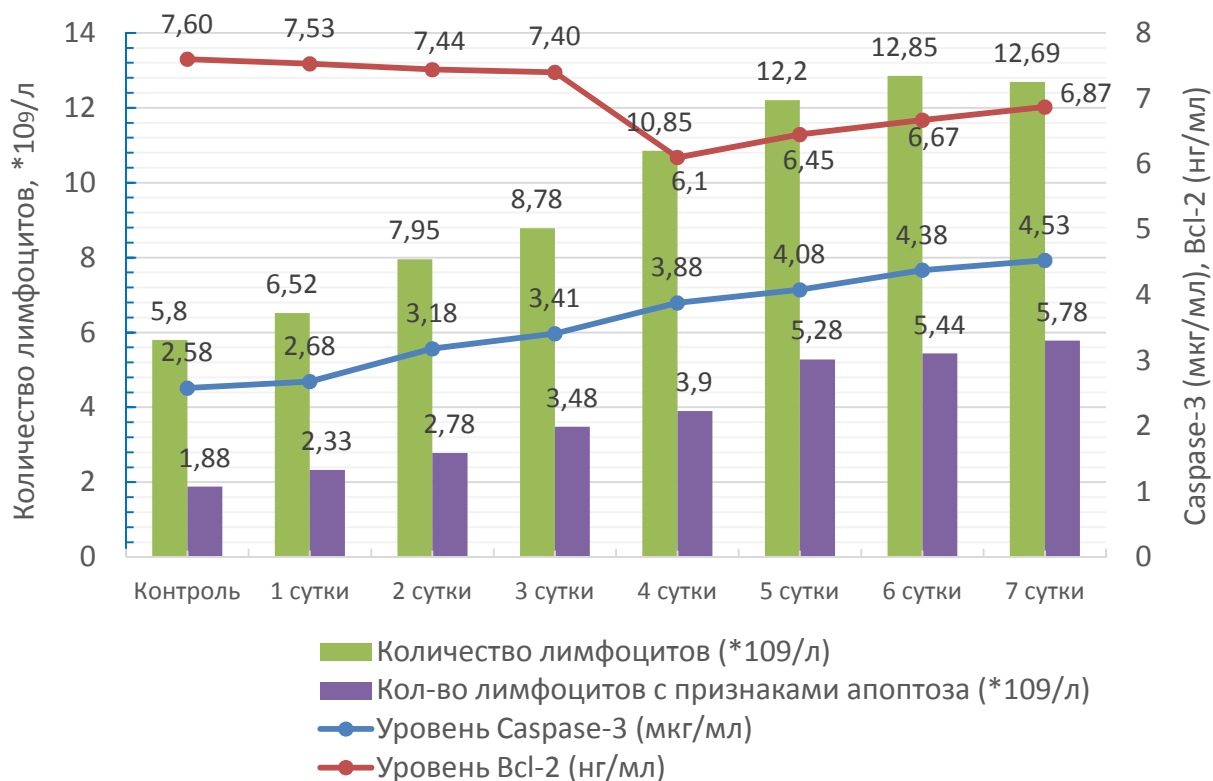
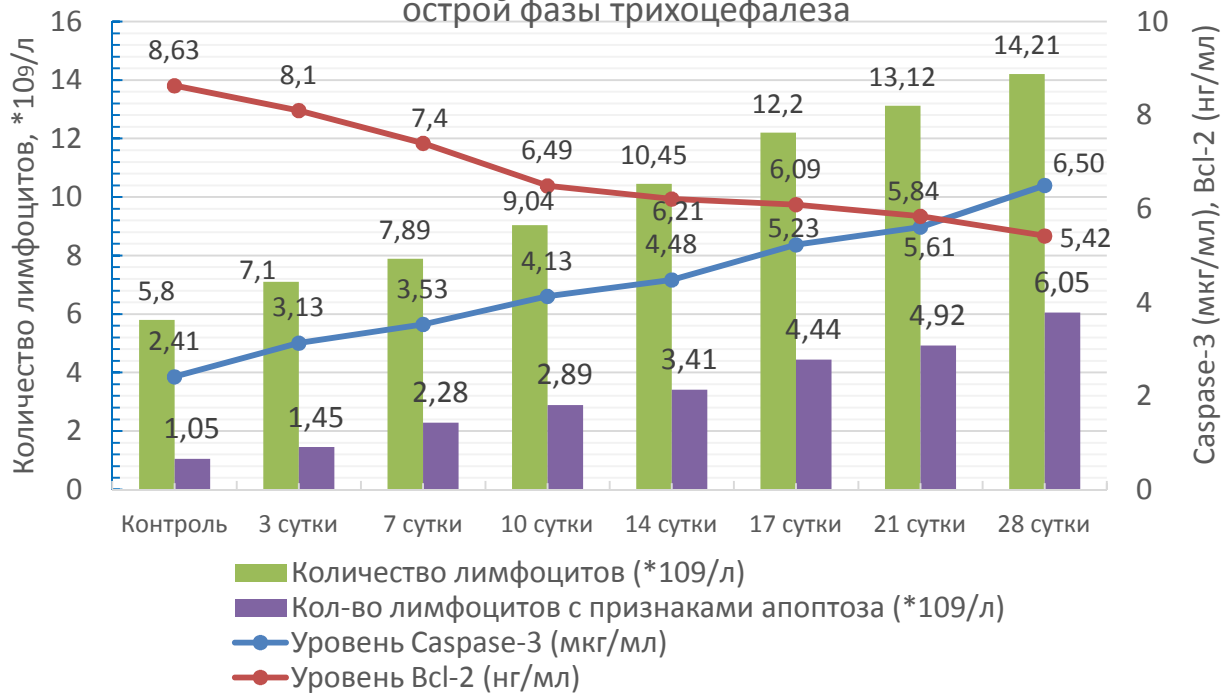
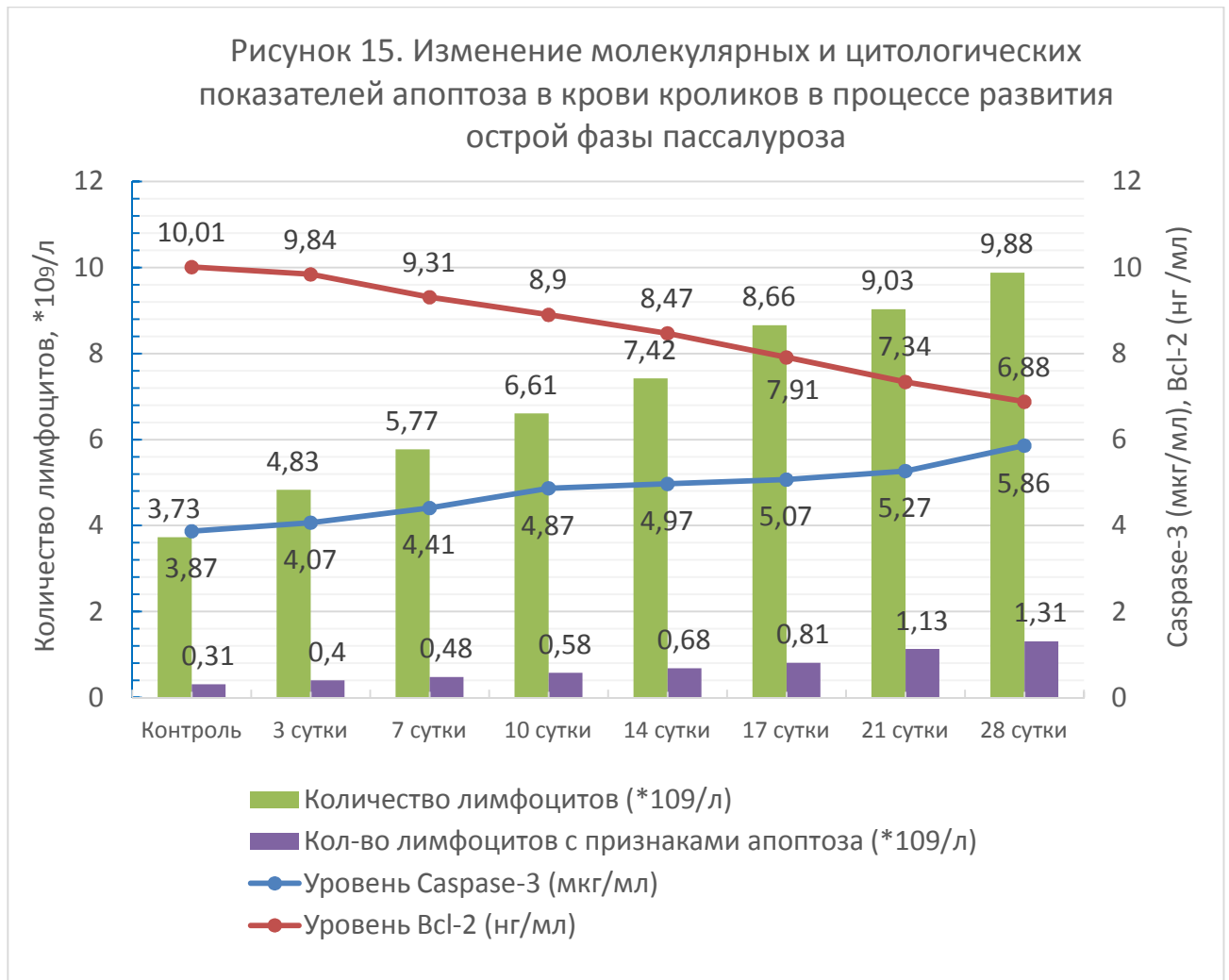


Рисунок 14. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза





метаболитами гельминтов (как было сказано в Главе 1.2), могут запускать процессы апоптоза лимфоцитов.

Механизмы поддержания равновесия между про- и противо-апоптотическими белками, работающие в норме, каким-то образом нарушаются паразитами в сторону усиления процесса апоптоза лимфоцитов.

Обнаруженные нами факты свидетельствуют о том, что в условиях развития острой фазы инвазии наблюдается индукция апоптоза лимфоцитов, что выражается в значительном увеличении уровня Caspase-3 и снижении уровня анти-апоптотического белка Bcl-2.

Анализируя данные научной литературы, можно сделать вывод, что, скорее всего происходит изменение экспрессии генов, отвечающих за выработку про- и противо-апоптотических белков. А это, в свою очередь, является

основным следствием гено - токсического эффекта гипероксии и формирования кислород - зависимых свободных радикалов [382]. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что окислительный стресс индуцирует патофизиологические процессы и повреждения ДНК. «Генетические процессы являются центральным звеном между обратимыми метаболическими процессами и процессами, приводящими к гибели клетки» [83, 84 и др.].

В результате проведенного комплексного исследования достоверно показано, что у животных в острой фазе гельминтоза наблюдается повышенная апоптотическая активность лимфоцитов на рецепторном уровне, проявляющаяся в повышении уровня про - апоптотического белка Caspase-3 и снижения уровня анти - апоптотического белка Bcl-2.

Можно предположить, что в организме хозяина в условиях формирования острой фазы сифациоза, трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов на фоне развития окислительного стресса, когда метаболиты гельминтов и активные формы кислорода оказывают токсическое действие на иммуно - компетентные клетки хозяина и посредством участия ряда цитокинов запускают процессы апоптоза.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что качественные и количественные цитологические показатели лейкоцитарной формулы подтверждают факт апоптотического разрушения лимфоцитов. Так, при всех трех гельминтозах в мазках крови на фоне уменьшения общего числа лимфоцитов заметно увеличивалось количество лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза, что видно на рис.13,14,15 и табл. 13,14,15 (Приложение). Тем самым, апоптоз играет важную роль в определении количественного и качественного состава клеток иммунной системы.

При морфологической оценке состояния иммуно - компетентных клеток, характеризующих апоптоз, нами учитывались изменения ядра (пикноз, фрагментация и вакуолизация) и цитоплазмы (токсическая зернистость и вакуолизация), деструкция мембраны (цейозис) и уменьшение размера клеток» [247], а также «ломка цитоскелета, конденсация цитоплазмы с сохраненными

органеллами, ядрышковая сегрегация, карио - пикноз и карио- рексис , образование фагоцитируемых апоптозных тел и др. [247].

В лимфоцитах при этом наблюдалась также выраженная фрагментация хроматина. Иногда можно было заметить образование вакуолей, что также свидетельствовало об усилении апоптоза этой группы клеток [75, 79].

Апоптотические клетки выявлялись в небольшом количестве и в контрольной группе животных. Однако, под влиянием гельминтозного процесса происходит достоверно значимое усиление апоптоза лимфоцитов по сравнению с контролем (у контрольных мышей: $1,88 \cdot 10^9/\text{л}$ – лимфоцитов с признаками апоптоза; при сифациозе на 7-е сутки: $5,78 \cdot 10^9/\text{л}$; при трихоцефалезе на 28-е сутки: $6,05 \cdot 10^9/\text{л}$; при пассалурозе на 28-е сутки: $1,31 \cdot 10^9/\text{л}$ по сравнению с контролем – $0,31 \cdot 10^9/\text{л}$) [75].

При этом «повышение активности апоптоза лимфоцитов при развитии пассалуроза происходило с меньшей прогрессией, чем при сифациозе и трихоцефалезе. Усиление апоптоза лимфоцитов на фоне развивающейся инвазии может быть связано с интенсификацией процессов перекисного окисления белков и липидов и увеличением содержания в крови их активных продуктов, вызывающих нарушение целостности мембран и развития признаков апоптоза» [247], а также может происходить и по другим причинам, которые требуют дальнейшего исследования.

Известно, что «лимфоциты имеют ограниченное время жизни и погибают, как правило, по механизму апоптоза, «отработав» свою программу. Об этом свидетельствует % апоптирующих лимфоцитов в норме у контрольной группы животных. В таких лимфоцитах снижается экспрессия генов, защищающих лимфоцит от апоптоза на время иммуногенеза, но экспрессируются индуцирующие апоптоз рецепторы» [247]. Следовательно, глюкокортикоидные гормоны, α - ФНО и FasL в определённое время от начала развития иммунного ответа могут стать факторами физиологической иммуносупрессии за счет индукции апоптоза лимфоцитов и других лейкоцитов.

Рисунок 17. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе трихоцефалеза

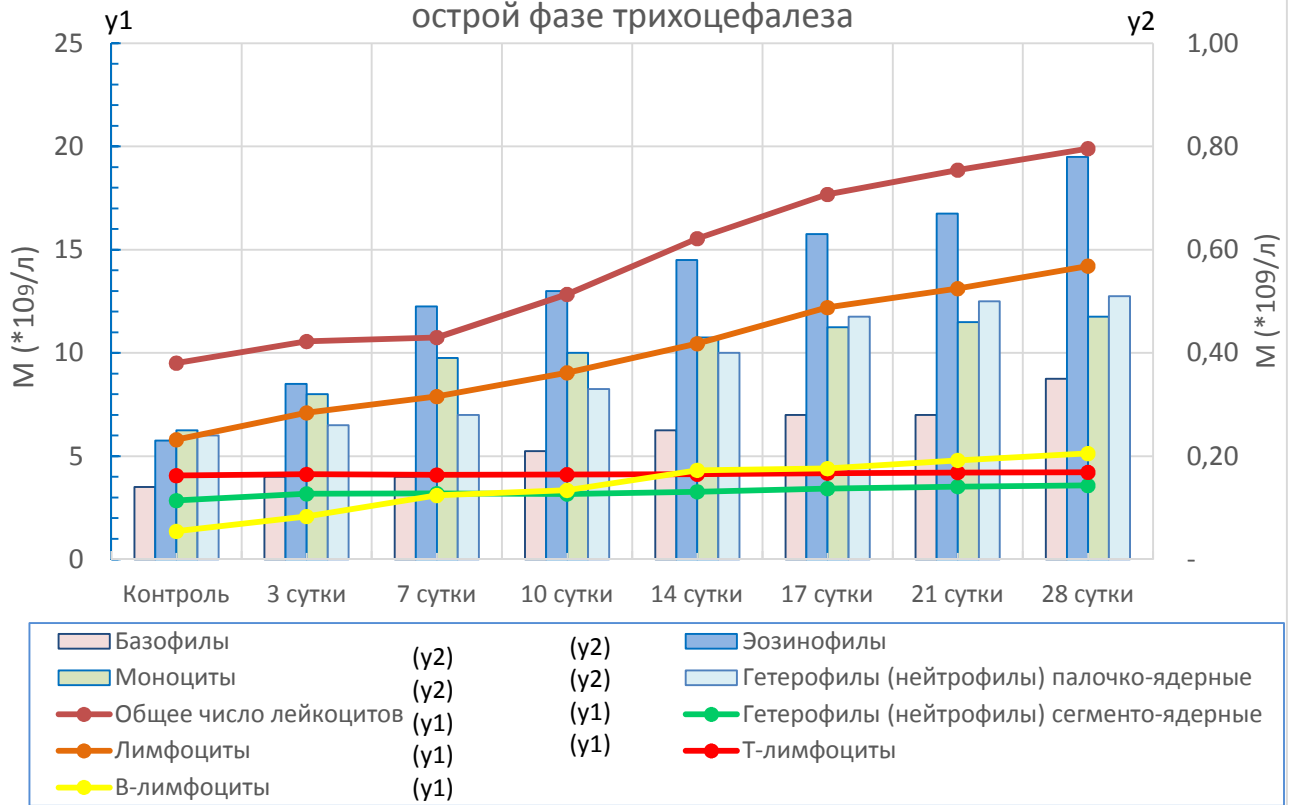
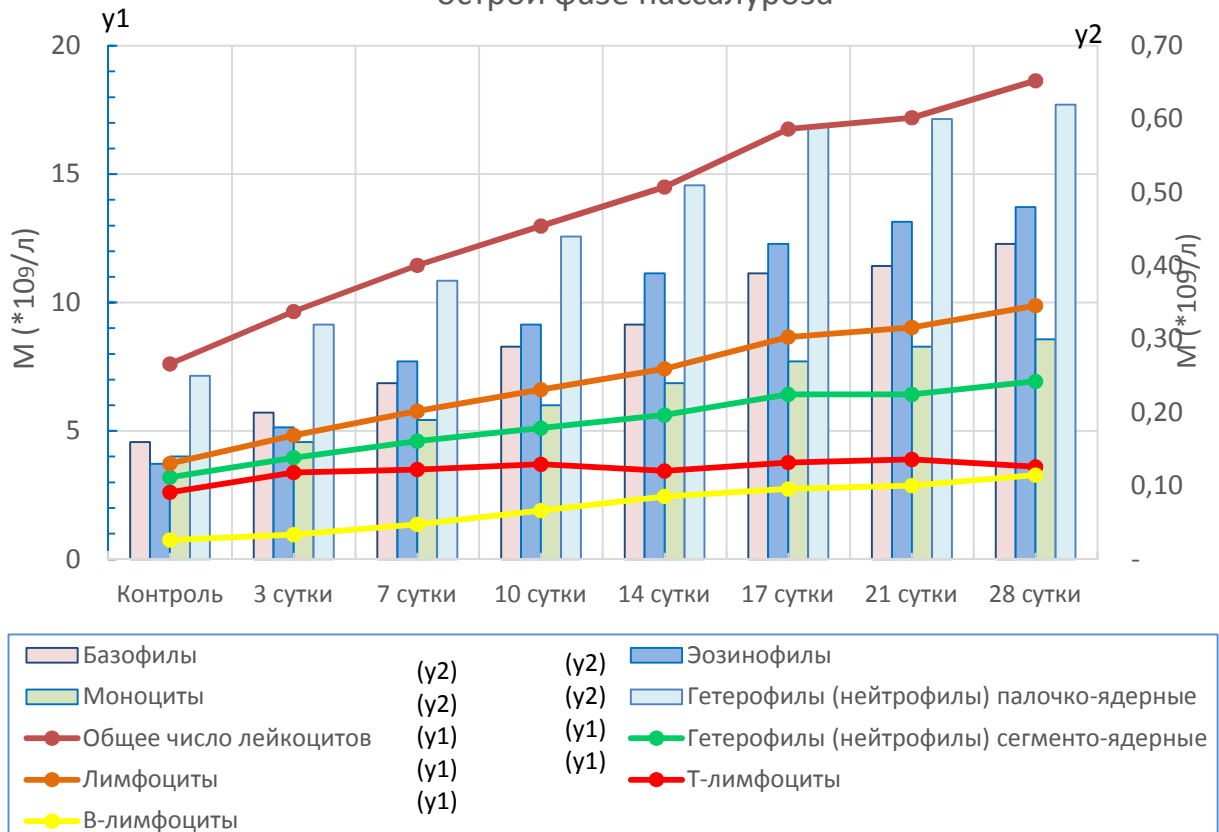


Рисунок 18. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в острой фазе пассалуроза



При заражении геогельминтами, как и должно быть при любом инфекционном процессе, в острой стадии заметно возрастает общее количество лейкоцитов: (от 9,51 до 20,75)*10⁹/л - при сифациозе; (от 9,51 до 19,90)*10⁹/л – при трихоцефалезе; (от 7,61 до 18,64)*10⁹/л - при пассалурозе. Изменяется и процентное соотношение клеток в лейкоцитарной формуле: значительно увеличивается по сравнению с контролем число эозинофилов, палочко - ядерных гетерофилов, лимфоцитов, моноцитов, и в меньшей степени – базофилов и сегменто-ядерных гетерофилов [172]. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$. То есть, гельминтозы в острой стадии (сифациоз - 1-7 сут, трихоцефалез и пассалуроз- 1-28 сут) [75] вызывали выраженный лейкоцитоз, сопровождающийся заметной эозинофилией и лимфоцитозом, менее выраженным увеличением моноцитов, базофилов и гетерофилов (нейтрофилов). При этом увеличение количества гетерофилов происходило более интенсивно за счет популяции палочко - ядерных форм, а лимфоцитов - за счет В-популяции. Количество Т-лимфоцитов устойчиво сохранялось около контрольных значений.

Таким образом, нами установлено, что в начальной острой стадии инвазии происходит значительная активация клеточного иммунитета, выраженная в основном в форме лейкоцитоза в форме эозинофилии, лимфоцитоза (в основном - за счет В-лимфоцитов) и повышения количества моноцитов, что свидетельствует о развитии гиперчувствительности и воспалительной реакции.

Глава 2.3. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе хронической фазы гельминтозов

2.3.1. Динамика изменений молекулярных маркеров окислительного стресса у животных в хронической стадии гельминтозов

В ходе исследования проанализирована интенсивность процессов окислительного стресса на протяжении развития хронической фазы гельминтозов. Как уже было сказано ранее (Глава 2.1.) критерием завершения острой стадии кишечного гельминтоза и началом хронической стадии служило достижение гельминтами половой зрелости и появление яиц в фекалиях животного. При сифациозе острый период завершался очень быстро, за 6-7 дней, поэтому исследования хронического течения гельминтоза проводились у животных, спонтанно повторно зараженных, начиная со 2-ой до 8-ой недели после первого экспериментального заражения. Для трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов острый период завершался к 3-4-ой неделе после заражения, поэтому исследование хронической стадии проводились с 4-ой по 10-ю неделю после заражения. На рис.19,20,21 и табл.19, 20, 21 (Приложение) представлены результаты нашей работы.

Из данных рис.16 и табл.16 (Приложение) следует, что в группе зараженных сифациозом мышей суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) плавно начинал снижаться на 3-й неделе и достигал минимума к 8-й неделе (462,48,87 мкмоль/л), что почти приближается к средним нормативным показателям у незараженных мышей.

Измерения Oxystat показали, что этот показатель имел скачкообразный 3-х фазный характер изменения: незначительное снижение от 2-й до 3-й недели, резкий подъем к 4-й неделе, и плавное снижение к концу 8-й недели хронического течения сифациоза. В конце 8-й недели он оказался на уровне контрольных значений (16,38 мкмоль/л).

Рисунок 19. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

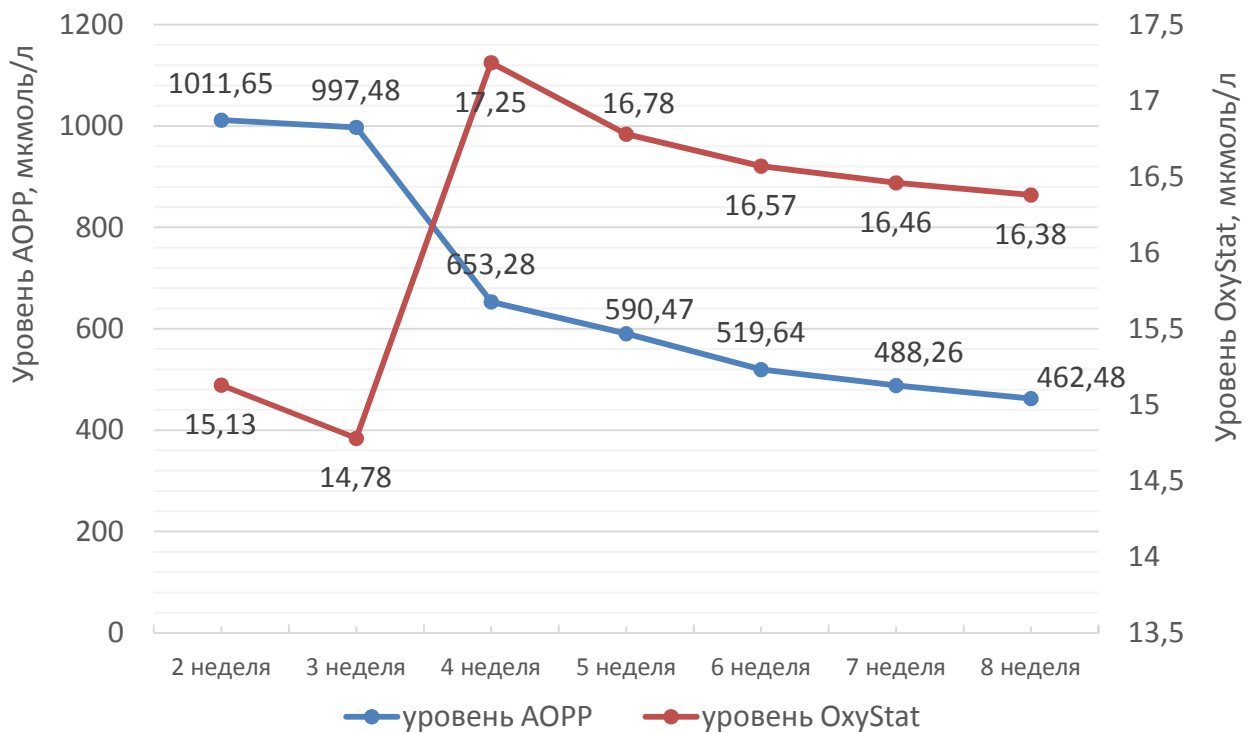
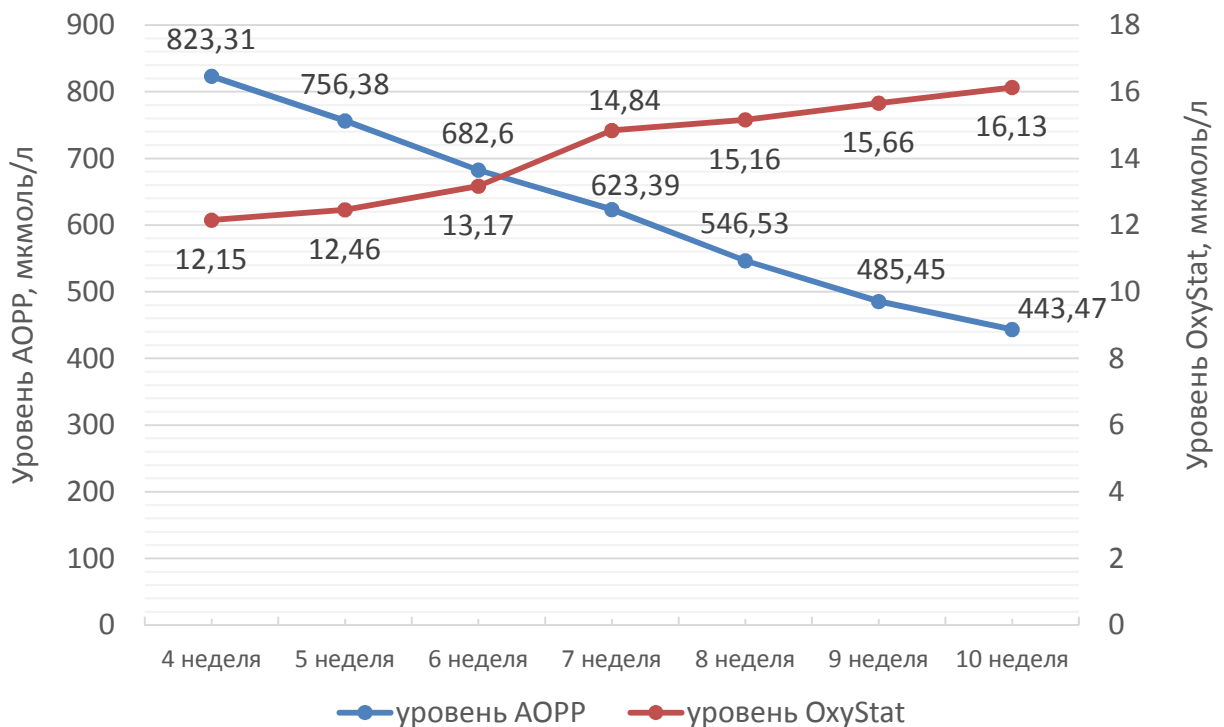


Рисунок 20. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза





Измерение суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков (АОРР) в хронической фазе трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов показало, что он плавно снижался вплоть до 10-й недели развития инвазии и оказался на более низком уровне, чем у незараженных мышей (рис.20,21 и табл.20,21, Приложение). Это свидетельствует о значительном снижении активности антиоксидантной системы.

Уровень окисления липидов (Oxystat) при хроническом течении трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов плавно возрастал вплоть до 28-й недели эксперимента: с 12,15 мкмоль/л до 16,13 мкмоль/л – при трихоцефалезе; с 96,55 мкмоль/л до 164,20 мкмоль/л – при пассалурозе. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Оба эти факта свидетельствуют о том, что в хронической фазе гельминтозов процессы окислительного стресса в организме хозяина протекают

с меньшей интенсивностью, чем в острой фазе, и в большей степени - за счет окисления липидов, а не белков.

Таким образом, развитие гельминтозного процесса в хронической стадии способствует снижению активности оксидантной системы, в основном, за счет снижения уровня продуктов глубокого окисления белков (АОРР) и к сдержанному росту процессов ПОЛ (перекисного окисления липидов), что, по нашему мнению, является явным признаком включения антиоксидантной защиты. Это и приводит, скорее всего, к поддержанию динамического равновесия в системе ОС – АОЗ (окислительный стресс - антиоксидантная защита).

2.3.2. Изменение цитокинового статуса лабораторных животных при развитии хронической стадии гельминтозов

Исследование содержания цитокинов в венозной крови животных опытных групп относительно группы интактных животных показало достоверно значимые их изменения (рис. 22, 23, 24 и табл. 22, 23, 24, Приложение).

Концентрация про- воспалительного цитокина IL-1 имела выраженную тенденцию к снижению от 14,99 до 7,08 пкг/мл - при сифациозе, начиная со 2-й до 8-й недели развития инвазии; от 16,36 до 8,39 пкг/мл - при трихоцефалезе от 4-й до 10-й недели развития инвазии; от 2,78 до 2,02 пкг/мл – при пассалурозе от 4-й до 10-й недели развития инвазии.

Поскольку IL-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и регулятором иммунного ответа [3 и др.], можно заключить, что воспалительные процессы в хронической фазе гельминтозов заметно затухают.

Концентрация про-воспалительного и регуляторного цитокина IL-2 заметно и плавно снижалась на всем протяжении эксперимента: до конца 8-й недели – при сифациозе мышей, и до конца 10-й недели – при трихоцефалезе

Рисунок 22. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

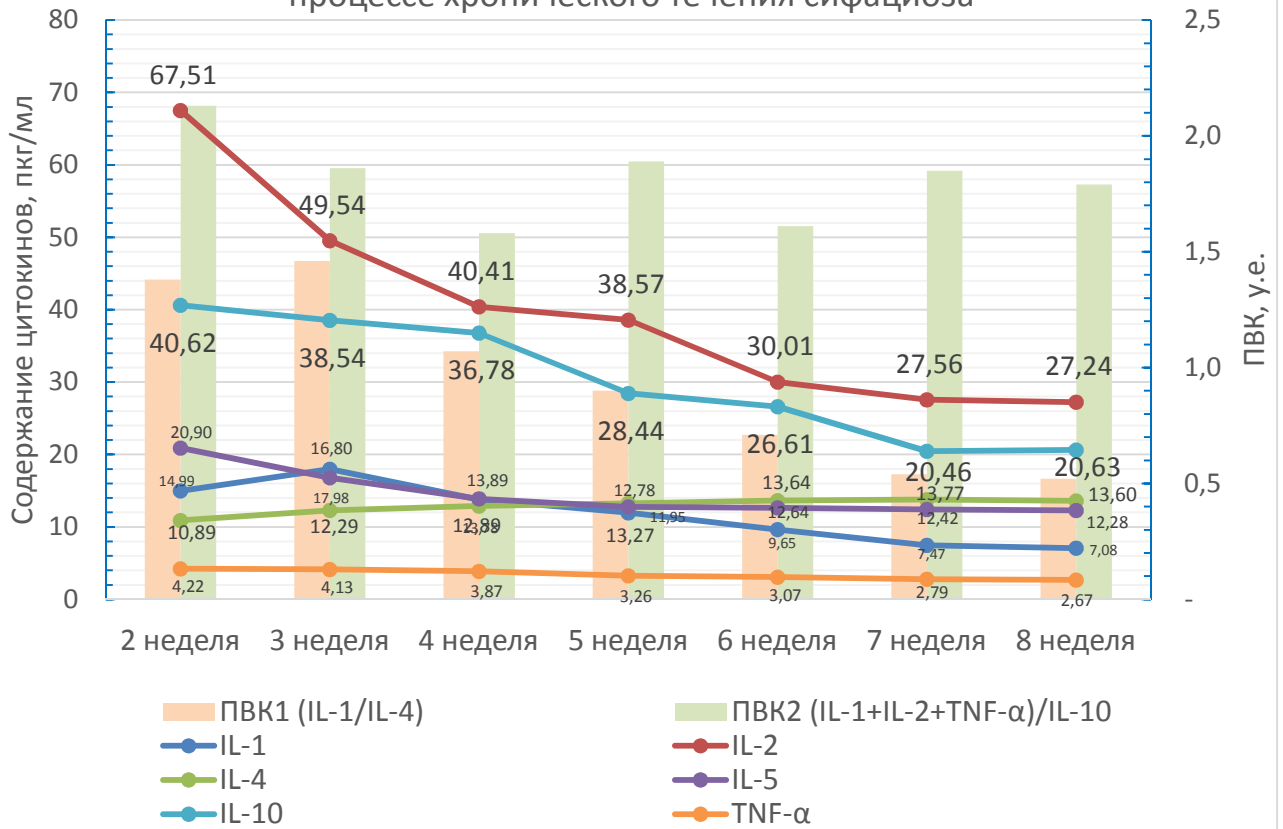
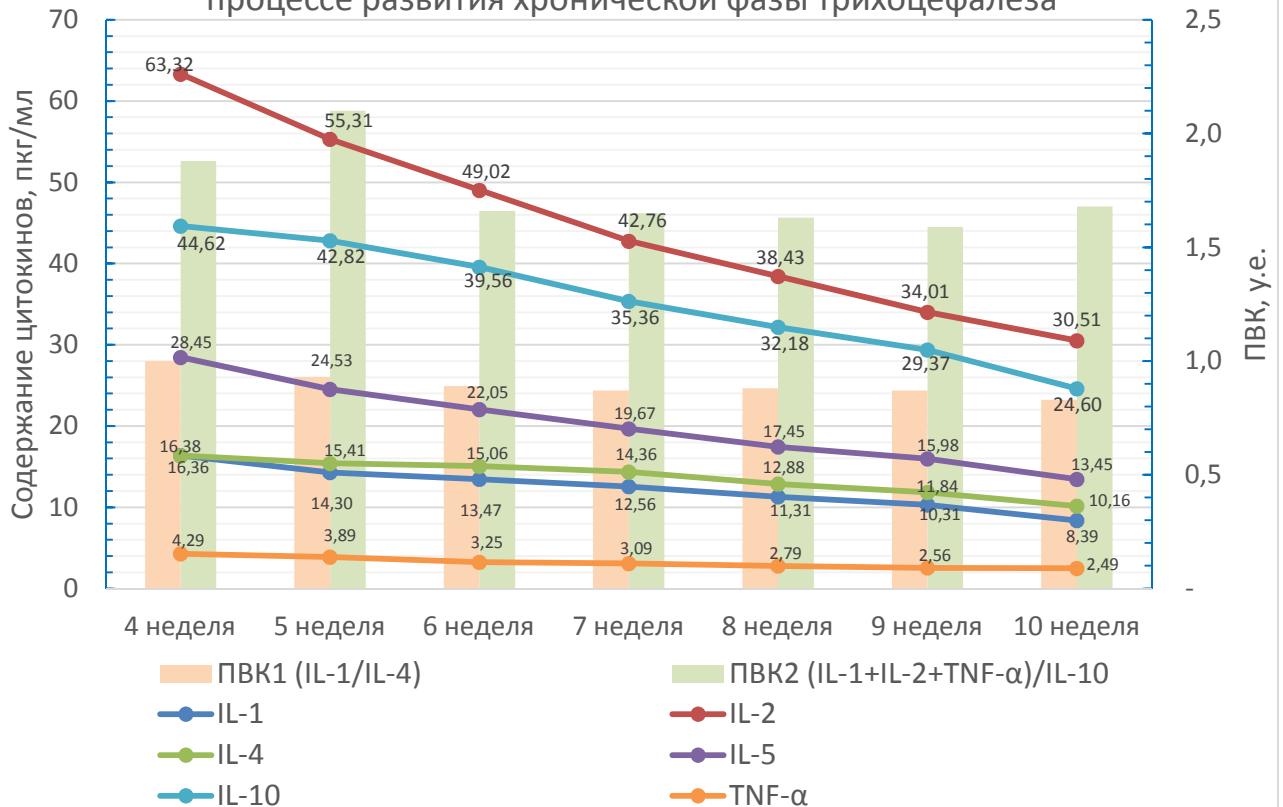
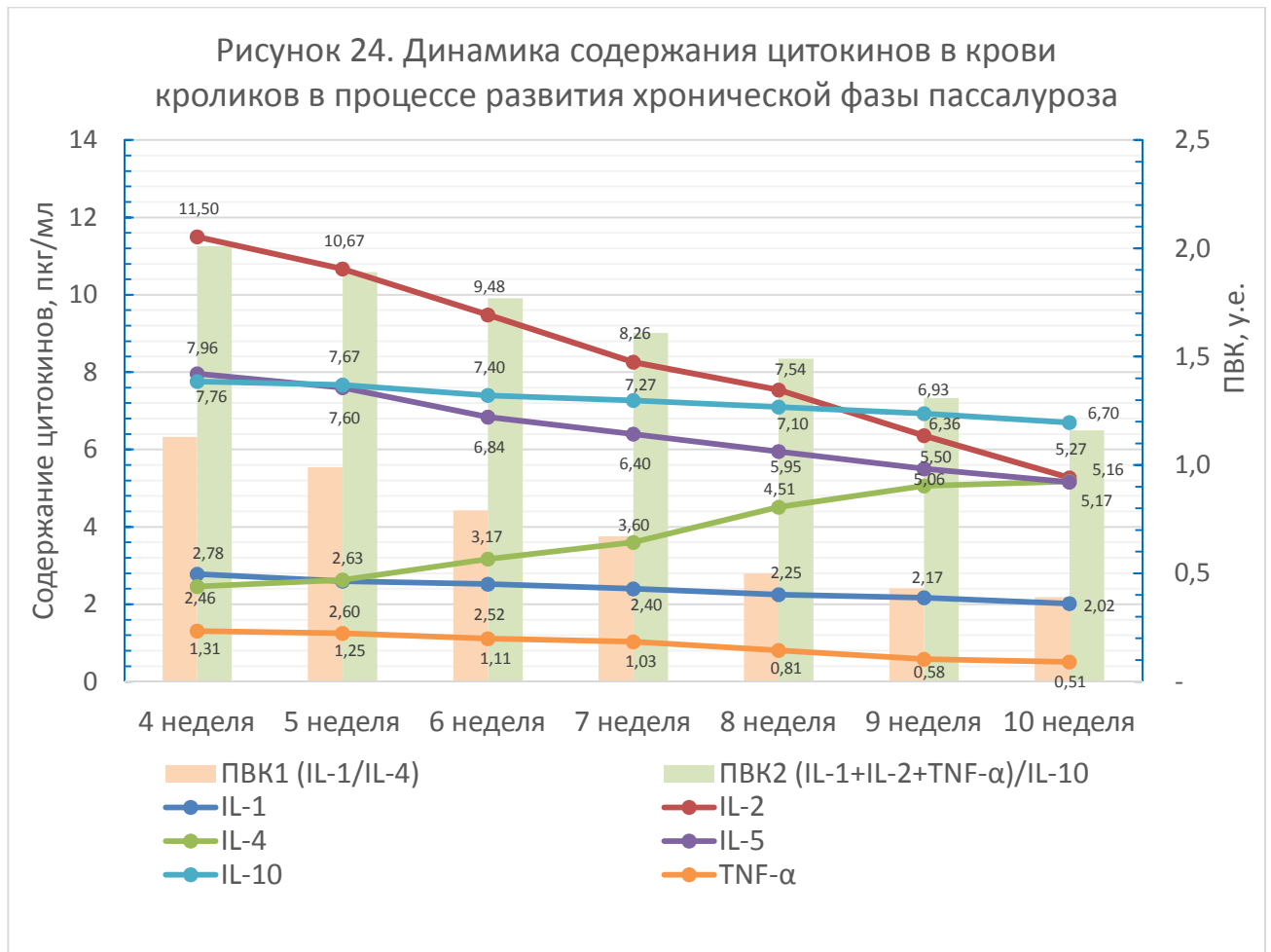


Рисунок 23. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза





мышей и пассалурозе кроликов. Её значение снижалось почти в 3 раза при сифациозе (с 67,51 до 27,24 пкг/мл), почти в 2 раза - при трихоцефалезе (с 63,32 до 30,51 пкг/мл) и почти в 2,5 раза – при пассалурозе (с 11,50 до 5,27 пкг/мл). Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Поскольку IL-2 является одним из ведущих цитокинов, определяющих жизнедеятельность иммуно - компетентных клеток, и в течение долгого времени известный как ростовой фактор для Т-, В-лимфоцитов, НК-клеток и фагоцитов [166, 259], то снижение его активности в хронической фазе гельминтозов можно рассматривать как фактор, снижающий функциональную активность иммунных клеток.

Содержание других про-воспалительных цитокинов IL-5 и TNF-α также имело тенденцию к плавному, но менее значительному снижению, чем IL-2. Все это свидетельствует об уменьшении роли воспалительных реакций в развитии

инвазий на заключительных этапах. Как известно, TNF- α получил свое название как медиатор, выделяющийся в кровь при бактериальных инфекциях и вызывающий некроз некоторых опухолей. Однако он был независимо описан и как медиатор истощения при паразитарной инвазии [123]. При этом «TNF- α усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, стимулирует свертываемость крови, активирует генерацию супероксидного радикала моноцитами и гранулоцитами, вызывает локальную адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты, усиливает рост и активность фибробластов, а также усиливает токсичность эозинофилов, что ингибирует рост инфекционных паразитов». Поэтому, снижение активности TNF- α во время хронической фазы гельминтозов явно свидетельствует об уменьшении активности воспалительных процессов и снижении функции иммунологической защиты, т.е. об иммунодепрессии.

Наши собственные предыдущие результаты и результаты других исследователей показали, что противовоспалительные цитокины, IL-4 и IL-10, являясь антагонистами про-воспалительных и угнетая выработку последних [3, 86 и др.], также закономерно меняют динамику значений своих концентраций по сравнению с острой фазой развития инвазий.

Несмотря на различия между животными трех групп, цитокиновый профиль при хроническом течении гельминтозов характеризовался некоторыми общими закономерностями.

Анализируя полученные данные в целом, следует заключить, что заражение экспериментальных животных и хронизация паразитарного процесса неизбежно отражается на балансе про - воспалительных и противовоспалительных цитокинов, вызывая адекватное усиление продукции IL-4 и уменьшение содержания IL-1, IL-2, IL-5, IL-4, IL-10 и TNF- α . Расчет противовоспалительных коэффициентов ПВК1 и ПВК2 показал закономерное их снижение на протяжении всей хронической фазы гельминтозов [75, 81].

Таким образом, определение концентрации про- воспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также их соотношения могут быть использованы для динамического контроля инвазионного процесса [81].

2.3.3. Изменение уровня иммуноглобулинов в крови животных в хронической фазе гельминтозов

Для правильного выбора дальнейших приоритетных направлений в исследованиях по регуляции иммунных механизмов и повышению эффективности противопаразитарного иммунитета, как уже было сказано ранее в п.2.2.3., имеет огромное значение определение роли антител на всех этапах иммуногенеза при гельминтозах.

Как показывают исследования, наиболее эффективными механизмами «противостояния» иммунитету хозяина со стороны гельминтов являются задержка секретами паразита фагоцитарной реакции и регуляция поэтапной выработки разных классов иммуноглобулинов. Полный механизм защитного действия антител остается до сих пор недостаточно ясным. Как показывают исследования, они «могут действовать на инфицирующий агент лишь опосредованно, например, стимулируя адгезивную активность и/или цитотоксичность эффекторных клеток, усиливая фагоцитоз, активизируя систему комплемента, адсорбируясь на поверхности макрофагов и повышая их сродство с антигеном» [55, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 167, 264, 298, 359].

Количественное определение иммуноглобулинов служит важным дифференциально-диагностическим и прогностическим признаком, поскольку уровень того или иного класса иммуноглобулинов зависит не только от инвазионного агента, но и от индивидуальных особенностей организма хозяина, его общей резистентности, возраста, а также от наличия сопутствующей патологии любой этиологии. В зависимости от стадии инвазионного процесса изменяется уровень и тип синтезируемых иммуноглобулинов [118, 190, 301, 302].

Теоретическая значимость полученных результатов о роли иммуноглобулинов в развитии противопаразитарного иммунитета очень важна и их практическая реализация открывает перспективы существенного повышения эффективности мер профилактики, диагностики и борьбы с гельминтозами.

Однако, необходимо расшифровать еще многие факторы и механизмы усиления или подавления иммунитета, запуска иммунопатологических процессов при гельминтозах, в которых непосредственное участие принимают иммуноглобулины.

В нашем эксперименте при исследовании уровня иммуноглобулинов разных классов во время развития хронической стадии гельминтозов выявилась характерная тенденция в повышении количества IgG и IgE и снижение уровня IgM и IgA. При этом увеличение количества IgG и IgE происходило плавно, в то время как снижение уровня IgM и IgA выглядело скачкообразно.

Так, при сифациозе мышей количество IgG возрастало к концу 8-й недели до 33,87 мг/мл, количество IgE увеличивалось до 40,56 мг/мл, что сохраняло общую тенденцию роста количества этих антител, наблюдавшуюся в конце острого периода (п. 2.2.3.). Уровень IgM к концу 8-й недели при сифациозе мышей скачкообразно снижался до 1,22 мг/мл, а уровень IgA - до 1,70 мг/мл, что также сохраняло тенденцию снижения количества данных антител, характерную для завершения острого периода (рис. 25 и табл. 25, Приложение).

Аналогичная картина наблюдалась и при хроническом течении трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов (рис. 26, 27 и табл. 26, 27, Приложение).

При трихоцефалезе мышей уровень IgG возрастал к концу 10-й недели до 32,87 мг/мл, количество IgE увеличивалось до 40,42 мг/мл. Уровень IgM к концу 10-й недели при трихоцефалезе мышей скачкообразно снижался до 1,53 мг/мл, а уровень IgA - до 1,02 мг/мл.

Рисунок 25. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

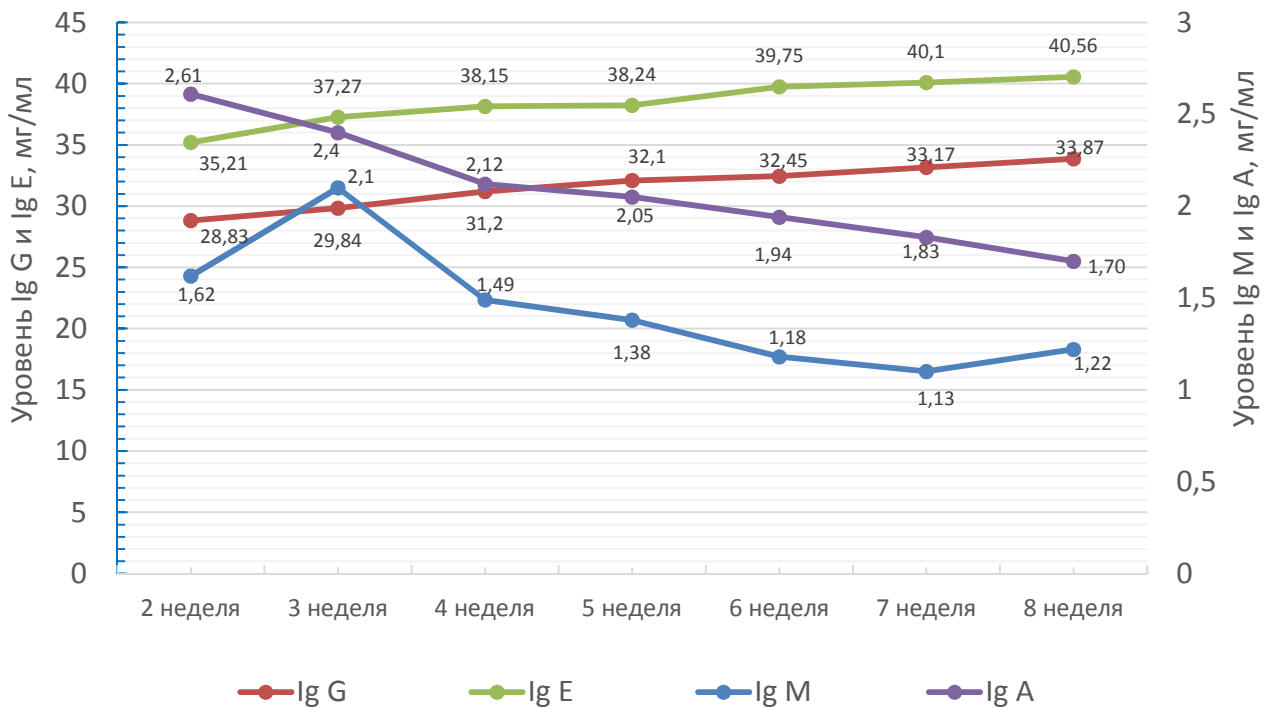
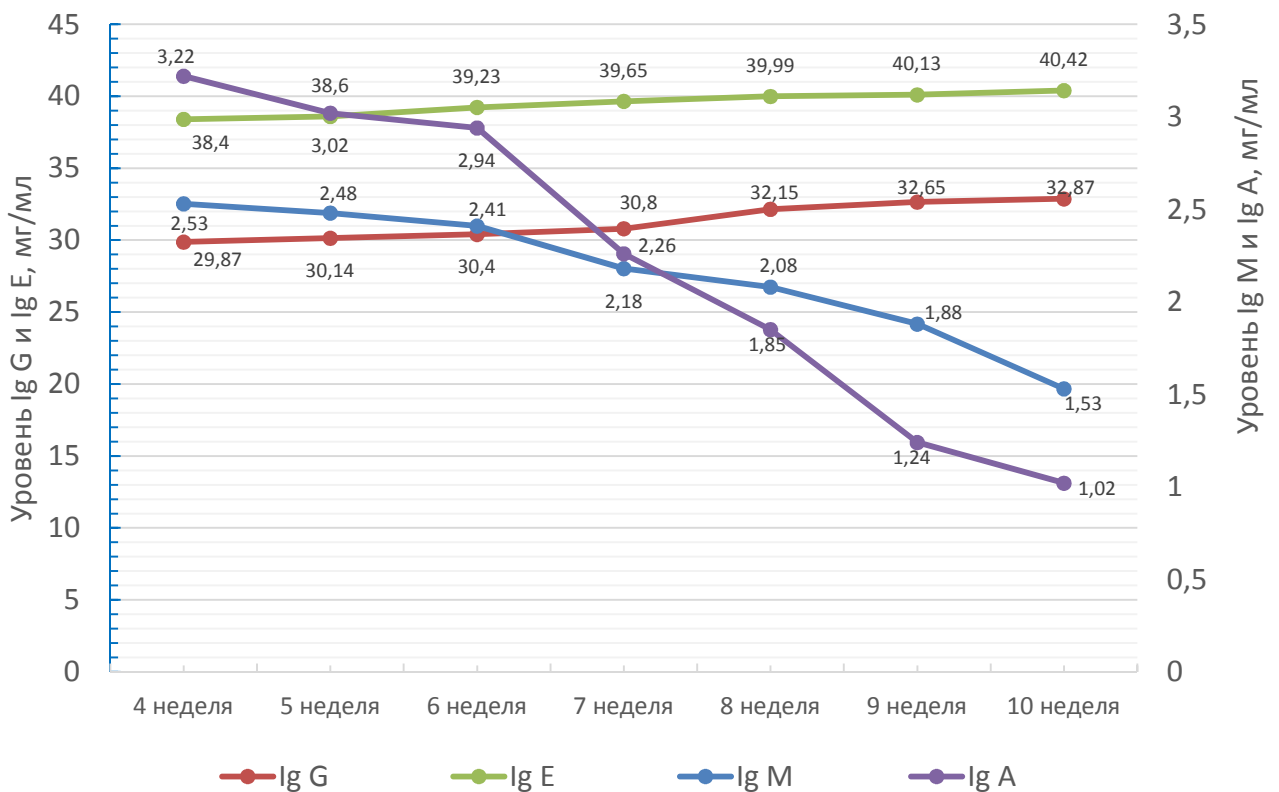
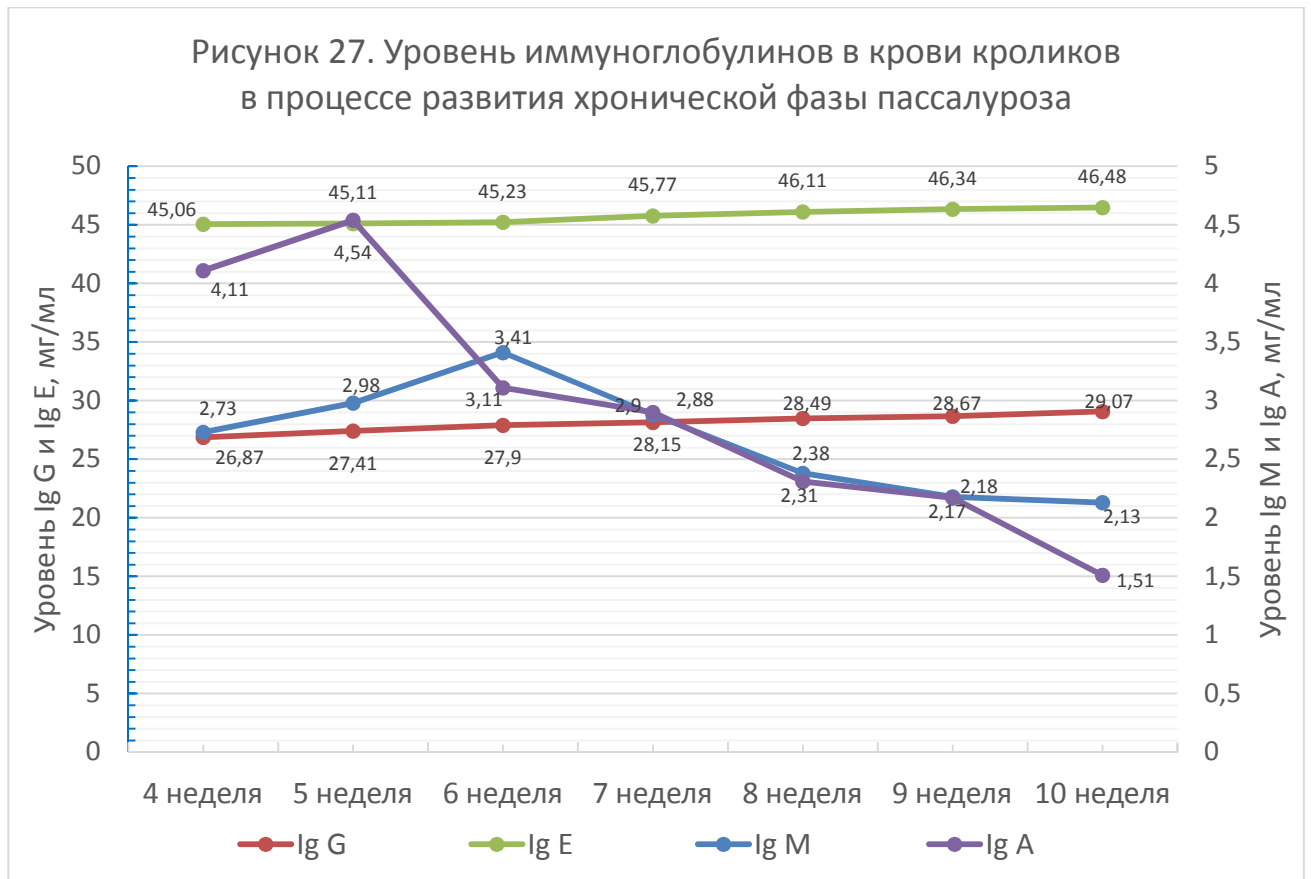


Рисунок 26. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза





При пассалурозе кроликов наблюдалось увеличение уровня IgG до 29,07 мг/мл, увеличение уровня IgE до 46,48 мг/мл, уменьшение уровня IgM до 2,13 мг/мл и снижение уровня IgA до 1,51 мг/мл. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

2.3.4. Изменение биохимических показателей крови животных при развитии хронической стадии гельминтозов

При биохимическом исследовании сыворотки крови экспериментальных животных, установлено достоверно значимое уменьшение содержания активности АлАТ и АсАТ, ЩФ и γ -ГТФ. Подобные изменения свидетельствуют о снижении интенсивности нарушения метаболизма гепатоцитов. Изменения биохимических показателей и ферментов, характеризующих состояние гепатобиллиарной системы, у инвазированных животных, находящихся на стадии хронического течения гельминтозов, имели достоверно пониженные значения активности по сравнению с острой фазой гельминтозов.

Ферменты цитолиза – АлАТ и АсАТ показали достоверное снижение активности у животных в хронической фазе сифациоза, трихоцефалеза и пассалуроза. К завершению опыта (8-я неделя) у мышей, зараженных сифациозом, показатели АлАТ и АсАТ остались приблизительно на том же уровне, что и на 2-й неделе после заражения : 32,35 Ед/л по сравнению с 33,23 Ед/л – для АлАТ; 43,24 Ед/л по сравнению с 41,84 Ед/л – для АсАТ. Реактивные изменения в эпителии желчевыводящих путей и плазматических мембранах гепатоцитов оценивали на основании активности экскреторного фермента эндотелия желчных протоков – щелочной фосфатазы. Показатели ЩФ и γ -ГТФ снизились с 36,24 до 35,10 Ед/л – для ЩФ и с 14,17 до 13,07 Ед/л – для ЩФ.

В конце 10-й недели трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов все показатели снижались на 10-20 %. Состояние этого комплекса структурно-метаболических изменений в конце хронической фазы гельминтозов свидетельствует о снижении токсического действия продуктов жизнедеятельности гельминтов и о постепенном восстановлении обезвреживающей функции печени по сравнению с острым периодом гельминтозов.

Изменения биохимических показателей, характеризующих состояние гепатобиллиарной системы, отображены на рис. 28, 29, 30 и в табл. 28, 29, 30 (Приложение). Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$ [76].

Таким образом, «хронизация гельминтозного процесса вызывает постепенное снижение активности ферментов цитолиза – АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ -ГТФ, что явно свидетельствует о некотором восстановлении метаболизма гепатоцитов и к улучшению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, снижением токсического действия продуктов жизнедеятельности гельминтов» [76].

Рисунок 28. Динамика активности ферментов крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

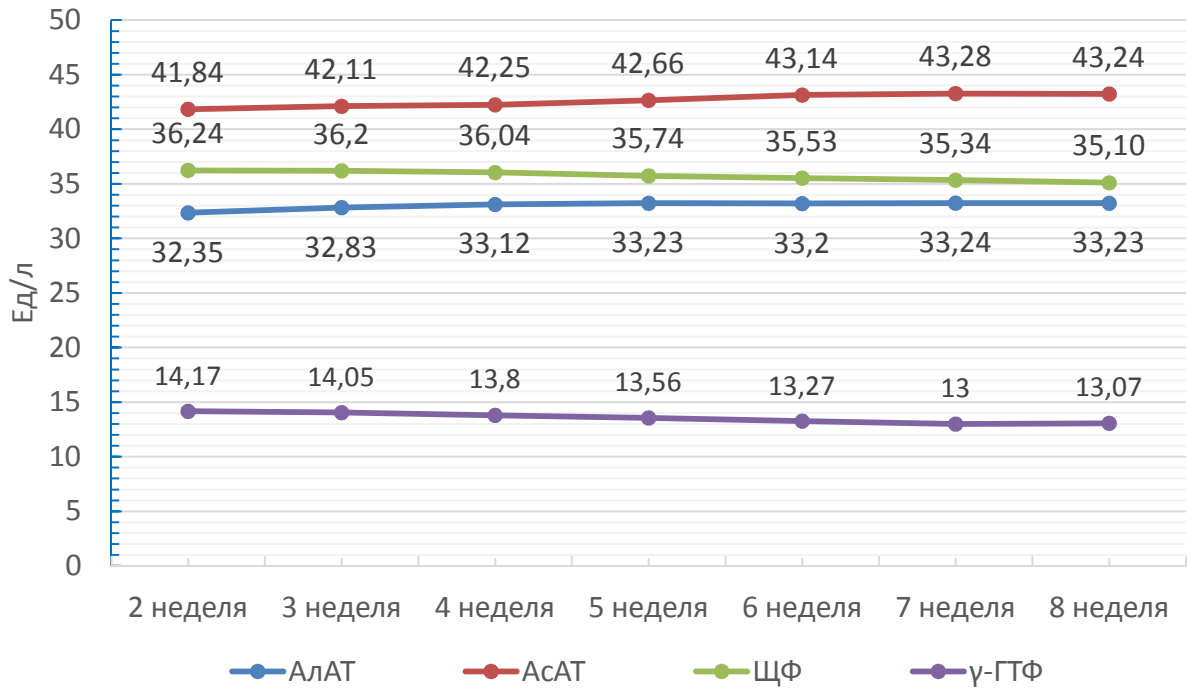
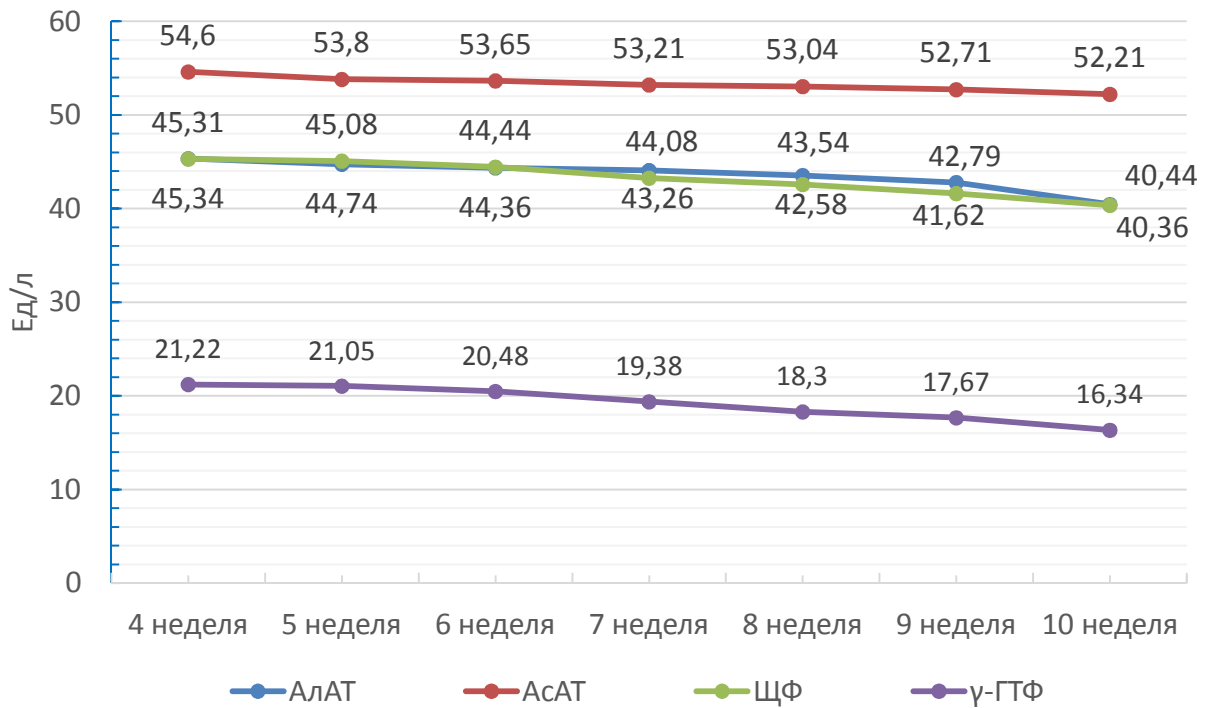
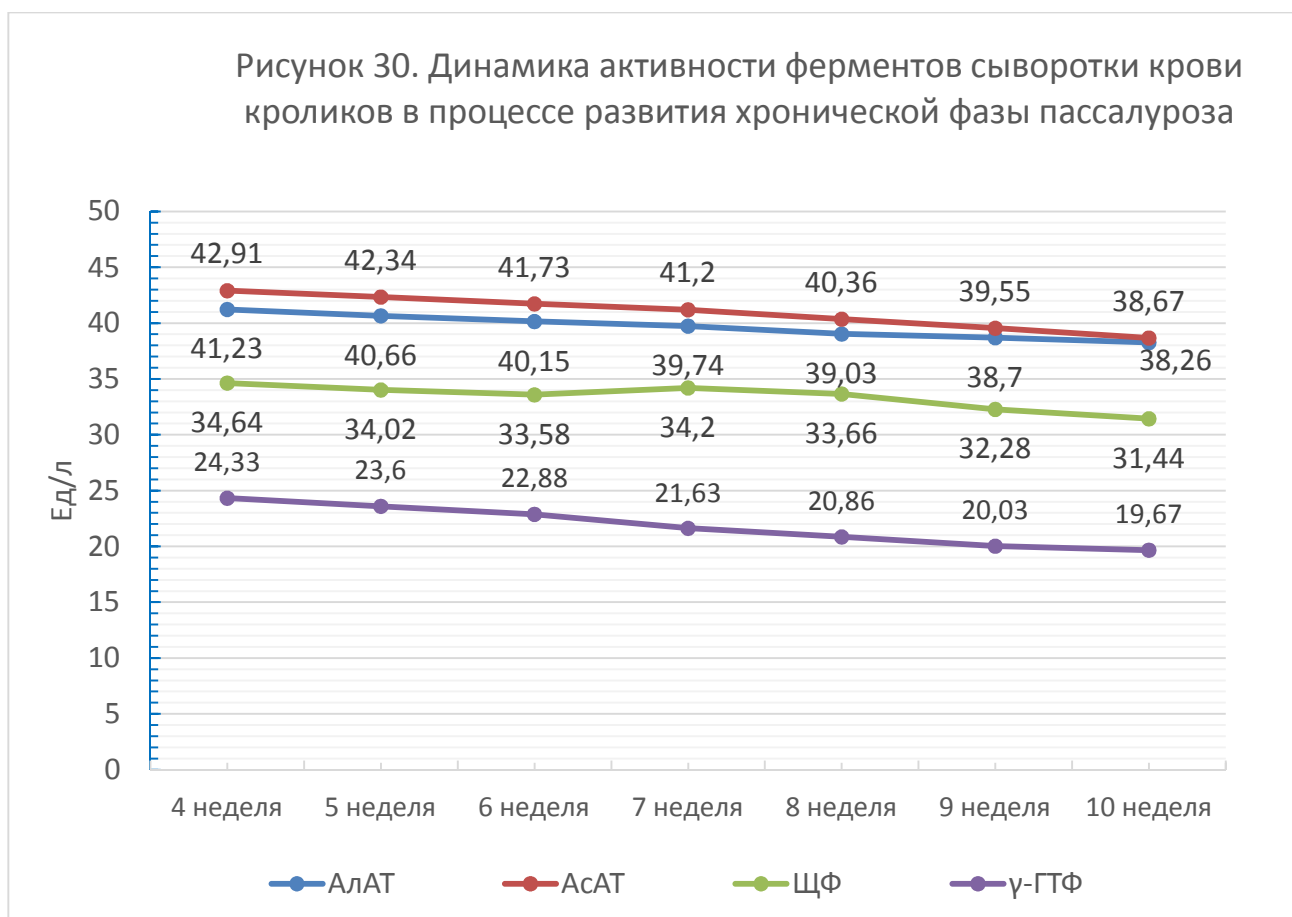


Рисунок 29. Динамика активности ферментов крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза





2.3.5. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза лимфоцитов крови животных в хронической фазе гельминтозов

Исследование молекулярных механизмов апоптоза в последние годы стало одной из самых актуальных и трудных проблем в фундаментальной медико-биологической науке.

Как оказалось, повышенная активность апоптоза является важным звеном патогенеза многих инфекционных заболеваний и повреждений разных органов [247]. Исследование цитологических и молекулярных показателей апоптоза иммуно - компетентных клеток для определения возможных механизмов развития иммунопатологии в хронической фазе гельминтозов имеет не только фундаментальное значение для медико-биологической науки, но и позволяет наиболее точно определить в дальнейшем правильную стратегию лечения этих заболеваний. Как показал эксперимент, модификации сигнальных путей

апоптоза кроветворных элементов играют ведущую роль в патогенезе иммунодепрессии гельминтозов, а детальное изучение процессов физиологической гибели клеток будет полезно для улучшения дифференциальной диагностики и развития принципиально новой терапии этих болезней.

Проведенные исследования показали, что при заражении животных геогельминтами и в процессе развития инвазионных процессов на протяжении 8-10-и недель происходят существенные изменения в лейкоцитарной формуле крови, общем количестве лейкоцитов, лимфоцитов и количестве лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза на фоне соответствующих изменений уровней про - апоптотического белка Caspase-3 и анти - апоптотического белка Bcl-2 (рис. 31, 32, 33 и табл. 31, 32, 33, Приложение).

В мазках периферической крови мышей, зараженных сифациозом, на протяжении со 2-й по 8-ю недели после заражения было зафиксировано дальнейшее увеличение концентрации Caspase-3 с 5,61 до 9,63 мкг/мл., выраженное и в острой фазе гельминтоза. При трихоцефалезе мышей с 4-й по 10-ю неделю это увеличение составило от 6,45 до 10,15 мкг/мл, а при пассалурозе кроликов – от 5,44 до 10,12 мкг/мл.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в организме хозяина в условиях развития хронической фазы гельминтозов продолжается регуляторное действие и самих гельминтов, и их активных метаболитов, на программу апоптоза иммуно - компетентных клеток, делая её более интенсивной.

Уровень анти - апоптотического белка Bcl-2 в лимфоцитах периферической крови зараженных животных при этом планомерно продолжал снижаться, продолжая тенденцию острого периода гельминтозов. Развитие гельминтозного процесса в хронической фазе приводило к достоверно значимому снижению количества анти - апоптотического белка Bcl-2 – от 4,99 до 2,37 нг/мл - при сифациозе, от 5,22 до 2,18 нг/мл - при трихоцефалезе, и от 7,20 до 2,74 нг/мл – при пассалурозе (рис.31,32,33 и табл. 31,32,33, Приложение).

Рисунок 31. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

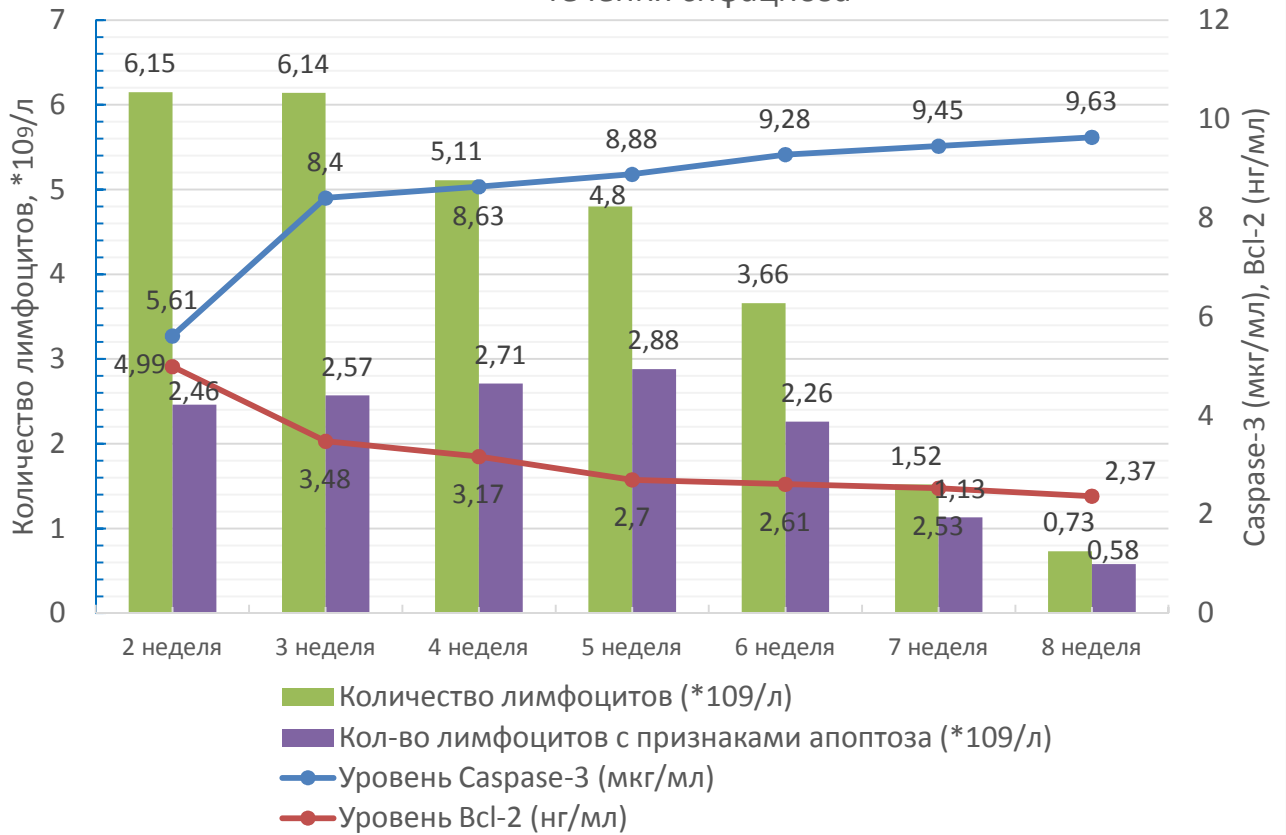
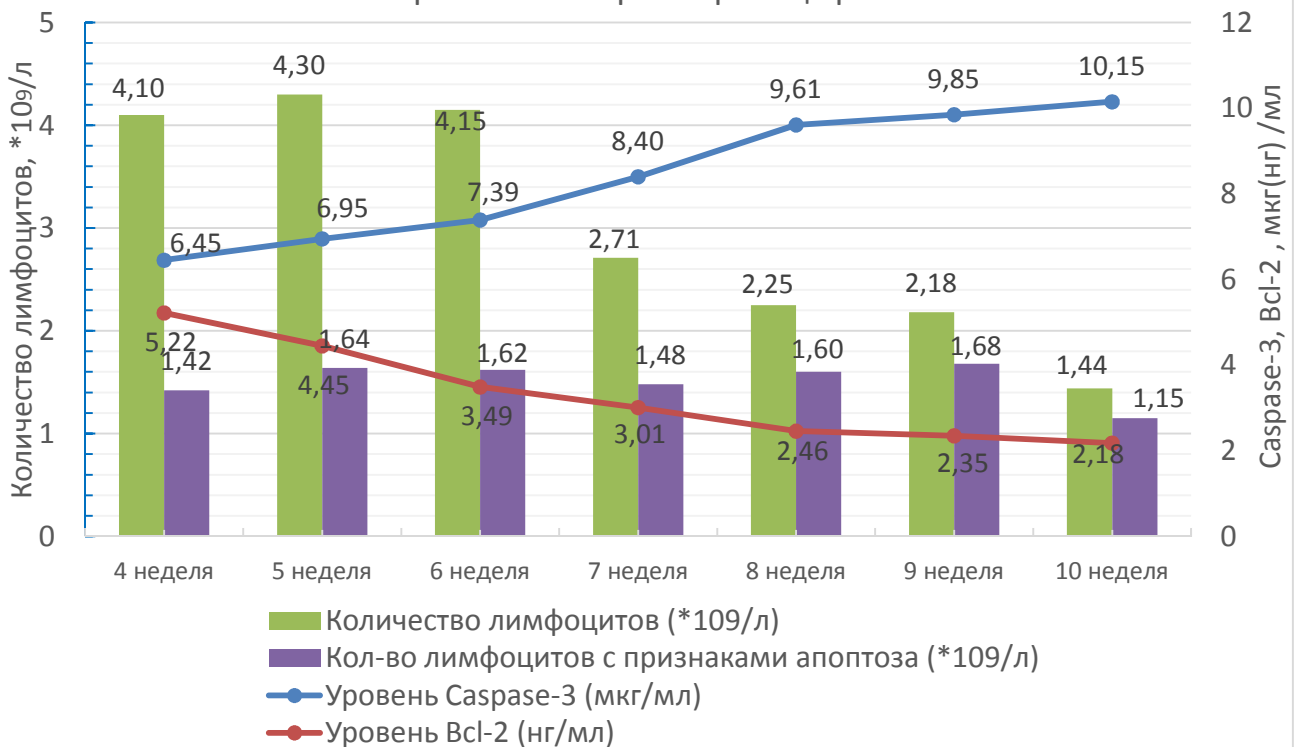
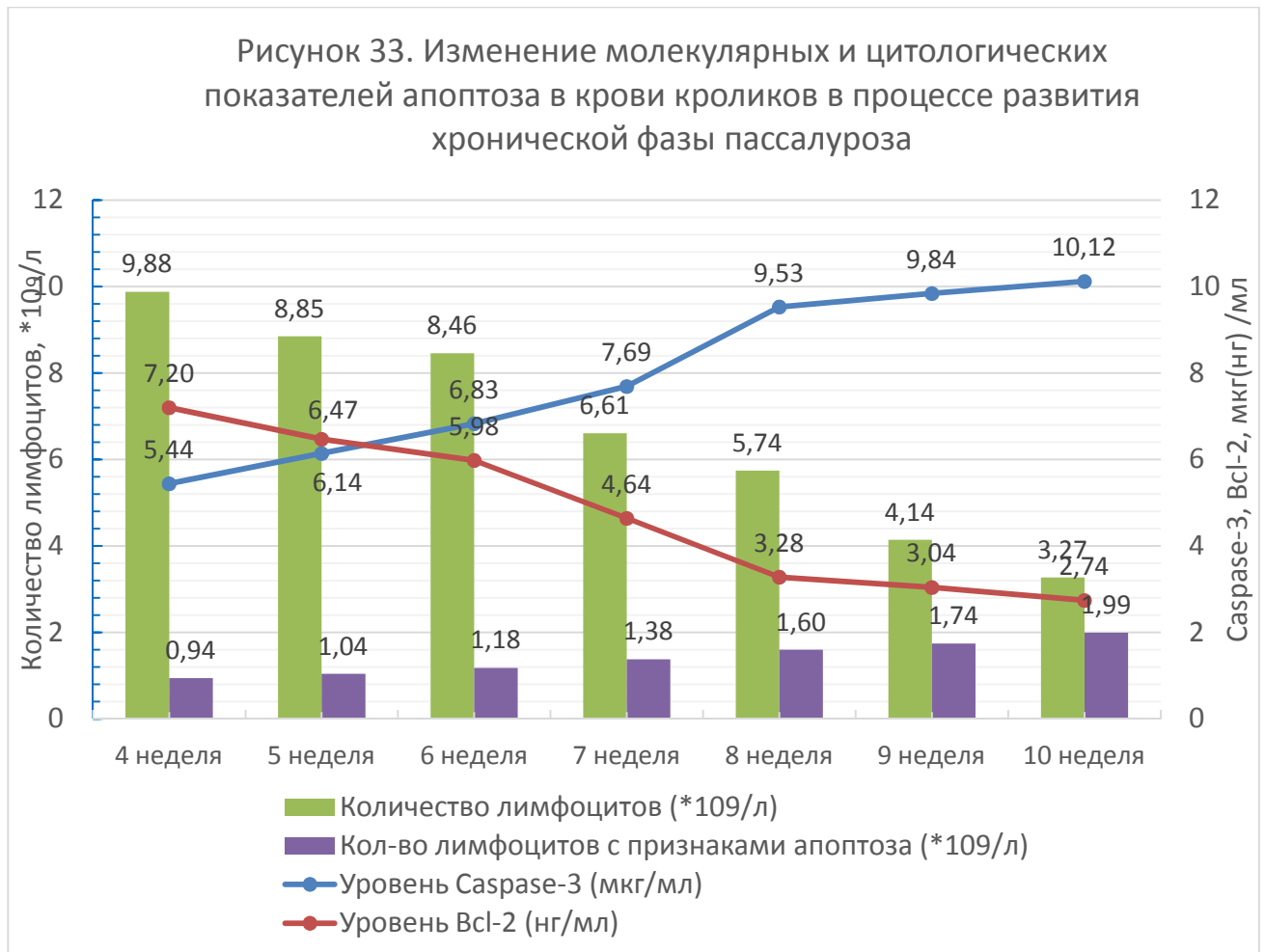


Рисунок 32. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза





На фоне этих молекулярных изменений происходят и заметные количественные изменения состава белой крови.

Уровень лимфоцитов закономерно снижался при всех трех гельминтозах: с 6,15 до 0,73(*10⁹/л) – при сифациозе мышей, с 4,10 до 1,44(*10⁹/л) – при трихоцефалезе мышей и с 9,88 до 3,27(*10⁹/л) – при пассалурозе кроликов. На фоне этого процесса закономерно возрастало количество лимфоцитов, вовлеченных в апоптоз: с 2,46 до 2,88(*10⁹/л) – при сифациозе мышей, с 1,42 до 1,68(*10⁹/л) – при трихоцефалезе мышей и с 0,94 до 1,99(*10⁹/л) – при пассалурозе кроликов. При этом максимальное число апоптирующих лимфоцитов достигалось при сифациозе на 5-й неделе, при трихоцефалезе - на 9-й неделе, при пассалурозе - на 10-й неделе развития инвазии. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Таким образом, равновесие между про- и противо- апоптотическими белками в хронической фазе гельминтозов продолжало нарушаться паразитами в сторону увеличения Caspase-3 и уменьшения Bcl-2, что и вызвало усиление процесса апоптоза лимфоцитов.

Анализируя данные научной литературы, можно предположить, что СЭП гельминтов каким-то образом меняют экспрессию тех генов, которые отвечают за выработку про- и противо- апоптотических белков. А это, в свою очередь, как было сказано в п. 2.3.1., является основным следствием гено- токсического эффекта гипероксии и формирования кислород- зависимых свободных радикалов [83, 84, 382].

То есть, «молекулярно-генетические процессы являются центральным звеном между обратимыми метаболическими процессами и процессами, приводящими к гибели клетки» [74].

В результате проведенного комплексного исследования достоверно показано, что «у животных, находящихся в процессе хронизации гельминтозного процесса, наблюдается повышенная апоптотическая активность лимфоцитов на рецепторном и клеточном уровне» [79], проявляющаяся в повышении уровня про- апоптотического белка Caspase-3, снижении уровня анти- апоптотического белка Bcl-2 и появлении морфологических признаков апоптоза у этой популяции клеток.

2.3.6. Изменение лейкоцитарной формулы крови животных в хронической фазе гельминтозов

Настоящее исследование было посвящено «установлению возможной связи между динамикой изменений в лейкоцитарной формуле периферической крови мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом, и кроликов, зараженных пассалурозом, и развитием иммуносупрессии в ходе хронизации гельминтозного процесса» [79].

В ходе эксперимента нами было изучено изменение лейкоцитарной формулы периферической крови животных в ходе развития гельминтозного процесса - сифациоза мышей на протяжении 8-и недель, трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов - на протяжении 10-и недель [79].

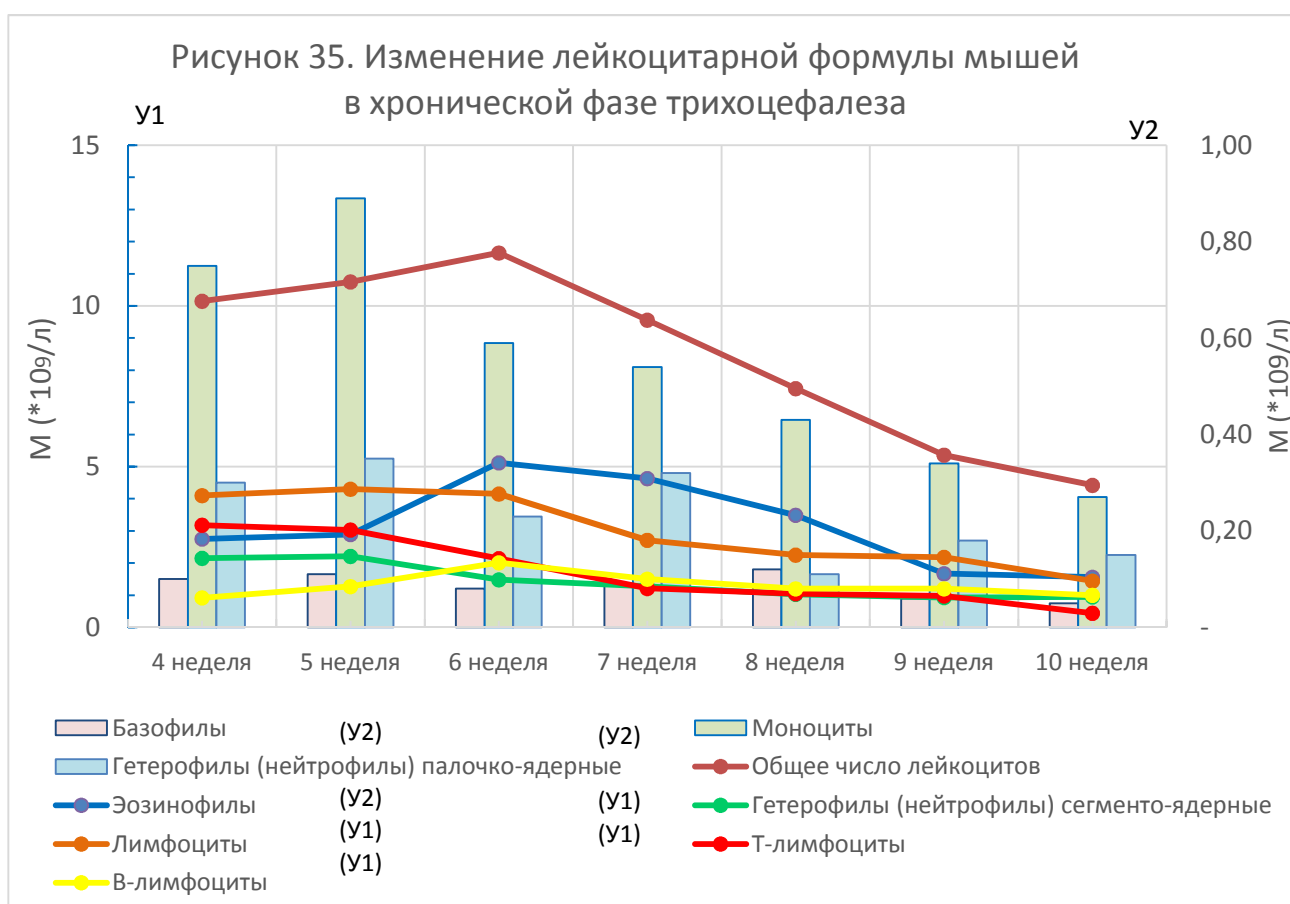
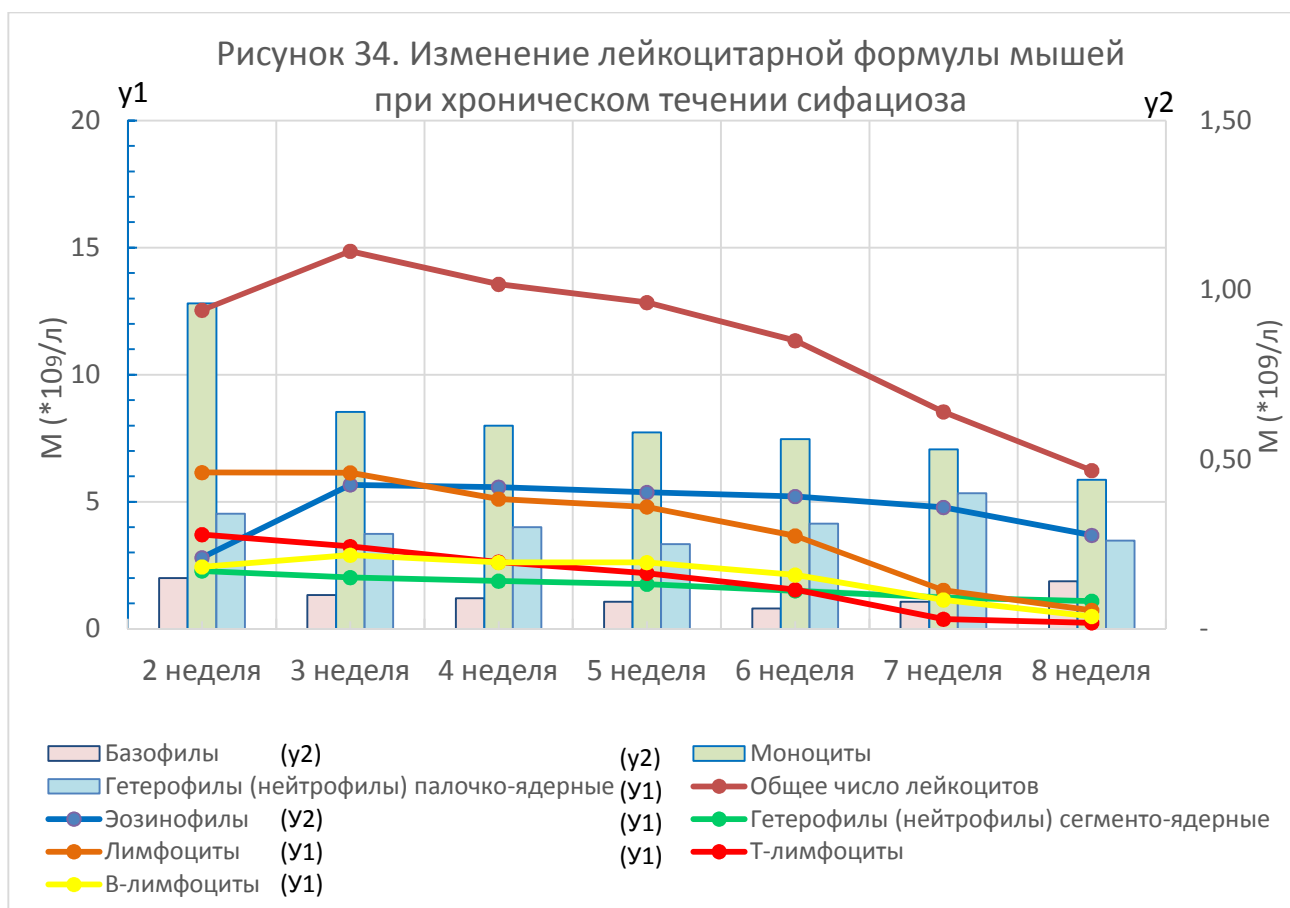
Анализ полученных данных явно свидетельствует о том, что при заражении животных геогельминтами в ходе развития инвазионного процесса произошли характерные изменения лейкоцитарной формулы периферической крови [79] по сравнению с острой фазой (рис. 34, 35, 36 и табл. 34, 35, 36, Том 2, Приложение).

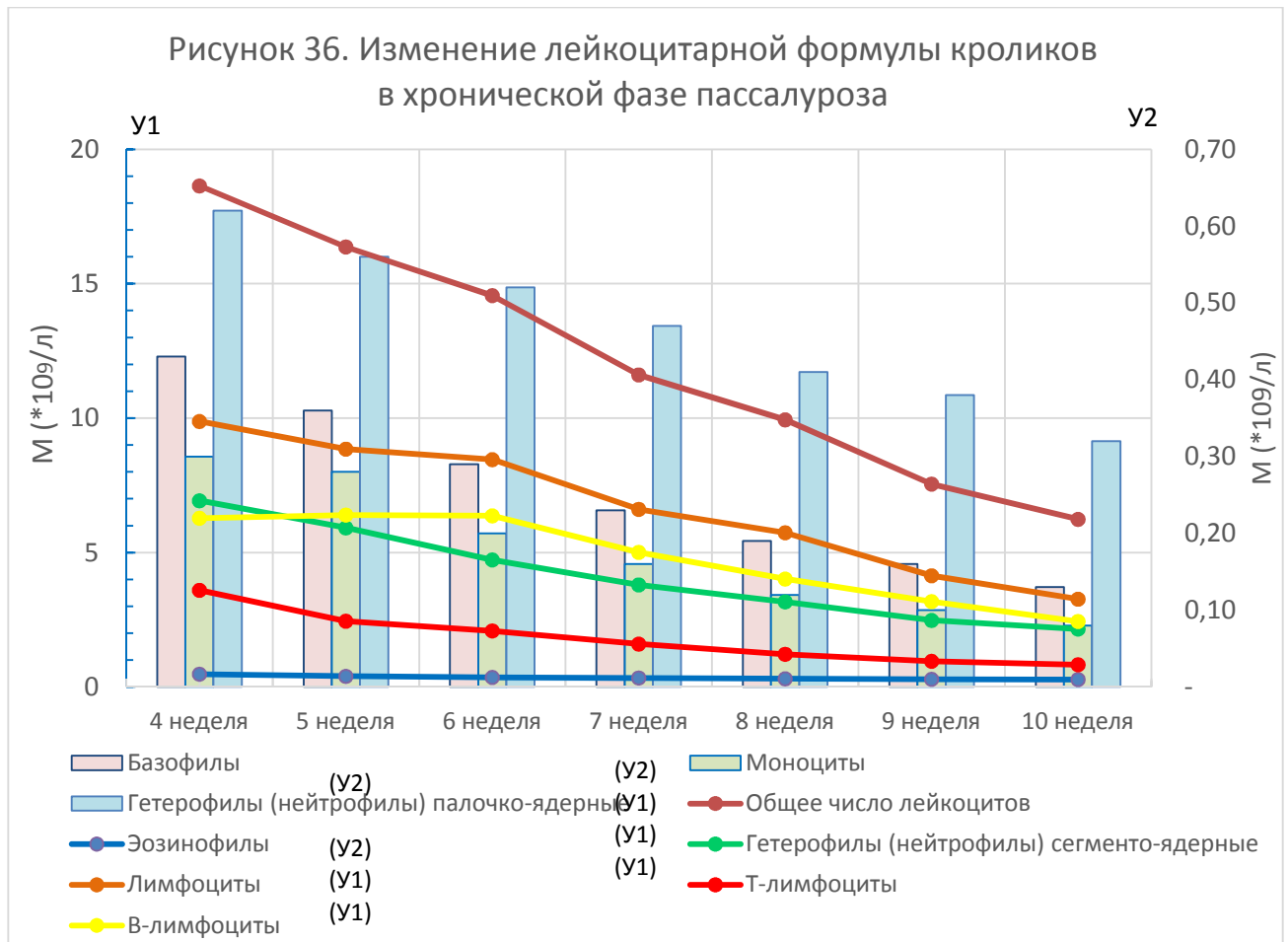
При развитии хронической фазы гельминтозов изменилось процентное соотношение в лейкоцитарной формуле: уменьшилось по сравнению с контролем число базофилов, палочко - ядерных нейтрофилов ($p < 0,05$), лимфоцитов, моноцитов ($p < 0,05$). Эозинофилы в процессе хронизации также снижались, но при этом оставались на уровне, превышающим контрольные значения. Общее количество лейкоцитов также заметно снижалось: с 12,54 до $6,23 \cdot 10^9/\text{л}$ – при сифациозе мышей (контроль- $9,51 \cdot 10^9/\text{л}$); с 10,15 до $4,42 \cdot 10^9/\text{л}$ - при трихоцефалезе мышей (контроль- $9,51 \cdot 10^9/\text{л}$); с 18,64 до $6,24 \cdot 10^9/\text{л}$ – при пассалурозе кроликов (контроль- $7,61 \cdot 10^9/\text{л}$). Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Таким образом, хроническая фаза гельминтозов характеризуется четко выраженной лейкопенией, что явно свидетельствует об иммуносупрессии.

Наиболее значительно хроническая фаза гельминтозов способствовала «снижению общего количества лейкоцитов, количества лимфоцитов, гетерофилов и моноцитов, менее заметно отразившись на процентном содержании других форм лейкоцитов и сохранив остаточное явление эозинофилии» [79].

Таким образом, нами установлено, что «в хронической стадии инвазий происходит угнетение клеточного иммунитета, выраженное в основном в форме общей лейкопении при сохранении признаков эозинофилии, свидетельствующее





о развитии иммунодепрессии. При этом развивается заметный дисбаланс иммунологических показателей, выраженный в форме количественных и функциональных изменений среди моноцитов, гетерофилов (нейтрофилов) и лимфоцитов периферической крови, а также в форме нарушения нормальных соотношений других клеточных суб - популяций, что служит основой нарушения иммунологической реактивности» [79].

Паразитогенная иммуносупрессия при хронизации гельминтозного процесса развивается, по-видимому, не только за счет индукции апоптоза лимфоцитов, но ещё и дополнительными факторами, такими как продолжающиеся выделяться продукты метаболизма гельминтов (СЭП), значительно активирующими апоптоз всех клеток. Как показал эксперимент, гибель гетерофилов и лимфоцитов путём апоптоза находится в положительной корреляции с быстрой прогрессией иммунодепрессии при хронизации гельминтозов [75].

Глава 2.4. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Применение существующих антигельминтных препаратов нередко вызывает выраженное токсическое и иммунодепрессивное действие на организм хозяина, что усугубляет патогенез гельминтозов и «влечет за собой еще большее увеличение различных побочных эффектов. При этом организм хозяина подвергается сразу множественной массивной внутренней атаке: из-за перекисных токсических продуктов жизнедеятельности паразитов, продуктов их распада, вызванных антигельминным воздействием и из-за продуктов окисления, неизбежно сопровождающих этиотропную терапию. Поэтому даже в условиях наличия высокоэффективных, конкурентоспособных и экономически доступных антигельминтных препаратов существует высокая потребность в оптимизации лечения и разработке новых комплексных схем терапии» [201, 202, 207, 210, 212, 240, 288 и др.].

Для эксперимента были выбраны наиболее используемые и эффективные при нематодозах антигельминтные препараты: альбендазол в дозе 7 мг/кг – при сифациозе мышей; левамизол (декарис) в дозе 7,5 мг/кг – при трихоцефалезе мышей; мебендазол в дозе 15 мг/кг – при пассалурозе кроликов [73]. Эти препараты использовались однократно на 7 сутки после заражения в острой стадии гельминтозов. Выбор терапевтических препаратов для монотерапии и как основы при комплексной терапии был обусловлен не только известными рекомендациями [15, 93 и др.], показывающими популярность этих препаратов в медицине и ветеринарии, но и возможностью протестировать достаточно широкий спектр антигельминтных препаратов из различных химических групп. Эффективность препарата в данном случае значения не имела, а токсичность была выражена в форме роста или снижения тех или иных молекулярных маркеров и цитологических показателей, характеризующих окислительный

стресс, цитокиновый статус, количество иммуноглобулинов, метаболизм гепатоцитов, апоптоз иммунокомпетентных клеток и общий баланс лейкоцитов.

Этиотропная монотерапия гельминтозов зачастую является малоэффективной, поскольку приводит к затягиванию периода выздоровления и переходу острой формы болезни в хроническую. Выявляемые при гельминтозах оксидативный стресс и нарушения со стороны иммунной системы вызывают необходимость включения в схему лечения антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов.

Применение антиоксидантов является одним из путей коррекции негативных изменений, происходящих в организме зараженных животных при проведении этиотропной моно - терапии гельминтозов, что позволяет не только повышать устойчивость организма, но и сокращать сроки лечения. Исследования показали, что «введение в состав антигельминтного препарата антиоксидантов стимулирует иммунитет, позволяет снизить у больных животных интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов, а также восстановить клетки печени в более короткие сроки» [330, 331 и др.].

Специалистам известен «комплексный препарат с выраженным антистрессорным действием - гамавит. Важным показанием для его применения является, в частности, антиоксидантная активность, способствующая нейтрализации вредного воздействия свободных радикалов, предупреждению оксидативного стресса и защищающая организм от поражения токсическими веществами внутреннего и внешнего происхождения» [65, 132, 203 и др.].

Предварительные эксперименты показали, что «совместное применение гамавита со средствами этиотропной терапии при паразитарных инвазиях (гельминтозы, пироплазмоз и др.) нормализует уровень активности супероксиддисмутазы, пероксидазы и каталазы, способствуя нейтрализации окислительного стресса» [65, 255, 256].

К иммуномодуляторам нового поколения относится препарат Ронколейкин, созданный на основе интерлейкина-2 человека. Этот препарат обладает широким спектром возможностей применения в ветеринарной

практике (от применения при вакцинации, до лечения тяжелых форм любых заболеваний) [105, 245, 246 и др.]. В современной ветеринарной и медицинской практике все более активно используются такие препараты, основой которых являются цитокины.

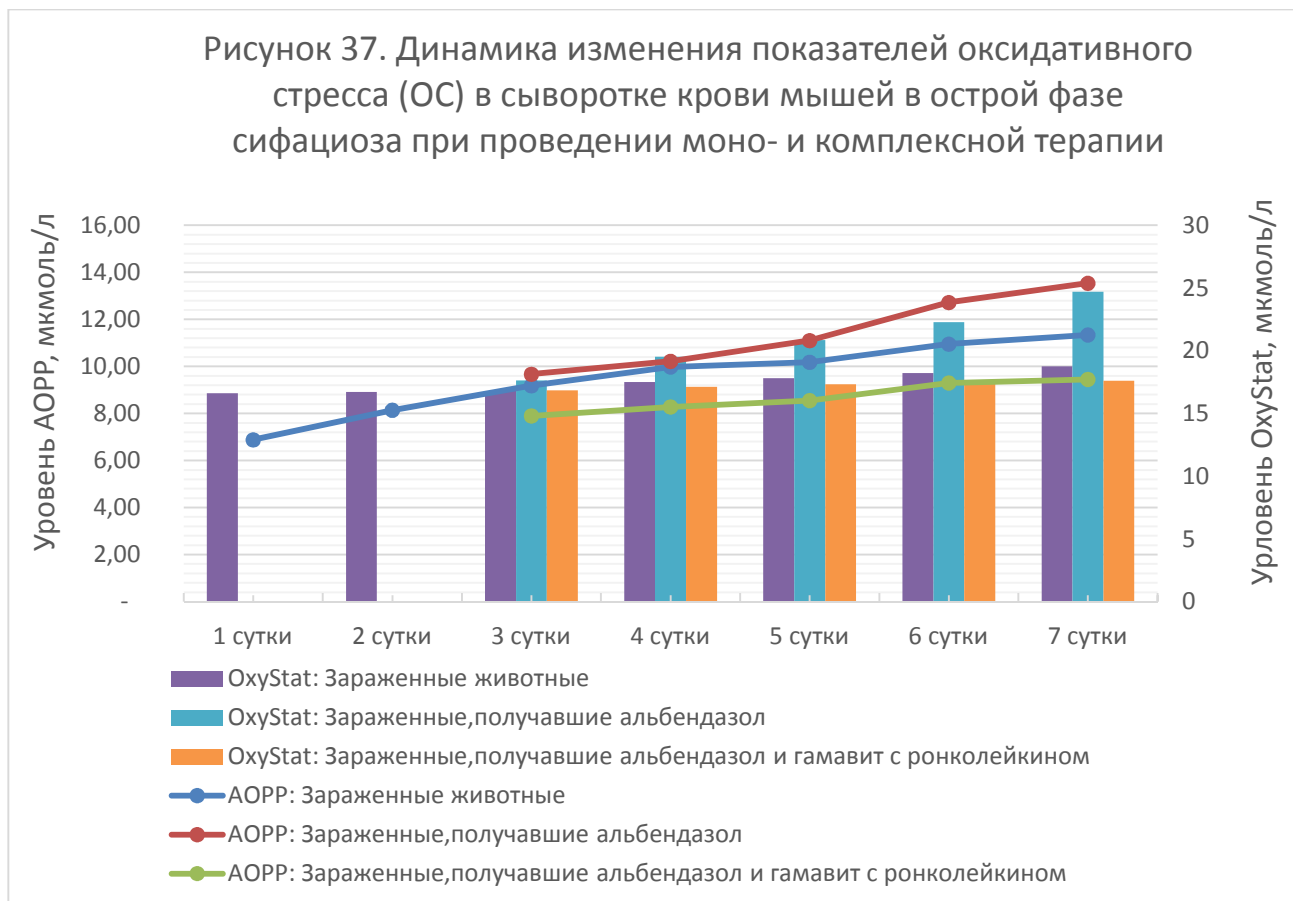
Гамавит и ронколейкин были выбраны нами для комбинированной терапии с антигельминтными препаратами.

2.4.1. Динамика изменений молекулярных маркеров окислительного стресса у животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Оценка окислительного повреждения липидов и белков при монотерапии и комплексной терапии проводилась путем измерения параметров ПОЛ и АОПР соответственно.

В ходе исследования проанализирована интенсивность процессов окислительного стресса у незараженных животных (контрольные группы), в процессе развития острой фазы сифациоза мышей от 1 до 7-и суток, трихоцефалеза мышей от 3-х до 28-и суток и пассалуроза кроликов от 3-х до 28-х суток после заражения (т.е. до достижения гельминтами половозрелой стадии) и в процессе проведения моно - терапии альбендазолом, левамизолом и мебендазолом соответственно, а также при использовании комплексного лечения этими антигельминтными препаратами в сочетании с гамавитом и ронколейкином. На рис. 37 и в таблицах 37, 38, 39 (Приложение) представлены результаты нашей работы.

Уровень продуктов глубокого окисления белков (АОПР) в группе зараженных сифациозом мышей, получавших моно-терапию альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг однократно; зараженных трихоцефалезом мышей, получавших моно-терапию левамизолом в терапевтической дозе 7,5 мг/кг однократно и в группе кроликов, зараженных пассалурозом и получавших



антигельминтную моно - терапию мебендазолом в терапевтической дозе 15 мг/кг однократно, ещё более повышался по сравнению с инвазированными животными на 7,4 % - до 765,86 мкмоль/л – при лечении сифациоза, снижался на 23,1% - до 633,26 мкмоль/л – при лечении трихоцефалеза, и повышался на 23,2%- до 1996,39 мкмоль/л – при лечении пасалуроза. Это явно свидетельствует о некоторой токсичности альбендазола и мебендазола, а также о начале процесса разрушения паразитов [20, 22, 23 и др.]. Левамизол показал себя как препарат, уменьшающий процессы перекисного окисления белков.

Измерения Охуstat показали, что к концу острого периода сифациоза мышей, трихоцефалеза мышей и пасалуроза кроликов на фоне проведения антигельминтной моно - терапии альбендазолом, левамизолом и мебендазолом соответственно процесс окисления липидов, т.е. уровень ПОЛ, также повысился на 33,3% - при лечении сифациоза, на 25,1% - при лечении трихоцефалеза, на 12,3% - при лечении пасалуроза и оказался на более высоком уровне, чем у незараженных и зараженных животных. Этот уровень достигал максимального

значения на 7-е сутки после заражения и лечения при лечении сифациоза ($24,70 \pm 0,50$ мкмоль/л), на 10-е сутки после заражения и лечения трихоцефалеза ($19,94 \pm 0,40$ мкмоль/л), на 28-е сутки после заражения и лечения пассалуроза ($213,43 \pm 0,28$ мкмоль/л). Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Данный факт может свидетельствовать об усилении активности антиоксидантной системы со стороны действия препарата и/или начавшегося процесса гибели гельминтов, что подтверждалось с помощью копроскопии.

Таким образом, проведение антигельминтной моно - терапии (например альбендазолом, мебендазолом) еще более усиливает процессы окисления белков и липидов, характерные для острой фазы инвазии, что свидетельствует и о токсичности используемых препаратов [15, 17, 20, 23 и др.], и о начале процессов разрушения гельминтов, сопровождающихся дополнительными процессами образования АФК и продуктов окисления.

Комплексная терапия, включающая использование антигельминтного препарата одновременно с антиоксидантом гамавитом в дозе $0,3$ см³/кг (внутримышечно) и иммуномодулятором ронколейкином в дозе $0,05$ мг/кг (5000 МЕ/кг) показала, что антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты от такого лечения проявляются уже в первые сутки после начала лечения и выражаются в заметном сдерживании роста показателей АОРР и ПОЛ. И эта тенденция сохраняется на протяжении всего процесса развития инвазии и проведения терапии.

Таким образом, только сочетанная терапия антигельминтных препаратов с гамавитом и ронколейкином принимает участие в нейтрализации негативного воздействия окислительного стресса. Известно, что значительная роль в защитном эффекте от активных форм кислорода (АФК) «принадлежит витаминам и аминокислотам, входящим в состав гамавита. Ранее уже была показана их способность снижать уровень окислительных повреждений при различных патологических состояниях человека за счет торможения процессов окисления и снижения уровня эндогенной интоксикации» [83, 84, 399 и др.].

Только комплексная терапия гельминтозов позволяет стимулировать энергетический обмен клетки и оказывать необходимое детоксикационное и иммуномодулирующее действие. По-видимому, эти «эффекты связаны с взаимно усиливающим действием L-глутаминовой кислоты, глицина, аргинина, лизина, нуклеината натрия и других компонентов гамавита с Ил-2, входящим в состав ронколейкина, которые и делают применение комплексной антигельминтной терапии при патологиях паразитарного генеза весьма актуальной и целесообразной» [76].

2.4.2. Изменение цитокинового статуса лабораторных животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Как показали предыдущие исследования (п. 2.3.2.), «определение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их соотношения позволяет проводить объективный и информативный динамический контроль не только за развитием инвазионного процесса, но и за эффективностью проводимой антигельминтной моно- или комплексной терапии» [64, 76, 78, 81 и др.].

В группах животных, получающих моно - терапию альбендазолом (мыши, зараженные сифациозом), левамизолом (мыши, зараженные трихоцефалезом) и мебендазолом (кролики, зараженные пассалурозом), цитокиновый профиль характеризовался некоторыми общими закономерностями: плавным увеличением концентраций провоспалительных цитокинов и снижением концентраций группы противовоспалительных цитокинов по сравнению с зараженными животными (рис. 38, 39 и табл. 40, 41, 42, Приложение). То есть, изменения баланса цитокинов, произошедшие в острой фазе гельминтозов, сохраняли свою тенденцию и усиливались и при проведении монотерапии.

Уровень провоспалительных и регуляторных цитокинов в группе зараженных сифациозом мышей, получавших терапию альбендазолом в

терапевтической дозе 7 мг/кг однократно; зараженных трихоцефалезом мышей, получавших терапию левамизолом в терапевтической дозе 7,5 мг/кг однократно и в группе кроликов, зараженных пассалурозом и получавших антигельминтную терапию мебендазолом в терапевтической дозе 15 мг/кг однократно, ещё более повышался по сравнению с инвазированными животными. Это явно свидетельствует о некоторой токсичности препаратов, а также о начале процесса разрушения паразитов [20, 22, 23, 30 и др.].

Концентрация провоспалительного цитокина IL-1 имела выраженную тенденцию к повышению от 9,67 до 13,54 пкг/мл - при терапии сифациоза мышей с 3-х по 7-е сутки развития инвазии; от 10,94 до 13,56 пкг/мл - при терапии трихоцефалеза мышей с 10-х до 28-х суток развития инвазии; от 4,13 до 4,57 пкг/мл – при терапии пассалуроза кроликов с 10-х до 14-х суток развития инвазии.

Концентрация провоспалительного и регуляторного цитокина IL-2 заметно повышалась на всем протяжении эксперимента при монотерапии сифациоза и трихоцефалеза мышей и снижалась при монотерапии пассалуроза кроликов. Её значение повышалось почти в 2,5 раза при лечении сифациоза (с 31,25 до 80,60 пкг/мл), при лечении трихоцефалеза - с 27,47 до 31,38 пкг/мл, и снижалось почти в 2 раза – при лечении пассалуроза (с 21,42 до 10,55 пкг/мл). Так как IL-2 определяет жизнедеятельность иммуно - компетентных клеток, является ростовым фактором для Т-, В-лимфоцитов, НК- клеток и фагоцитов, [166, 259], то снижение или повышение его активности при монотерапии можно рассматривать как следствие различного влияния антигельминтных препаратов.

Содержание других провоспалительных цитокинов IL-5 и TNF- α также продолжало тенденцию к плавному увеличению при монотерапии сифациоза и трихоцефалеза мышей, и при лечении пассалуроза кроликов. Уровень IL-5 повышался при лечении сифациоза с 17,78 до 25,20 пкг/мл и при лечении трихоцефалеза с 14,23 до 17,83 пкг/мл, и незначительно уменьшался - при лечении пассалуроза с 6,40 до 5,12 пкг/мл. Уровень TNF- α при монотерапии сифациоза альбендазолом сначала повышался до 8,34 пкг/мл, а затем снижался

Рисунок 38. Динамика содержания некоторых провоспалительных цитокинов в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

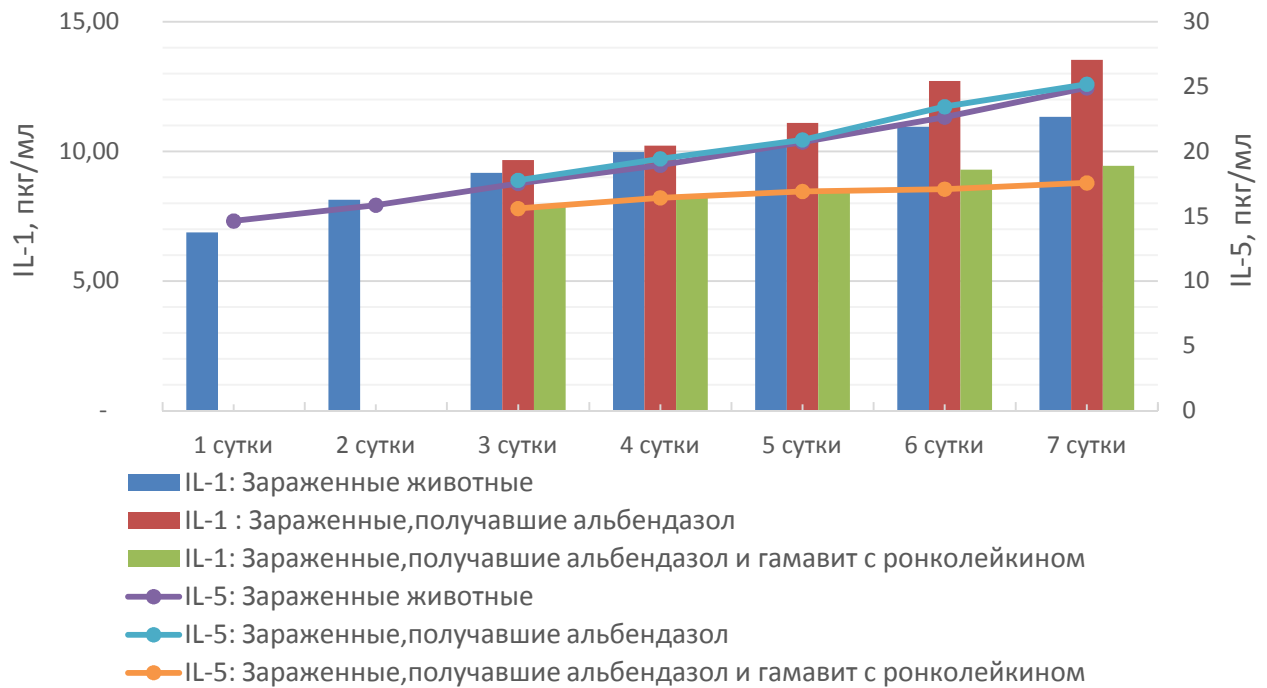
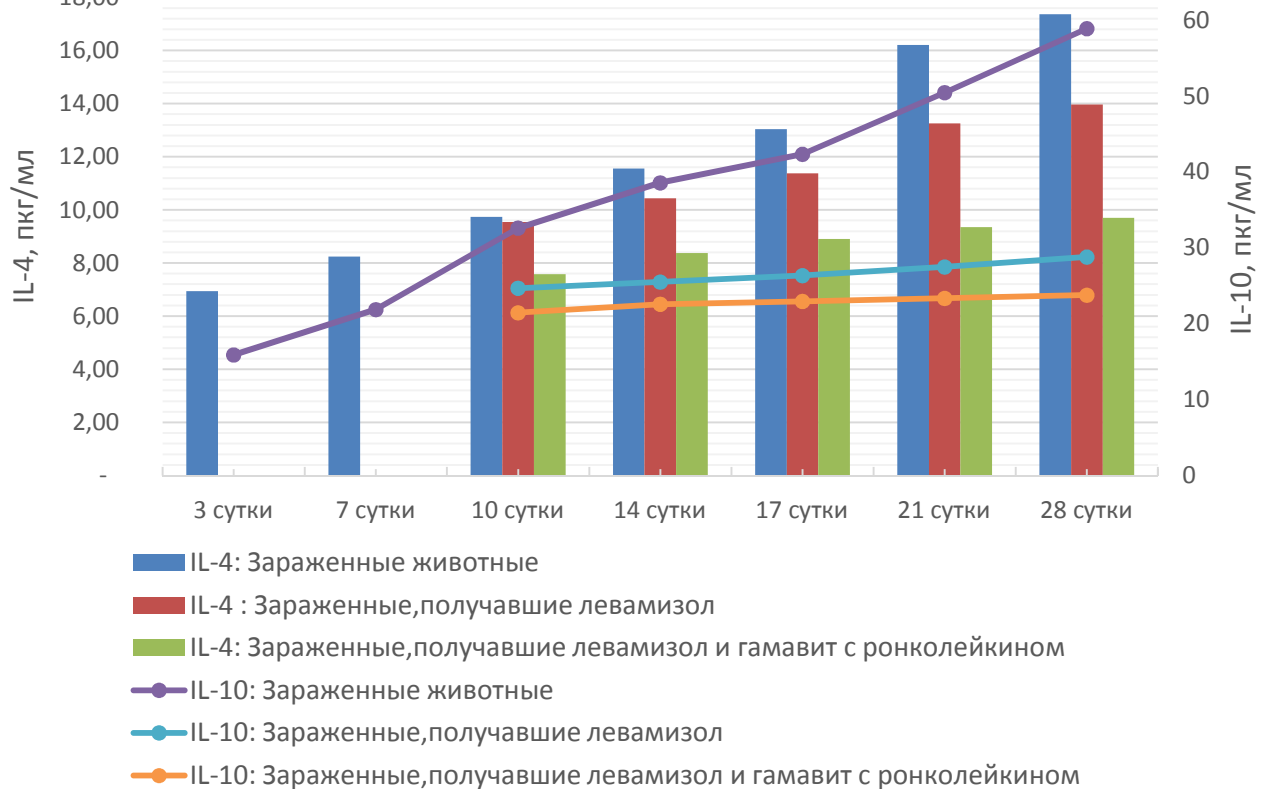


Рисунок 39. Динамика содержания некоторых противовоспалительных цитокинов в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии



до 6,44 пкг/мл; при монотерапии трихоцефалеза левамизолом - плавно повышался с 8,29 до 10,56 пкг/мл и при монотерапии пассалуроза мебендазолом – плавно повышался с 5,81 до 6,97 пкг/мл. Это свидетельствует об увеличении воспалительных явлений при проведении терапии сифациоза и трихоцефалеза мышей альбендазолом и левамизолом соответственно, и при лечении пассалуроза кроликов мебендазолом.

Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10, являясь антагонистами провоспалительных и угнетая выработку последних [3, 86 и др.], закономерно меняют динамику значений своих концентраций в зависимости от гельминтоза и выбранного антигельминтного препарата. Так, при лечении сифациоза мышей альбендазолом и при лечении трихоцефалеза мышей левамизолом происходило увеличение концентраций IL-4 с 8,80 до 10,64 пкг/мл – при лечении сифациоза, с 9,54 до 13,97 пкг/мл – при лечении трихоцефалеза и увеличение уровня IL-10 с 20,34 до 50,23 пкг/мл – при лечении сифациоза, с 24,69 до 28,80 пкг/мл – при лечении трихоцефалеза, в то время как при лечении пассалуроза кроликов мебендазолом наблюдалось снижение их уровней (IL-4 – с 2,45 до 1,68 пкг/мл, IL-10 – с 14,68 до 7,77 пкг/мл). Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Динамический контроль ПВК1 и ПВК2 при проведении моно - терапии сифациоза мышей альбендазолом показал увеличение ПВК1 с 1,10 до 1,27 у.е. и снижение ПВК2 с 2,39 до 2,00 у.е.; при монотерапии левамизолом, обладающим иммуномодулирующими свойствами, ПВК1 показал более плавное снижение интенсивности - с 1,15 до 0,97 у.е., а ПВК2 – увеличение с 1,55 до 1,93 у.е.; при монотерапии мебендазолом – ПВК1 уменьшался с 2,49 до 2,23 у.е., а ПВК2-увеличивался с 2,14 до 2,74 у.е.

Левамизол считается одним из лучших антигельминтных препаратов [15, 17, 256], который помимо этиотропного эффекта еще проявляет свойства стимулятора клеточной системы иммунитета. Сочетание иммуностимулирующей и антигельминтной активности делают этот препарат весьма перспективным для применения. Более подробные исследования

продемонстрировали, что левамизол может выполнять не только функции иммуностимулятора, способного усилить слабую реакцию клеточного иммунитета, но и иммуномодулятора, несколько ослабляя чрезмерный иммунный ответ [256].

Комплексная терапия, включающая использование антигельминтного препарата одновременно с антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг (внутримышечно) и иммуномодулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) показала, что антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты от такого лечения проявляются уже в первые сутки после начала лечения и выражаются в заметном сдерживании роста уровня провоспалительных цитокинов и в сдерживании падения концентраций противовоспалительных цитокинов, приближая эти значения к контролю. Такая тенденция сохраняется на протяжении всего процесса развития острой фазы инвазии и проведения комплексной терапии.

Интересно отметить, что использование комплексной терапии, включающей любой антигельминтный препарат и гамавит с ронколейкином, содержащим в своем составе рекомбинантный человеческий цитокин IL-2, при всех инвазиях нормализовало соотношение ПБК1 (IL-1/ IL-4) и ПБК2 ((IL-1+IL-2+TNF- α)/IL-10), тем самым удерживая баланс между про- и противовоспалительными реакциями на постоянном уровне. Это происходит, по-видимому, из-за дополнительной активации иммунного ответа интерлейкином-2, который оказывает множественное действие на различные компоненты и звенья иммунной системы. [86, 245, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 317 и др.].

Таким образом, только сочетанная терапия с гамавитом и ронколейкином проявляет себя как нейтрализатор негативного воздействия инвазии и токсичности антигельминтных препаратов. Ранее уже была показана их «способность снижать уровень повреждений при различных патологических состояниях человека за счет торможения процессов окисления и снижения уровня эндогенной интоксикации» [83, 84, 399 и др.]. Поэтому, применение

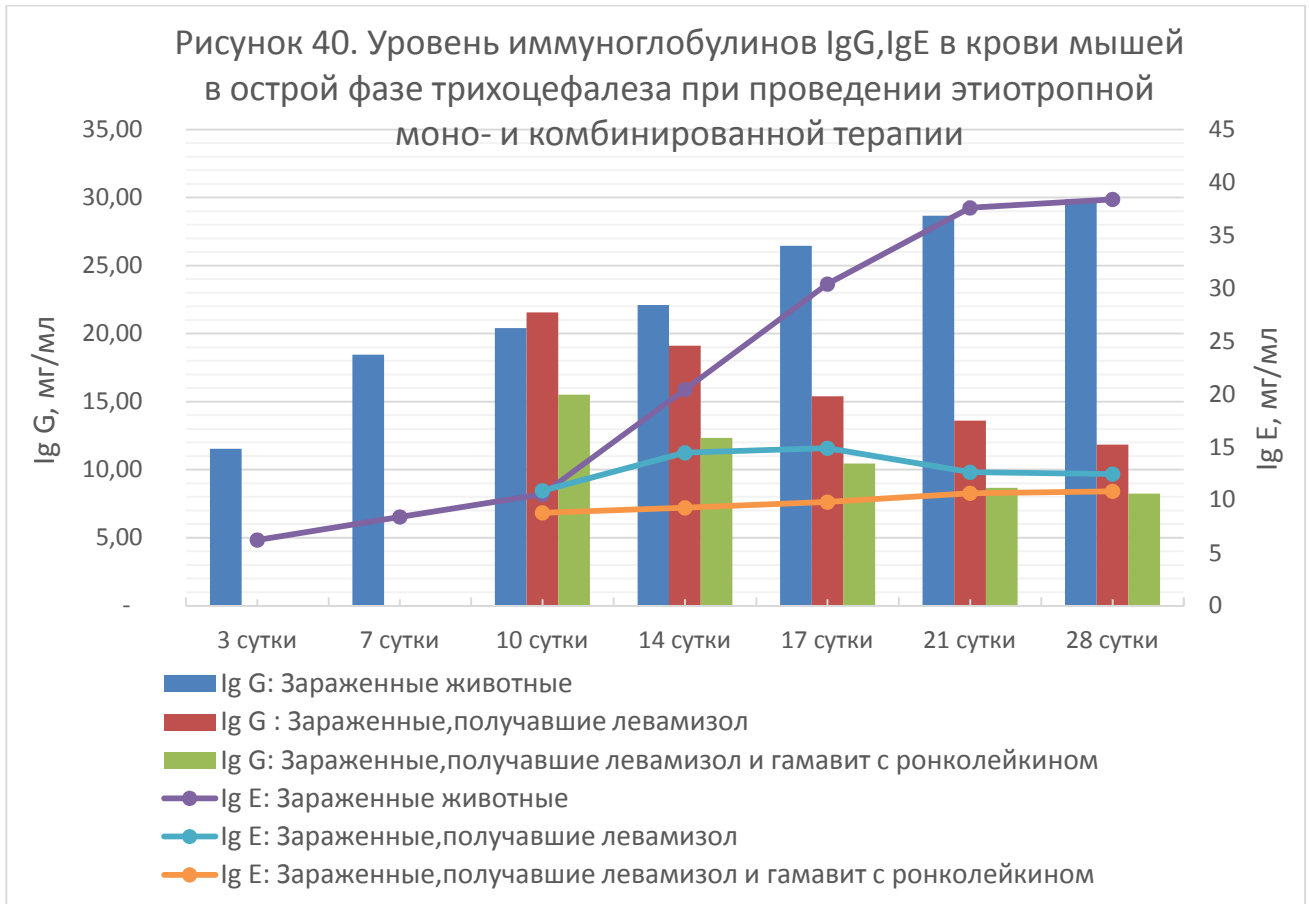
комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антидотной и иммуномодулирующей при патологиях паразитарного генеза является весьма целесообразным.

2.4.3. Изменение уровня иммуноглобулинов в крови животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Изменение общего уровня иммуноглобулинов и их качественного состава является важной характеристикой иммунного ответа хозяина при гельминтозах. Как было сказано в п. 2.2.3 и 2.3.3., в иммунной защите при гельминтозах наиболее важная роль принадлежит IgG, IgM, IgE, IgA, качественное и количественное содержание которых определяется видом и стадией развития гельминтов.

Как показали исследования (п. 2.2.3.), в остром периоде инвазии в сыворотке крови сначала повышаются IgM, которые после пикового значения начинают постепенно снижаться и вытесняться классом IgG и IgE, а затем – IgA. Подъем концентраций IgG, IgE и IgA достигает максимума только к концу острой фазы.

Наши исследования (рис. 40 и табл. 43, 44, 45, Приложение) показали, что при проведении монотерапии альбендазолом в дозе 7 мг/кг – при сифациозе мышей, левамизолом (декарисом) в дозе 7,5 мг/кг – при трихоцефалезе мышей и мебендазолом в дозе 15 мг/кг – при пассалурозе кроликов на протяжении острой стадии уровень IgG, IgE и IgA продолжал планомерно возрастать на фоне дальнейшего снижения уровня IgM без каких-либо пиков. Так, уровень IgG увеличивался с 13,45 до 25,63 мг/мл - при лечении сифациоза мышей; уменьшался с 21,55 до 11,85 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; увеличивался с 24,52 до 25,45 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов. Уровень IgE увеличивался с 26,10 до 39,45 мг/мл - при лечении сифациоза



мышей; с 10,88 до 12,45 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; с 34,28 до 40,11 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов. Уровень IgA увеличивался с 1,43 до 3,85 мг/мл - при лечении сифациоза мышей; уменьшался с 2,34 до 1,20 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; увеличивался с 2,32 до 5,33 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов. Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Т.е. выбранные антигельминтные препараты, кроме левамизола, в той или иной степени способствуют еще большей активации иммунопатологических процессов, сопровождающих острую фазу гельминтозов.

Комплексная терапия, включающая использование антигельминтного препарата одновременно с антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг (внутримышечно) и иммуномодулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) показала, что иммуномодулирующий эффект от такого лечения проявляется уже в первые сутки после начала лечения и выражается в заметном

сдерживании роста уровня иммуноглобулинов, постепенно приближая эти значения к контролю. Такая тенденция сохраняется на протяжении всего процесса развития острой фазы инвазии и проведения комплексной терапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой роли иммуноглобулинов всех четырех классов в развитии противопаразитарного иммунитета и их практическая реализация открывает перспективы существенного повышения эффективности и безопасности терапии с гельминтозами.

2.4.4. Изменение биохимических показателей крови животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Данные, представленные в п. 2.2.4 диссертации, свидетельствуют о глубоких нарушениях биохимических показателей и ферментативной активности в острой фазе сифациоза и трихоцефалеза мышей и в острой фазе пассалуроза кроликов. Они выражаются в виде заметного повышения уровня АСАТ, АЛАТ, ЩФ, γ -ГТФ.

Дегельминтизация альбендазолом при сифациозе мышей, левамизолом - при трихоцефалёзе мышей и мебендазолом – при пассалурозе кроликов еще больше усилила процесс выхода ферментов из тканей в плазму крови, что свидетельствует о еще большей интоксикации организма, вызванной, по-видимому, и действием препаратов, и начавшимся процессом разрушения тела гельминтов. Так, уровень АЛАТ увеличивался с 31,18 до 35,10 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; с 39,36 до 43,68 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; с 39,45 до 42,74 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов.

Уровень АсАТ увеличивался с 39,90 до 43,50 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; с 50,67 до 51,30 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; с 40,21 до 42,90 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов.

Уровень ЩФ увеличивался с 34,60 до 38,10 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; с 41,55 до 42,20 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; с 30,14 до 36,15 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов.

Уровень γ -ГТФ увеличивался с 12,89 до 15,20 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; с 16,84 до 20,67 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; с 20,22 до 26,80 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Для восстановления биохимического статуса и обеспечения его баланса в организме зараженных животных, как показал эксперимент, целесообразно проводить антигельминтную терапию на фоне детоксикации и иммуностимуляции (табл. 1 и табл. 46, 47, 48, Приложение).

Табл.1.

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и
комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	28,63± 0,24	29,13± 0,35	30,36 ± 0,19*,**	31,23 ± 0,44*,**	31,53 ± 0,36*,**	32,03 ± 0,14*,**	32,13 ± 0,34*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	31,18 ± 0,17*	32,20 ± 0,32*,**	33,44 ± 0,34*,**	34,60 ± 0,19*,**	35,10 ± 0,26*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	29,18 ± 0,27*	29,44 ± 0,31*,**	29,75 ± 0,35*,**	30,22 ± 0,17*,**	30,42 ± 0,24*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	28,78± 0,20	28,90 ± 0,24*	29,10 ± 0,21*,**	29,45 ± 0,31*,**	29,70 ± 0,19*,**	30,10 ± 0,26*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	28,66± 0,20	28,72 ± 0,24*	28,68 ± 0,21	28,60 ± 0,31	28,55 ± 0,19	28,60 ± 0,26
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12

Зараженные животные	37,89 ± 0,21	38,09 ± 0,34*	39,87 ± 0,28*,**	40,19 ± 0,75*,**	40,65 ± 0,43*,**	41,84 ± 0,22*,**	41,24 ± 0,48*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	39,90 ± 0,26*	40,56 ± 0,66*,**	41,46 ± 0,41*,**	42,64 ± 0,28*,**	43,50 ± 0,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	38,93 ± 0,21*	38,56 ± 0,54*	38,16 ± 0,44*,**	37,98 ± 0,26*,**	37,76 ± 0,39*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	38,02 ± 0,30*	38,33 ± 0,21*	38,90 ± 0,54*	39,14 ± 0,44*,**	39,55 ± 0,26*,**	39,90 ± 0,39*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	37,96 ± 0,30	37,79 ± 0,21	37,60 ± 0,54	37,51 ± 0,44**	37,45 ± 0,26**	37,59 ± 0,39**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34± 0,24	31,45± 0,28	31,38± 0,21	31,50± 0,19	31,41± 0,20	31,32± 0,22	31,44± 0,18
Зараженные животные	31,40 ± 0,18	31,84 ± 0,24	33,44 ± 0,28*,**	34,89 ± 0,52*,**	35,23 ± 0,33*,**	35,77 ± 0,29*,**	36,14 ± 0,16*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	34,60 ± 0,22*	35,77 ± 0,32*,**	36,38 ± 0,30*,**	37,90 ± 0,27*,**	38,10 ± 0,19*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	32,42 ± 0,20*	33,16 ± 0,24*,**	33,36 ± 0,31*,**	33,88 ± 0,25*,**	34,02 ± 0,17*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	31,78 ± 0,16*	32,06 ± 0,22*,**	32,76 ± 0,26*,**	33,17 ± 0,29*,**	33,59 ± 0,35*,**	33,77 ± 0,20*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	31,63 ± 0,13*	31,80 ± 0,19*	31,70 ± 0,24*	31,55 ± 0,33	31,59 ± 0,26	31,70 ± 0,18*
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04± 0,23	11,18± 0,20	11,31± 0,18	11,24± 0,21	11,22± 0,23	11,14± 0,26	11,18± 0,20
Зараженные животные	11,14 ± 0,41	11,86 ± 0,53*	12,14 ± 0,43*,**	12,88 ± 0,47*,**	13,56 ± 0,22*,**	13,85 ± 0,45*,**	14,27 ± 0,36*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	12,89 ± 0,38*	13,46 ± 0,41*,**	13,90 ± 0,26*,**	14,25 ± 0,32*,**	15,20 ± 0,30*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	11,95 ± 0,36*	11,77 ± 0,40*,**	11,55 ± 0,34**	11,30 ± 0,30**	11,27 ± 0,32**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	11,44 ± 0,29	11,95 ± 0,31*,**	12,34 ± 0,34*,**	12,80 ± 0,32**	13,37 ± 0,26**	13,76 ± 0,24**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	11,30 ± 0,27	11,45 ± 0,30*	11,50 ± 0,35*	11,84 ± 0,23*,**	11,97 ± 0,28*,**	12,06 ± 0,22*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Так, комплексная терапия, включающая использование антигельминтного препарата одновременно с антиоксидантом гамавитом в дозе 0,3 см³/кг (внутримышечно) и иммуномодулятором ронколейкином в дозе 0,05 мг/кг (5000 МЕ/кг) показала, что восстановление биохимических показателей при таком лечении проявляется уже в первые сутки после начала лечения и выражается в заметном сдерживании роста уровня АСАТ, АЛАТ, ЩФ и в снижении уровня γ -ГТФ, постепенно приближая эти значения к контролю. Такая тенденция сохраняется на протяжении всего процесса развития острой фазы инвазии и проведения комплексной терапии.

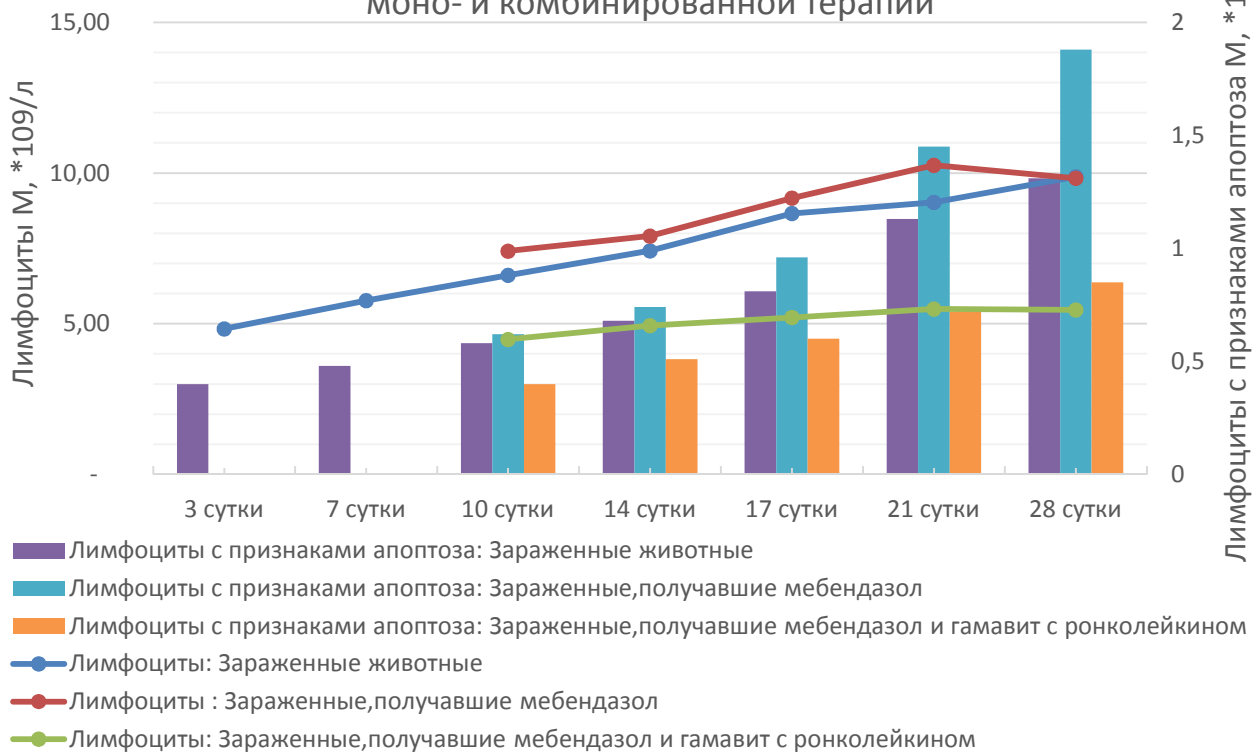
2.4.5. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза лимфоцитов крови животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

В ходе эксперимента нами было установлено характерное изменение молекулярных показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови мышей в процессе развития острой фазы гельминтозов на фоне проведения терапии. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в процессе развития острой фазы гельминтозного процесса и проведения монотерапии альбендазолом при сифациозе мышей и мебендазолом – при пассалурозе кроликов происходит дальнейшее увеличение уровня про-апоптотического белка Caspase-3 (рис. 41, 42 и табл. 49, 50, 51, Приложение). Так, уровень белка Caspase-3 увеличился с 3,64 до 4,70 мкг/мл – при лечении сифациоза мышей, с 4,97 до 5,11 мкг/мл – при лечении пассалуроза кроликов. Уровень белка Bcl-2 увеличился с 7,62 до 8,68 мкг/мл – при лечении сифациоза мышей и уменьшился с 8,75 до 6,63 мкг/мл – при лечении пассалуроза кроликов. Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Рисунок 41. Изменение молекулярных показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии (Caspase-3, Bcl-2)



Рисунок 42. Изменение цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии



В то же время, проведение терапии левамизолом при трихоцефалезе мышей показало менее интенсивный рост показателя Caspase-3 по сравнению с зараженными животными: от $3,80 \pm 0,08$ мкг/мл на 1-е сутки от начала терапии до $5,53 \pm 0,12$ мкг/мл на 28-е сутки проведения эксперимента и менее резкое снижение показателя Bcl-2 с $8,29 \pm 0,07$ нг/мл на 1-е сутки от начала терапии до $7,42 \pm 0,08$ нг/мл на 28-е сутки проведения эксперимента. Это, по-видимому, обусловлено «сдерживающим» эффектом левамизола как иммуномодулятора на апоптоз лимфоцитов.

Проведение комплексной терапии, сочетающей левамизол и гамавит с ронколейкином, показало плавное снижение активности белка Caspase-3 почти до контрольных значений ($2,62 \pm 0,11$ мкг/мл) от начала применения до 28-х суток эксперимента и удержание показателя Bcl-2 на уровне контрольных значений. Свойства гамавита и ронколейкина обусловлены входящими в их состав компонентами, что и усилило иммуномодулирующие свойства левамизола и дополнительно способствовало нормализации процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Использование гамавита и ронколейкина вместе с альбендазолом при сифациозе мышей и вместе с мебендазолом – при пассалурозе кроликов также показало сдерживание роста уровня Caspase-3 и падения уровня Bcl-2, характерных для острой фазы гельминтозов.

Изучение динамического равновесия между количественным составом иммунокомпетентных клеток также крайне важно для понимания механизмов развития иммунопатологии на протяжении формирования инвазионного процесса и в ходе проведения этиотропной моно - терапии или комплексного лечения.

Эксперимент показал, что проведение монотерапии альбендазолом при сифациозе мышей, левамизолом – при трихоцефалезе мышей и мебендазолом - при пассалурозе кроликов существенно повышало общий уровень лимфоцитов и уровень лимфоцитов с признаками апоптоза по сравнению с таковым при развитии острой фазы гельминтоза. Общее количество лимфоцитов

увеличивалось с 9,90 до 13,11(*10⁹/л) – при лечении сифациоза мышей; с 7,07 до 7,99(*10⁹/л) – при лечении трихоцефалеза мышей; с 7,41 до 9,83(*10⁹/л) – при лечении пассалуроза кроликов. Количество лимфоцитов с признаками апоптоза увеличивалось в ходе эксперимента – с 3,60 до 6,71(*10⁹/л) – при лечении сифациоза мышей; с 2,92 до 4,22(*10⁹/л) – при лечении трихоцефалеза мышей и с 0,62 до 1,88(*10⁹/л) – при лечении пассалуроза кроликов. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Это свидетельствует о том, что в острой фазе гельминтозов при проведении монотерапии процессы лимфоцитоза продолжают сохраняться и протекают более интенсивно, чем нарастают события развивающегося апоптоза лимфоцитов.

Применение комплексной терапии с использованием, помимо антигельминтного препарата, гамавита и ронколейкина показало заметное «сдерживание» процессов роста общего числа лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов и лимфоцитов, вовлекаемых в процессы апоптоза.

2.4.6. Изменение лейкоцитарной формулы крови животных в патогенезе острой фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Как показал эксперимент (п. 2.2.6), гельминтозы в острой стадии характеризовались выраженным лейкоцитозом, сопровождающимся заметной эозинофилией и лимфоцитозом, менее выраженным увеличением моноцитов, базофилов и гетерофилов (нейтрофилов). При этом увеличение количества гетерофилов происходило более интенсивно за счет популяции палочко-ядерных форм, а лимфоцитов - за счет В-популяции. Количество Т-лимфоцитов устойчиво сохранялось около контрольных значений или незначительно уменьшалось.

Таким образом, результаты исследований показали наличие характерных признаков иммунопатологии в форме гиперчувствительности немедленного типа

в ходе развития острой фазы гельминтозного процесса, которые подтверждались закономерной динамикой изменений в лейкоцитарной формуле.

При проведении монотерапии в острой фазе гельминтозов нами установлено, что применение альбендазола при сифациозе мышей, левамизола при трихоцефалезе мышей и мебендазола при пассалурозе кроликов вызывало дополнительную активацию клеточного иммунитета и усиление признаков гиперчувствительности и воспаления, выраженных в усилении общего лейкоцитоза, эозинофилии, лимфоцитоза (в основном - за счет В-лимфоцитов) и повышения количества моноцитов. Результаты исследований представлены в табл.2 и табл.52, 53, 54 (Приложение).

Усиление дисбаланса иммунологических показателей, выраженного в форме количественных и функциональных изменений среди фагоцитирующих клеток (моноцитов, гетерофилов), отвечающих за неспецифический иммунитет, и лимфоцитов периферической крови, отвечающих за специфический иммунитет, усиление нарушений соотношений всех клеточных субпопуляций при проведении монотерапии является, по-видимому, явным признаком «токсического влияния используемых антигельминтных препаратов и основой нарушения иммунологической реактивности» [75]. Только применение левамизола при терапии трихоцефалеза мышей показало ослабление этих процессов по сравнению с таковыми при развитии острой фазы гельминтоза.

Так, лечение сифациоза мышей альбендазолом увеличивало общее число лейкоцитов с 15,40 до 21,55(*10⁹/л), число базофилов – с 0,23 до 0,34(*10⁹/л), число эозинофилов – с 0,39 до 0,65(*10⁹/л), число моноцитов – с 0,38 до 0,93(*10⁹/л), количество гетерофилов (нейтрофилов) – с 4,50 до 6,52(*10⁹/л), количество лимфоцитов – с 9,90 до 13,11(*10⁹/л), из которых уровень Т-лимфоцитов увеличивался менее интенсивно с 4,12 до 4,28(*10⁹/л), а уровень В-лимфоцитов увеличивался более значительно с 5,78 до 8,83(*10⁹/л).

Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Общее число лейкоцитов $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л)							
Контрольная группа (интактные)	9,51± 0,34	9,70± 0,31	9,58± 0,29	9,63± 0,24	9,54± 0,20	9,61± 0,14	9,56± 0,27
Зараженные животные	10,58± 0,44*	12,91± 0,36*,**	14,23± 0,30*,**	17,44± 0,28*,**	19,59± 0,46*,**	20,63± 0,30*,**	20,75± 0,35*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	15,40± 0,32*	17,63± 0,27*,**	19,77± 0,26*,**	21,26± 0,34*,**	21,55± 0,28*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	13,29± 0,25*	13,36± 0,21*,**	14,29± 0,32*,**	15,60± 0,37*,**	16,22± 0,30*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	11,54± 0,27*	11,88± 0,23*,**	12,21± 0,20*,**	12,49± 0,31*,**	13,10± 0,35*,**	13,43± 0,19*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	10,66± 0,24*	10,87± 0,26*	11,01± 0,23*,**	11,33± 0,30*,**	11,41± 0,33*,**	11,60± 0,17*,**
Базофилы $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,14± 0,01	0,15± 0,02	0,14± 0,02	0,16± 0,01	0,15± 0,03	0,15± 0,01	0,14± 0,02
	1,5 %	1,5 %	1,5%	1,6 %	1,6%	1,5 %	1,5 %
Зараженные животные	0,16± 0,02	0,20± 0,02*	0,22± 0,03*	0,25± 0,01*,**	0,29± 0,02*,**	0,33± 0,01*,**	0,33± 0,04*,**
	1,5%	1,5%	1,5%	1,4%	1,5%	1,6%	1,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,23± 0,02*	0,25± 0,01*,**	0,28± 0,03*,**	0,33± 0,02*,**	0,34± 0,03*,**
	-	-	1,5 %	1,4 %	1,4 %	1,5 %	1,6 %
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,19± 0,03*	0,20± 0,01*,**	0,20± 0,02*,**	0,19± 0,01*,**	0,18± 0,03*,**
	-	-	1,4 %	1,5 %	1,4 %	1,2 %	1,1%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,14± 0,01*	0,13± 0,02*	0,13± 0,01*	0,12± 0,03*,**	0,14± 0,02*,**	0,15± 0,01*,**
	-	1,2 %	1,1 %	1,1 %	1,0%	1,0 %	1,0 %
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,14± 0,01	0,15± 0,02	0,15± 0,01	0,16± 0,03	0,15± 0,02	0,16± 0,01
	-	1,3 %	1,4 %	1,4 %	1,4 %	1,1 %	1,4 %
Эозинофилы $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,23± 0,03	0,22± 0,02	0,24± 0,01	0,23± 0,03	0,22± 0,02	0,23± 0,03	0,24± 0,01
	2,4%	2,3%	2,5%	2,4%	2,3%	2,4%	2,5%

Зараженные животные	0,25± 0,03	0,32± 0,02*	0,38± 0,01*,**	0,52± 0,03*,**	0,58± 0,02*,**	0,62± 0,03*,**	0,64± 0,02*,**
	2,4%	2,5%	2,7%	2,9%	3,0%	3,0%	3,1%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,39± 0,03*	0,53± 0,02*,**	0,59± 0,02*,**	0,63± 0,01*,**	0,65± 0,02*,**
	-	-	2,5%	3,0%	2,9%	2,9%	3,0%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,30± 0,02*	0,39± 0,01*,**	0,45± 0,02*,**	0,49± 0,03*,**	0,52± 0,03*,**
	-	-	2,3%	2,9%	3,1%	3,1%	3,2%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,25± 0,01	0,26± 0,02*	0,29± 0,03*,**	0,30± 0,01*,**	0,32± 0,02*,**	0,35± 0,02*,**
	-	2,2%	2,2%	2,4%	2,4%	2,4%	2,6%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,25± 0,02	0,26± 0,02	0,26± 0,01	0,28± 0,03*,**	0,29± 0,02*,**	0,30± 0,03*,**
	-	2,3%	2,4%	2,4%	2,5%	2,5%	2,6%
Моноциты М ±m (*10⁹/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,25± 0,02	0,24± 0,03	0,26± 0,02	0,25± 0,01	0,23± 0,03	0,25± 0,02	0,24± 0,04
	2,6%	2,5%	2,7%	2,6%	2,4%	2,6%	2,5%
Зараженные животные	0,26± 0,01	0,34± 0,02*	0,37± 0,01*,**	0,45± 0,03*,**	0,51± 0,04*,**	0,54± 0,02*,**	0,91± 0,01*,**
	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,38± 0,01*	0,47± 0,03*,**	0,53± 0,04*,**	0,55± 0,02*,**	0,93± 0,01*,**
	-	-	2,5%	2,7%	2,7%	2,6%	4,3%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,36± 0,02*	0,38± 0,03*,**	0,42± 0,02*,**	0,44± 0,03*,**	0,46± 0,04*,**
	-	-	2,7%	2,8%	2,9%	2,8%	2,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,28± 0,02*	0,30± 0,02*	0,32± 0,02*,**	0,33± 0,03*,**	0,34± 0,01*,**	0,35± 0,02*,**
	-	2,4%	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,26± 0,01	0,27± 0,03	0,28± 0,02*	0,28± 0,02*	0,29± 0,02*,**	0,28± 0,03*,**
	-	2,4%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,4%
Гетерофилы (нейтрофилы) М (*10⁹/л) ±m,%							
Контрольная группа (интактные)	3,09± 0,06	3,11± 0,04	3,07± 0,03	3,10± 0,06	3,08± 0,05	3,09± 0,03	3,10± 0,04
	32,5%	32,1%	32,0%	32,2%	32,3%	32,2%	32,4%
Зараженные животные	3,39± 0,03	4,10± 0,06*,**	4,48± 0,02*,**	5,37± 0,06*,**	6,01± 0,05*,**	6,29± 0,01*,**	6,18± 0,05*,**
	32,0%	31,7%	31,5%	30,8%	30,7%	30,5%	30,4%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	4,50± 0,03*	5,44± 0,05*,**	6,30± 0,03*,**	6,45± 0,02*,**	6,52± 0,04*,**
	-	-	29,2%	30,8%	31,9%	30,3%	30,3%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,53± 0,05*	3,64± 0,04*,**	4,11± 0,03*,**	4,40± 0,01*,**	4,58± 0,04*,**
	-	-	26,6%	27,2%	28,8%	28,2%	28,2%

Незараженные, получавшие альбендазол	-	3,10± 0,04	3,23± 0,06*	3,35± 0,03*,**	3,40± 0,04*,**	3,53± 0,05*,**	3,67± 0,04*,**
	-	26,9%	27,2%	27,4%	27,2%	26,9%	27,3%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,10± 0,05	3,13± 0,04*	3,16± 0,03*,**	3,14± 0,05*,**	3,12± 0,03*,**	3,11± 0,02*,**
	-	29,1%	28,8%	28,7%	27,7%	27,3%	26,8%
Лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,81± 0,29	5,79± 0,31	5,80± 0,27	5,78± 0,33	5,82± 0,26
	61,0 %	59,4%	60,6%	60,1%	60,8%	60,1%	60,8%
Зараженные животные	6,52± 0,12*	7,95± 0,22*,**	8,78± 0,31*,**	10,85± 0,12*,**	12,20± 0,25*,**	12,85± 0,41*,**	12,69± 0,43*,**
	64,1%	61,7%	61,7%	62,3%	59,2%	62,3%	62,3%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	9,90± 0,21*	10,94± 0,18*,**	12,07± 0,23*,**	13,30± 0,31*,**	13,11± 0,40*,**
	-	-	64,3%	62,1%	61,1%	62,5%	60,8%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	8,91± 0,27*	8,75± 0,19*,**	9,11± 0,21*,**	10,08± 0,34*,**	10,48± 0,42*,**
	-	-	67,0%	65,5%	63,8%	64,6%	64,6%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	7,77± 0,22*	7,96± 0,31*,**	8,12± 0,12*,**	8,34± 0,25*,**	8,77± 0,41*,**	8,91± 0,43*,**
	-	67,3%	67,0%	66,5%	66,8%	66,9%	66,3%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,91± 0,20*	7,06± 0,34*,**	7,16± 0,16*,**	7,47± 0,22*,**	7,56± 0,31*,**	7,75± 0,38*,**
	-	64,8%	64,9%	65,0%	65,9%	66,3%	66,8%
Т-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	4,06± 0,12	4,02± 0,10	4,05± 0,11	4,08± 0,13	4,04± 0,12	4,06± 0,14	4,07± 0,11
	42,7%	41,4%	42,3%	42,4%	42,3%	42,2%	42,6%
Зараженные животные	4,13± 0,14	4,15± 0,22*	4,27± 0,11*,**	4,46± 0,16*,**	4,68± 0,14*,**	4,70± 0,18*,**	4,82± 0,09*,**
	39,0%	32,1%	30,0%	25,6%	23,9%	22,8%	23,3%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	4,12± 0,13*	4,23± 0,17*,**	4,30± 0,15*,**	4,34± 0,19*,**	4,28± 0,12*,**
	-	-	26,8%	24,0%	21,8%	20,4%	19,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,10± 0,23	4,12± 0,15*,**	4,13± 0,18*,**	4,16± 0,16*,**	4,19± 0,13*,**
	-	-	30,8%	30,8%	28,9%	26,7%	25,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	4,02± 0,16	3,97± 0,22	3,92± 0,17*,**	3,84± 0,19*,**	3,90± 0,18*,**	3,81± 0,15*,**
	-	34,8%	33,4%	32,1%	30,7%	29,8%	28,4%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,08± 0,15	4,10± 0,20	4,06± 0,14	4,04± 0,16	3,98± 0,15*,**	4,01± 0,13*,**
	-	38,3%	37,7%	36,9%	35,7%	34,9%	34,6%
В-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,36± 0,09	1,32± 0,07	1,38± 0,06	1,35± 0,05	1,34± 0,04	1,36± 0,05	1,37± 0,08
	14,3%	18,0%	18,3%	17,7%	18,5%	17,9%	18,2%

Зараженные животные	1,88± 0,11*	1,95± 0,10*	2,46± 0,10*,**	2,73± 0,08*,**	3,54± 0,04*,**	3,94± 0,07*,**	3,86± 0,13*,**
	17,9%	15,1%	17,3%	15,7%	18,1%	19,1%	18,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	5,78± 0,09*	6,71± 0,05*,**	7,77± 0,07*,**	8,96± 0,06*,**	8,83± 0,12*,**
	-	-	37,5%	38,1%	39,3%	42,1%	40,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,81± 0,11*	4,63± 0,08*	4,98± 0,06*,**	5,92± 0,08*,**	6,29± 0,10*,**
	-	-	36,2%	34,7%	34,9%	37,9%	38,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	3,75± 0,17*	3,99± 0,13*	4,20± 0,11*	4,50± 0,09*,**	4,87± 0,06*,**	5,10± 0,15*,**
	-	32,5%	33,6%	34,4%	36,1%	37,1%	37,9%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,83± 0,12*	2,96± 0,14*	3,10± 0,09*	3,43± 0,05*,**	3,58± 0,11*,**	3,74± 0,10*,**
	-	26,5%	27,2%	28,1%	30,2%	31,4%	32,2%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Лечение трихоцефалеза мышей левамизолом менее интенсивно увеличивало общее число лейкоцитов с 11,66 до 12,30 ($\cdot 10^9/\text{л}$), число базофилов оставляло на прежнем уровне 0,15 ($\cdot 10^9/\text{л}$), снижало число эозинофилов с 0,51 до 0,28 ($\cdot 10^9/\text{л}$), снижало число моноцитов – с 0,39 до 0,33 ($\cdot 10^9/\text{л}$), оставляло количество гетерофилов (нейтрофилов) на прежнем уровне 3,53 ($\cdot 10^9/\text{л}$), увеличивало количество лимфоцитов – с 7,07 до 7,99 ($\cdot 10^9/\text{л}$), из которых уровень Т-лимфоцитов также увеличивался менее интенсивно с 4,15 до 4,17 ($\cdot 10^9/\text{л}$), а уровень В-лимфоцитов увеличивался более значительно с 2,92 до 3,82 ($\cdot 10^9/\text{л}$).

При лечении мебендазолом пассалуроza кроликов общее число лейкоцитов увеличивалось с 13,84 до 18,85 ($\cdot 10^9/\text{л}$), число базофилов увеличивалось с 0,30 до 0,44 ($\cdot 10^9/\text{л}$), увеличивалось число эозинофилов с 0,34 до 0,51 ($\cdot 10^9/\text{л}$), увеличивалось число моноцитов – с 0,23 до 0,31 ($\cdot 10^9/\text{л}$), увеличивалось количество гетерофилов (нейтрофилов) с 5,65 до 7,76 ($\cdot 10^9/\text{л}$), увеличивалось количество лимфоцитов – с 7,41 до 10,26 ($\cdot 10^9/\text{л}$), из которых уровень Т-лимфоцитов также увеличивался менее интенсивно с 3,78 до 4,04 ($\cdot 10^9/\text{л}$), а уровень В-лимфоцитов увеличивался более значительно с 3,63 до 5,79 ($\cdot 10^9/\text{л}$). Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Применение комплексной терапии с использованием гамавита и ронколейкина значительно изменяет иммунную реактивность в сторону позитивных количественных и качественных преобразований в содержании иммунокомпетентных клеток, что приводит почти к полному восстановлению состава и активности иммуноклеточных реакций в организме. Комплексная терапия способствовала восстановлению количества моноцитов, гетерофилов и лимфоцитов, в том числе Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов почти до контрольного уровня.

Таким образом, характерные для острой фазы гельминтозов глубокие нарушения процессов пролиферации и дифференциации кроветворных клеток селезенки, лимфатических узлов и костного мозга, проявляющиеся в виде общего лейкоцитоза, лимфоцитоза, умеренного моноцитоза, выраженной эозинофилии и нейтрофильного лейкоцитоза, можно корректировать и восстанавливать до физиологических норм, если провести у животных дегельминтизацию на фоне иммуностимуляции и антиоксидантной терапии.

Глава 2.5. Молекулярные и цитологические изменения в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Хроническая фаза гельминтозов (Глава 2.3.), как правило, сопровождается иммунодепрессией и интоксикацией. При этом на организм хозяина воздействуют перекисные токсические продукты жизнедеятельности паразитов и продукты их распада. Антигельминтные препараты также воздействует на организм хозяина продуктами окисления, неизбежно сопровождающими этиотропную терапию. «Применение существующих антигельминтных препаратов нередко вызывает дополнительное токсическое и иммунодепрессивное действие на организм хозяина, тем самым усугубляя патогенез гельминтозов и еще больше увеличивая различные побочные эффекты». Поэтому существует высокая потребность в оптимизации лечения и разработке новых комплексных схем терапии гельминтозов [210, 212, 236, 240, 288, 299, 305, 306, 329, 422, 426 и др.].

В эксперименте были использованы следующие антигельминтные препараты: альбендазол в дозе 7 мг/кг однократно – при экспериментальном сифациозе мышей; левамизол (декарис) в дозе 7,5 мг/кг однократно – при экспериментальном трихоцефалезе мышей; мебендазол в дозе 15 мг/кг однократно – при экспериментальном пассалурозе кроликов; медамин в дозе в дозе 100 мг/кг однократно - при спонтанном аскаридозе цыплят; пирантела памоат в дозе 15 мг/кг однократно – при спонтанном гетеракидозе цыплят. Эти препараты применялись после наступления хронической фазы у экспериментально вызванных гельминтозов (сифациоз мышей, трихоцефалез мышей, пассалуроз кроликов) и при хроническом течении спонтанно развившихся гельминтозов (акаридоз и гетеракидоз цыплят). Выбор терапевтических препаратов для монотерапии и как основы при комплексной терапии был обусловлен известными рекомендациями [15, 17, 20, 93 и др.] и возможностью протестировать достаточно широкий спектр антигельминтных

препаратов из различных химических групп. Эффективность препарата в данном случае значения не имела, а токсический эффект оценивался по динамике роста или снижения молекулярных маркеров и цитологических показателей, характеризующих окислительный стресс, цитокиновый статус, количество иммуноглобулинов, метаболизм гепатоцитов, апоптоз иммунокомпетентных клеток и общий баланс лейкоцитов.

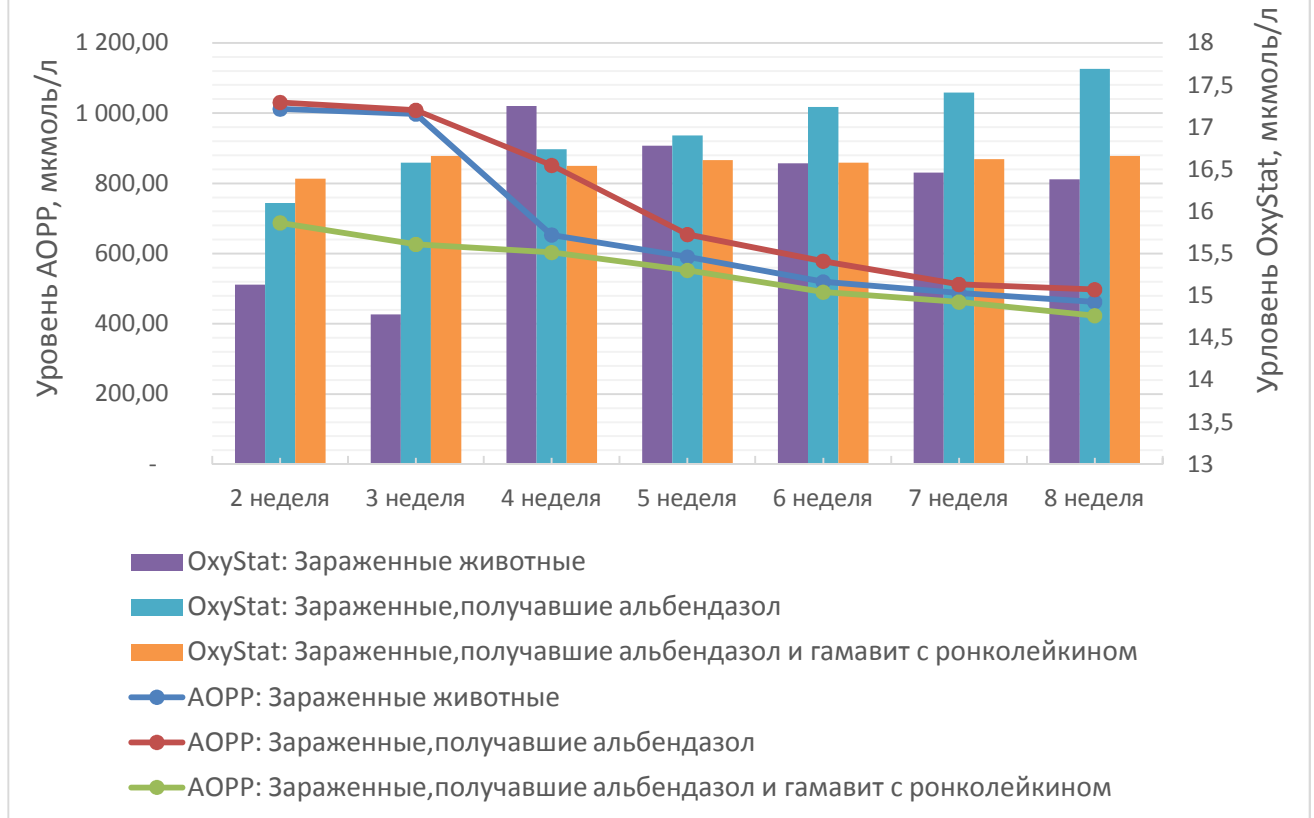
Включение в схему лечения «антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов - гамавита и ронколейкина, позволило стимулировать иммунитет, снизить у больных животных интенсивность протекания процессов перекисного окисления белков и липидов, а также восстановить клетки печени в более короткие сроки» [65, 76, 78, 81, 105, 132, 200, 201, 245, 246, 255, 331 и др.].

2.5.1. Динамика изменений молекулярных маркеров окислительного стресса у животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Проведенная в п. 2.3.1. оценка окислительного повреждения липидов и белков в процессе развития хронической фазы сифациоза мышей со 2 до 8-й недели, трихоцефалеза мышей от 4-й до 10-й недели, пассалуроза кроликов от 4-й до 10-й недели после заражения показала заметное снижение уровня АОПР и повышение уровня ПОЛ.

В процессе проведения монотерапии альбендазолом хронической фазы сифациоза мышей, левамизолом – трихоцефалеза мышей, мебендазолом – пассалуроза кроликов, медамином – спонтанного аскаридиоза цыплят и пирантелом памоатом – спонтанного гетеракидоза цыплят интенсивность процессов окисления белков и липидов изменилась. Эти процессы протекали менее интенсивно, т.е. наблюдался «сдерживающий» эффект монотерапии. На рис. 43 и в таблицах 55, 56, 57, 58, 59 (Приложение) представлены результаты нашей работы.

Рисунок 43. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении моно- и комплексной терапии



Так, при лечении альбендазолом сифациоза мышей уровень АОРР снижался с 1030,52 до 497,59 мкмоль/л; при лечении левамизолом трихоцефалеза мышей – снижался с 784,47 до 438,41 мкмоль/л; при лечении мебендазолом пассалуроза кроликов – снижался с 1385,71 до 723,30 мкмоль/л; при лечении медамином спонтанного аскаридоза цыплят – снижался с 645,71 до 518,30 мкмоль/л; при лечении пирантелом памоатом спонтанного гетеракидоза цыплят – снижался с 607,86 до 480,29 мкмоль/л.

Уровень ПОЛ при хроническом течении сифациоза мышей возрастал с 15,13 до 16,38 мкмоль/л, а при лечении альбендазолом - с 16,10 до 17,69 мкмоль/л; при хроническом течении трихоцефалеза мышей – с 12,15 до 16,13 мкмоль/л, а при лечении левамизолом - с 15,55 до 16,80 мкмоль/л; при хроническом течении пассалуроза кроликов - с 96,55 до 164,20 мкмоль/л, а при

лечении мебендазолом - с 124,80 до 200,44 мкмоль/л; при хроническом течении спонтанного аскаридоза цыплят – с 340,52 до 484,25 мкмоль/л, а при лечении медамином – с 389,37 до 562,23 мкмоль/л; при хроническом течении спонтанного гетеракидоза цыплят – с 510,48 до 680,27 мкмоль/л, а при лечении пирантелом памоатом - с 584,44 до 709,34 мкмоль/л. Отличия являлись достоверными в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Монотерапия явно свидетельствует о разной степени токсичности препаратов, а также о процессе разрушения паразитов [15, 17, 20, 23, 30 и др.].

Комплексная терапия с гамавитом и ронколейкином показала, что окислительные процессы, затрагивающие и белки, и липиды, постепенно нормализуются, и уровень АОРР и ПОЛ стремится к контрольным значениям в конце эксперимента. Так, при лечении сифациоза мышей уровень АОРР становится 423,41 мкмоль/л, а уровень ОхуStat - 16,66 мкмоль/л; при лечении трихоцефалеза мышей уровень АОРР становится 418,33 мкмоль/л, а уровень ОхуStat - 16,60 мкмоль/л; при лечении пассалуроза кроликов уровень АОРР становится 650,22 мкмоль/л, а уровень ОхуStat - 82,41 мкмоль/л; при лечении аскаридоза цыплят уровень АОРР становится 410,45 мкмоль/л, а уровень ОхуStat - 403,31 мкмоль/л; при лечении гетеракидоза цыплят уровень АОРР становится 402,27 мкмоль/л, а уровень ОхуStat - 274,56 мкмоль/л. Отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

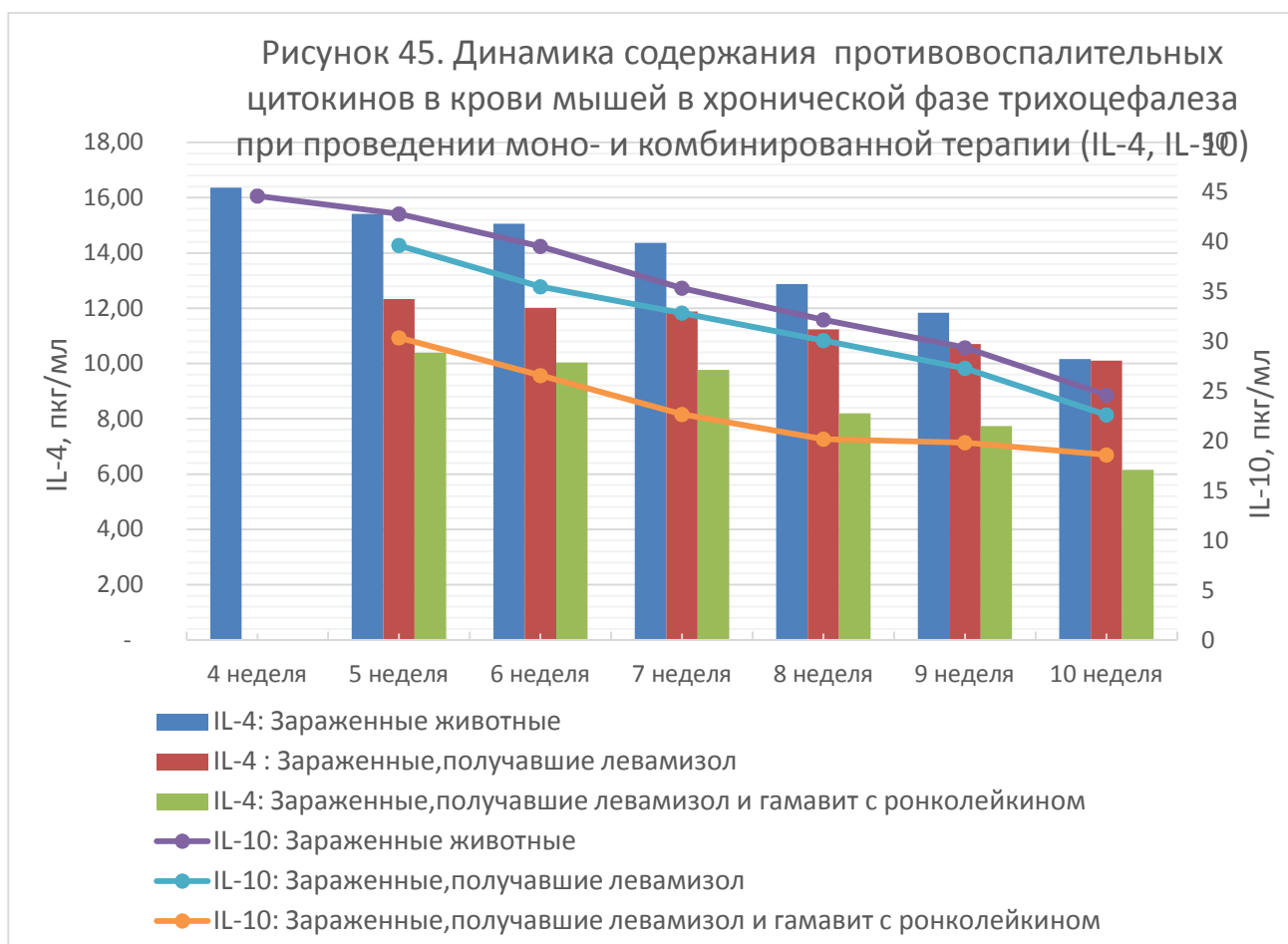
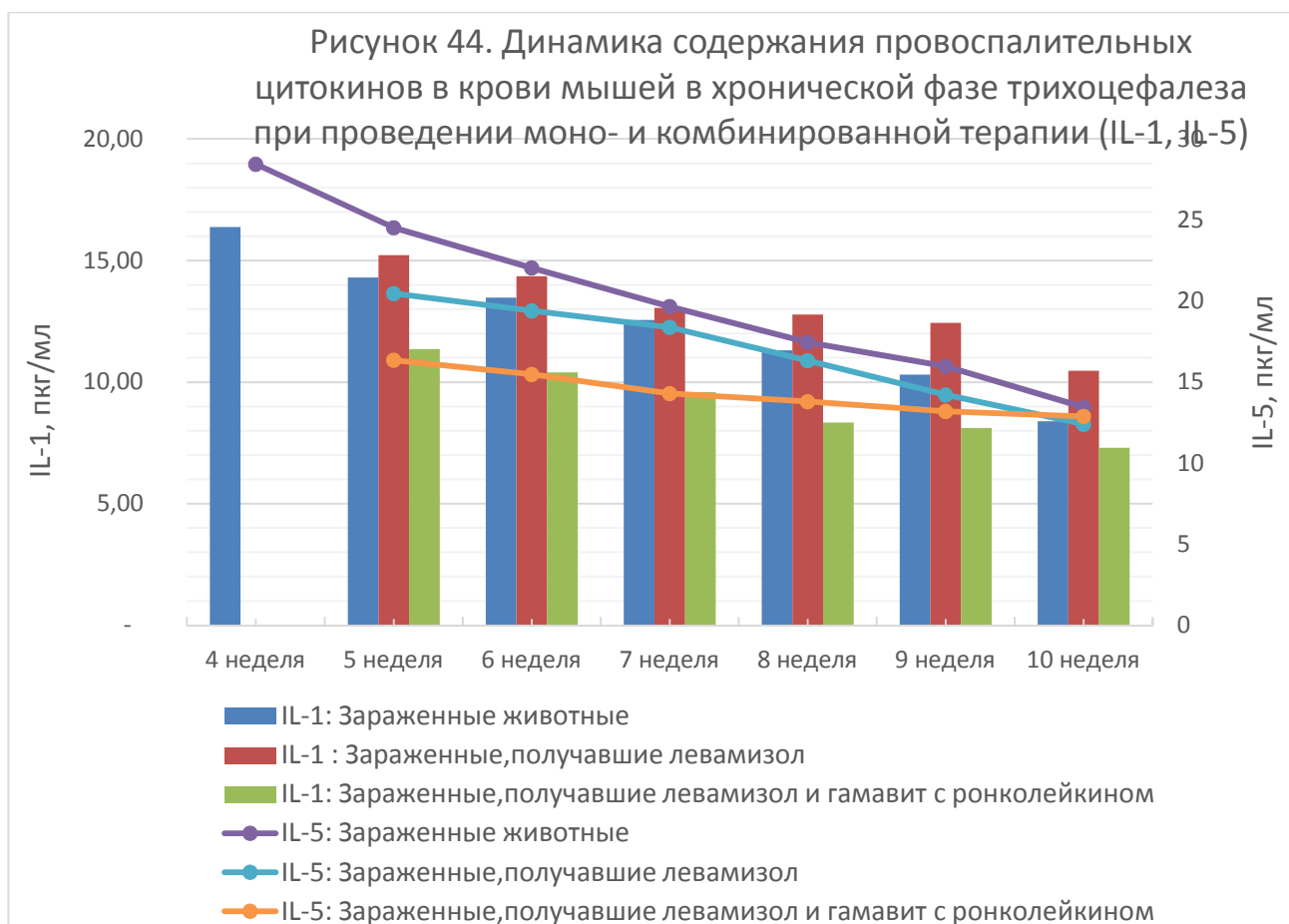
Таким образом, сочетанная терапия, включающая антигельминтный препарат с гамавитом и ронколейкином, оказывает активное участие в нейтрализации негативного воздействия окислительного стресса, вызванного самой инвазией и воздействием химиотерапевтического средства. Такая схема терапии хронической фазы гельминтозов с одновременным применением антигельминтных, антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов, как показывает эксперимент, позволяет стимулировать энергетический обмен клетки и оказывать необходимое антиоксидантное и иммуномодулирующее действие.

2.5.2. Изменение цитокинового статуса лабораторных животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Как показали предыдущие исследования (п. 2.2.2, п. 2.3.2, п. 2.4.2.), «определение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их соотношения позволяет проводить объективный и информативный динамический контроль не только за развитием инвазионного процесса, но и за эффективностью проводимой антигельминтной моно- или комплексной терапии» [77, 80, 81, 176, 177, 178, 184, 198, 201, 204, 207, 213, 232, 240 и др].

В группах животных, получающих монотерапию (- альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг однократно при хроническом течении сифациоза мышей; - левамизолом в терапевтической дозе 7,5 мг/кг однократно при хроническом течении трихоцефалеза мышей; - мебендазолом в терапевтической дозе 15 мг/кг однократно при хроническом течении пассалуроза кроликов; - медамином в терапевтической дозе 100 мг/кг однократно при хроническом течении аскаридиоза цыплят; - пирантелом памоатом в терапевтической дозе 15 мг/кг однократно при хроническом течении гетеракидоза цыплят), цитокиновый профиль характеризовался некоторыми общими закономерностями: одновременным плавным снижением концентраций и провоспалительных цитокинов, и группы противовоспалительных цитокинов по сравнению с зараженными животными (рис. 44, 45 и табл. 60, 61, 62, 63, 64, Приложение).

Концентрация провоспалительного цитокина IL-1 имела выраженную тенденцию к снижению ниже контрольных значений: от 11,38 до 8,11 пкг/мл - при лечении сифациоза мышей альбендазолом с 3-й по 8-ю неделю развития инвазии; от 15,22 до 10,47 пкг/мл - при лечении трихоцефалеза мышей левамизолом с 5-й до 10-й недели развития инвазии; от 2,44 до 1,55 пкг/мл – при лечении пассалуроза кроликов мебендазолом с 5-й до 10-й недели развития инвазии; и к повышению: от 5,58 до 7,34 пкг/мл – при лечении аскаридиоза



цыпляют медамином; от 5,67 до 7,36 пкг/мл - при лечении гетеракидоза цыпляют пирантела памоатом. Концентрация провоспалительного и регуляторного цитокина IL-2 плавно снижалась при монотерапии и резко падала при комплексной терапии, приближаясь к контрольным значениям. «На всем протяжении эксперимента её значение снижалось почти в 1,5 раза при лечении сифациоза альбендазолом (с 50,47 до 38,20 пкг/мл), при лечении трихоцефалеза левамизолом - с 58,38 до 40,55 пкг/мл, и при лечении пассалуроза мебендазолом (с 8,44 до 5,10 пкг/мл). При этом уровень IL-2 увеличивался при лечении аскаридоза медамином – с 5,60 до 7,02 пкг/мл и при лечении гетеракидоза пирантелом памоатом – с 7,44 до 8,91 пкг/мл. Уровень IL-5 снижался при лечении сифациоза с 16,97 до 15,21 пкг/мл, при лечении трихоцефалеза с 20,47 до 12,40 пкг/мл, при лечении пассалуроза с 7,43 до 4,20 пкг/мл, при лечении аскаридоза с 6,35 до 3,90 пкг/мл и при лечении гетеракидоза с 5,34 до 2,91 пкг/мл» [81].

Уровень TNF- α при монотерапии сифациоза альбендазолом повышался с 5,35 до 8,34 пкг/мл; при монотерапии трихоцефалеза левамизолом - плавно снижался с 3,22 до 2,47 пкг/мл; при монотерапии пассалуроза мебендазолом – плавно снижался с 3,20 до 2,32 пкг/мл; при терапии спонтанного аскаридоза медамином – увеличивался с 5,44 до 7,52 пкг/мл; при терапии спонтанного гетеракидоза пирантелом памоатом – снижался с 6,22 до 3,86 пкг/мл. Это свидетельствует об увеличении воспалительных явлений при проведении терапии сифациоза альбендазолом и аскаридоза медамином соответственно, и – о снижении воспалительных процессов при лечении трихоцефалеза левамизолом, при лечении пассалуроза мебендазолом и при лечении гетеракидоза пирантелом памоатом.

Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 также закономерно меняют динамику своих значений в зависимости от вида инвазии и выбранного антигельминтного препарата. Так, увеличение концентраций IL-4 происходило с 12,91 до 14,89 пкг/мл – при лечении сифациоза; уменьшалось с 12,33 до 10,10 пкг/мл – при лечении трихоцефалеза; увеличивалось с 2,40 до 4,92 пкг/мл – при

лечении пассалуроза; увеличивалось с 5,56 до 9,40 пкг/мл – при лечении аскаридоза и увеличивалось с 6,11 до 9,80 пкг/мл – при лечении гетеракидоза. Уровень IL-10 уменьшался с 38,61 до 30,77 пкг/мл – при лечении сифациоза; с 39,66 до 22,63 пкг/мл – при лечении трихоцефалеза; уменьшался с 7,55 до 6,10 пкг/мл – при лечении пассалуроза; уменьшался с 5,31 до 2,13 пкг/мл – при лечении аскаридоза; уменьшался с 5,50 до 2,94 пкг/мл – при лечении гетеракидоза. Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

На фоне комплексной терапии, включающей дополнительно гамавит и ронколейкин, тенденция уменьшения или увеличения уровня IL-1, IL-2, IL-5, TNF- α , IL-4 и IL-10 сохранялась, но происходило это менее интенсивно, оставаясь рядом с контрольными значениями.

Таким образом, сочетание антигельминтных препаратов с гамавитом и ронколейкином в комплексной терапии полностью нормализует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, что отражается не только на абсолютном их значении, но и на их соотношениях.

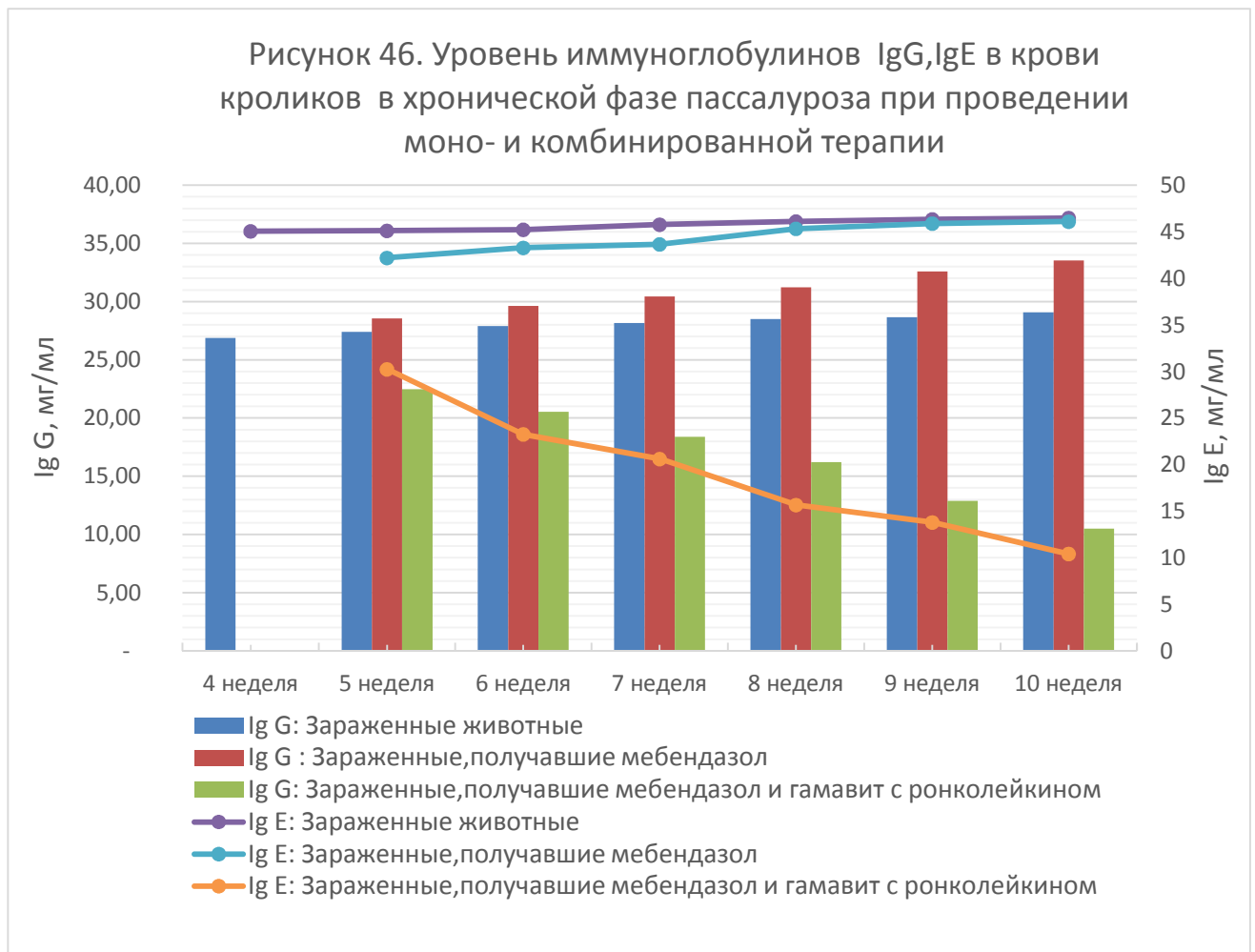
Следовательно, применение комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антидотной и иммуномодулирующей при патологиях паразитарного генеза является весьма целесообразным.

2.5.3. Изменение уровня иммуноглобулинов в крови животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Как было сказано ранее в п. 2.2.3, п. 2.3.3. и п. 2.4.3. в иммунной защите при гельминтозах и поддержании иммунного статуса при антигельминтной терапии наиболее важная роль принадлежит IgG, IgM, IgE, IgA. Изменение общего уровня иммуноглобулинов и их качественного состава является важной характеристикой состояния иммунного ответа хозяина при гельминтозах и проводимом лечении.

Как показали исследования (п. 2.3.3.), в хроническом периоде инвазии в сыворотке крови сначала после резкого роста снижаются IgM, затем снижаются IgA, а классы IgG и IgE остаются на уровне повышенных значений.

Наши исследования (рис. 46 и табл. 65, 66, 67, 68, 69, Приложение) показали, что при проведении монотерапии альбендазолом в дозе 7 мг/кг – при сифациозе мышей, левамизолом (декарисом) в дозе 7,5 мг/кг – при трихоцефалезе мышей, мебендазолом в дозе 15 мг/кг – при пассалурозе кроликов, медамином в дозе 100 мг/кг – при аскаридиозе цыплят и пирантелом памоатом в дозе 15 мг/кг – при гетеракидозе цыплят уровни концентраций IgG, IgE, IgA и IgM сохраняли тенденцию возрастать или уменьшаться, характерную для хронической фазы гельминтозов. Так, уровень IgG снижался с 19,69 до 14,80 мг/мл - при лечении сифациоза мышей и увеличивался с 18,19 до 22,49 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; с 28,55 до 33,54 мг/мл – при лечении



пассалуроза кроликов; с 17,90 до 19,36 мг/мл – при лечении аскаридоза цыплят; с 20,22 до 23,38 мг/мл – при лечении гетеракидоза цыплят.

Уровень IgE уменьшался с 30,66 до 20,46 мг/мл - при лечении сифациоза мышей; с 30,55 до 20,58 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; увеличивался с 42,20 до 46,10 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов; увеличивался с 38,22 до 39,70 мг/мл – при лечении аскаридоза цыплят; увеличивался с 32,26 до 34,80 мг/мл – при лечении гетеракидоза цыплят.

Уровень IgA уменьшался с 2,58 до 1,87 мг/мл - при лечении сифациоза мышей; уменьшался с 2,67 до 0,96 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; уменьшался с 4,54 до 2,90 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов; уменьшался с 3,87 до 3,06 мг/мл – при лечении аскаридоза; увеличивался с 3,44 до 4,73 мг/мл – при лечении гетеракидоза цыплят.

Уровень IgM уменьшался с 1,87 до 0,50 мг/мл - при лечении сифациоза мышей; уменьшался с 2,55 до 1,99 мг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; увеличивался с 3,16 до 4,35 мг/мл – при лечении пассалуроза кроликов; увеличивался с 3,20 до 4,56 мг/мл – при лечении аскаридоза; увеличивался с 3,64 до 5,24 мг/мл – при лечении гетеракидоза цыплят.

Таким образом, используемые для терапии антигельминтные препараты в той или иной степени способствуют усилению иммунопатологических процессов, сопровождающих хроническую фазу гельминтозов.

Комплексная терапия, сочетающая антигельминтный препарат с антиоксидантом гамавитом и иммуномодулятором ронколейкином, снижала высокие уровни IgG, IgE, приближая их «к контрольным значениям (от 17,23 до 12,87 мг/мл и от 30,66 до 20,46 мг/мл соответственно – при лечении сифациоза, от 16,11 до 9,33 мг/мл и от 24,34 до 10,67 мг/мл соответственно – при лечении трихоцефалеза, от 22,48 до 10,50 мг/мл и от 30,24 до 10,42 мг/мл соответственно – при лечении пассалуроза, от 13,55 до 10,30 мг/мл и от 26,20 до 14,55 мг/мл соответственно – при лечении аскаридоза, от 16,47 до 11,30 мг/мл и от 18,20 до 13,77 мг/мл соответственно – при лечении гетеракидоза)» [73]. Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом

эксперимента при $P < 0,05$. Комплексное лечение удерживало концентрации IgM и IgA на том же уровне, характерном для хронической фазы.

2.5.4. Изменение биохимических показателей крови животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Наши исследования показали (табл.3 и табл.70,71,72, Приложение), что проведение монотерапии в хронической фазе гельминтозов вызывало закономерное увеличение всех биохимических показателей на фоне тенденции их снижения во время развития инвазии. То есть, сами химиотерапевтические препараты обладают некоторой токсичностью, воздействуя на гепато-биллиарную систему.

Данные, представленные в п. 2.2.4. и п. 2.3.4, свидетельствуют о некотором восстановлении глубоких нарушений биохимических показателей и ферментативной активности в организме животных в хронической фазе гельминтозов, произошедших в острой фазе. Эти процессы восстановления выражаются в виде плавного снижения уровня АсАТ, АлАТ, ЩФ и γ -ГТФ по отношению к высоким уровням острой фазы.

Дегельминтизация альбендазолом при сифациозе мышей, левамизолом- при трихоцефалёзе мышей, мебендазолом – при пассалурозе кроликов, еще больше усилила процесс выхода ферментов из тканей в плазму крови, что свидетельствует о еще большей интоксикации организма, вызванной, по-видимому, и действием препаратов, и начавшимся процессом разрушения гельминтов.

Так, уровень АлАТ увеличился с 33,55 до 35,66 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; уменьшился с 42,63 до 37,85 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; уменьшился с 40,34 до 37,56 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов. Уровень АсАТ увеличился с 43,24 до 45,97 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; уменьшился с 50,65 до 42,45 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей;

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно-
и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	32,35 ± 0,24*	32,83 ± 0,31*,**	33,12 ± 0,44*,**	33,23 ± 0,38*,**	33,20 ± 0,34*,**	33,24 ± 0,33*,**	33,23 ± 0,27*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	33,55 ± 0,30*	33,84 ± 0,24*,**	34,20 ± 0,33*,**	34,78 ± 0,31*,**	35,12 ± 0,23*,**	35,66 ± 0,29*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит ронколейкином	-	32,66 ± 0,25*	31,10 ± 0,40*,**	30,55 ± 0,35*,**	30,13 ± 0,31*,**	29,35 ± 0,36*,**	29,18 ± 0,28*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12
Зараженные животные	41,84 ± 0,38*,**	42,11 ± 0,40*,**	42,25 ± 0,36*,**	42,66 ± 0,42*,**	43,14 ± 0,33*,**	43,28 ± 0,25*,**	43,24 ± 0,37*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	43,24 ± 0,26*	43,80 ± 0,34*,**	44,35 ± 0,43*,**	44,90 ± 0,35*,**	45,47 ± 0,28*,**	45,97 ± 0,32*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит ронколейкином	-	40,22 ± 0,33*	39,67 ± 0,30*,**	39,25 ± 0,25*,**	38,69 ± 0,31*,**	38,20 ± 0,27*,**	37,60 ± 0,34*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34± 0,24	31,45± 0,28	31,38± 0,21	31,50± 0,19	31,41± 0,20	31,32± 0,22	31,44± 0,18
Зараженные животные	36,24 ± 0,26*	36,20 ± 0,18*,**	36,04 ± 0,14*,**	35,74 ± 0,21*,**	35,53 ± 0,19*,**	35,34 ± 0,23*,**	35,10 ± 0,31*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	36,44 ± 0,16*	36,97 ± 0,19*,**	37,57 ± 0,24*,**	38,37 ± 0,15*,**	38,89 ± 0,21*,**	39,17 ± 0,30*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит ронколейкином	-	34,27 ± 0,19*	33,67 ± 0,18*,**	33,21 ± 0,22*,**	32,74 ± 0,15*,**	32,30 ± 0,24*,**	32,04 ± 0,35*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04± 0,23	11,18± 0,20	11,31± 0,18	11,24± 0,21	11,22± 0,23	11,14± 0,26	11,18± 0,20
Зараженные животные	14,17 ± 0,22*	14,05 ± 0,31*,**	13,80 ± 0,34*,**	13,56 ± 0,26*,**	13,27 ± 0,33*,**	13,00 ± 0,29*,**	13,07 ± 0,25*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	15,22 ± 0,29*	15,93 ± 0,35*,**	16,37 ± 0,24*,**	16,66 ± 0,30*,**	17,08 ± 0,27*,**	17,63 ± 0,21*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит ронколейкином	-	13,46 ± 0,30*	13,01 ± 0,31*,**	12,70 ± 0,29*,**	12,24 ± 0,32*,**	11,80 ± 0,20*,**	11,55 ± 0,27**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

уменьшился с 44,38 до 40,56 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов.

Уровень ЩФ увеличился с 36,44 до 39,17 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; уменьшился с 42,45 до 37,31 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; уменьшился с 34,85 до 32,60 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов.

Уровень γ -ГТФ увеличился с 15,22 до 17,63 Ед/л - при лечении сифациоза мышей; уменьшился с 20,11 до 15,21 Ед/л – при лечении трихоцефалеза мышей; уменьшился с 24,22 до 21,86 Ед/л – при лечении пассалуроза кроликов. Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Как показал эксперимент, для восстановления биохимического статуса и обеспечения его баланса в организме зараженных животных, целесообразно проводить комплексную антигельминтную терапию с применением антиоксидантов и иммуностимуляторов (табл.3 и табл.70,71,72, Приложение).

Проведение комплексной терапии показало, что восстановление биохимических показателей при таком лечении проявляется уже на первой неделе после начала лечения и выражается в заметном снижении уровня АСАТ, АЛАТ, ЩФ и γ -ГТФ, постепенно приближая эти значения к контролю. Такая тенденция сохраняется на протяжении всего процесса развития хронической фазы гельминтозов и проведения комплексной терапии.

2.5.5. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза лимфоцитов крови животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

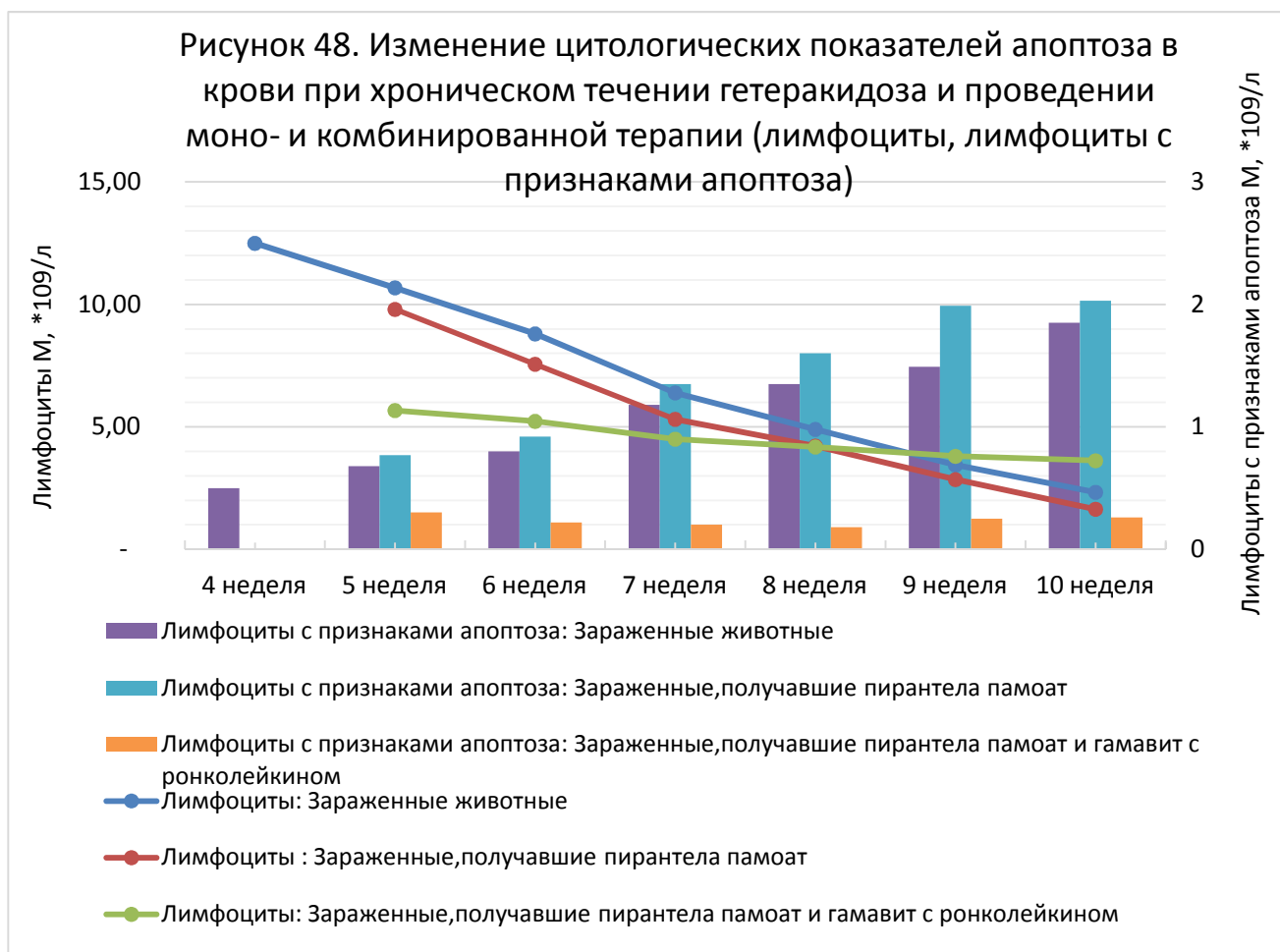
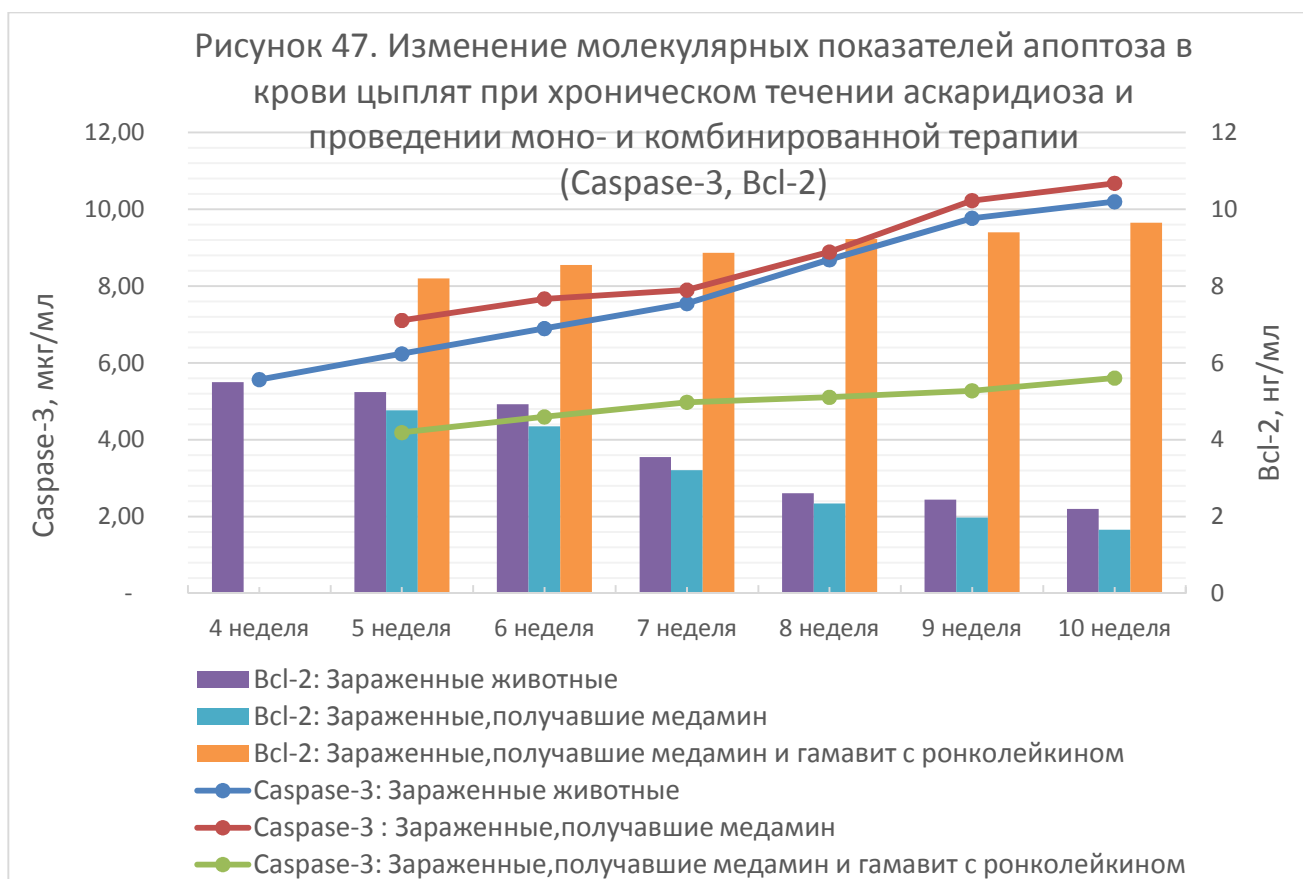
В ходе эксперимента было установлено характерное изменение молекулярных показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови животных в процессе развития хронической фазы гельминтозов и проведения

разных стратегий терапии. Анализ полученных данных раздела 2.3.5. говорит о том, что в процессе развития хронической фазы гельминтозного процесса баланс выбранных молекулярных маркеров апоптоза Caspase-3 и Bcl-2 явно нарушается в сторону увеличения Caspase-3 и уменьшения Bcl-2. Это явно свидетельствует об активизации явления апоптоза лимфоцитов и его участия в развитии вторичной иммуносупрессии при хронизации гельминтозов.

Проведение монотерапии альбендазолом при сифациозе мышей, левамизолом – при трихоцефалезе мышей, мебендазолом – при пассалурозе кроликов, медамином – при аскаридиозе цыплят и пирантелом памоатом – при гетеракидозе цыплят вызывает дальнейшее увеличение уровня про-апоптотического белка Caspase-3 (рис.47,48 и табл.73,74,75,76,77, Приложение). Так, уровень белка Caspase-3 увеличился с 8,97 до 10,79 мкг/мл – при лечении сифациоза мышей альбендазолом; увеличился с 5,70 до 8,79 мкг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей левамизолом; увеличился с 6,48 до 9,03 мкг/мл – при лечении пассалуроза кроликов мебендазолом; увеличился с 7,11 до 10,68 мкг/мл – при лечении аскаридиоза цыплят медамином; увеличился с 7,45 до 11,84 мкг/мл – при лечении гетеракидоза цыплят пирантела памоатом.

Уровень Bcl-2, плавно снижающийся на протяжении хронической фазы гельминтозов, во время монотерапии также мог снижаться более или менее интенсивно, а иногда – повышаться, в зависимости от вида препарата.

Так, при лечении сифациоза мышей альбендазолом он повышался до 5,95 мкг/мл; при лечении трихоцефалеза мышей левамизолом он повышался до 8,10 мкг/мл, при лечении пассалуроза кроликов – снижался до 4,53 мкг/мл; при лечении аскаридиоза цыплят медамином – снижался до 1,66 мкг/мл; при лечении гетеракидоза цыплят пирантелом памоатом – снижался до 3,03 мкг/мл. Проведение комплексной терапии, сочетающей этиотропный препарат и гамавит с ронколейкином, в конце эксперимента показало активное снижение содержания белка Caspase-3 почти до контрольных значений (при лечении сифациоза мышей - до 3,09 мкг/мл; до 2,90 мкг/мл – при лечении трихоцефалеза мышей; до 3,94 мкг/мл – при лечении пассалуроза кроликов) и незначительное



увеличение активности белка Caspase-3 при лечении аскаридоза цыплят (до 5,61 мкг/мл) и при лечении гетеракидоза цыплят (до 5,72 мкг/мл). Уровень Vcl-2, имеющий в хронической фазе гельминтозов более низкие значения, чем у контрольной группы, при комплексной терапии закономерно увеличивался и также приближался к контрольным значениям. Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Входящие в состав гамавита и ронколейкина компоненты оказывают антиоксидантное и иммуномодулирующее свойства и способствуют нормализации процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Изучение динамики количественного состава здоровых и вовлеченных в апоптоз иммунокомпетентных клеток показало, что характерное для хронической фазы гельминтозов снижением общего количества лимфоцитов на фоне планомерного увеличения количества лимфоцитов с признаками апоптоза, что проведение монотерапии еще больше снижало общий уровень лимфоцитов и повышало уровень лимфоцитов с признаками апоптоза по сравнению с таковым при развитии хронической фазы гельминтоза. Это свидетельствует о том, что в хронической фазе гельминтозов процессы лимфопоэза заметно отстают от событий развивающегося апоптоза лимфоцитов (рис. 48 и табл. 73, 74, 75, 76, 77, Приложение).

Эксперимент показал, что проведение монотерапии альбендазолом при сифациозе мышей, левамизолом – при трихоцефалезе мышей, мебендазолом – при пассалурозе кроликов, медамином – при аскаридозе цыплят, пирантелом памоатом – при гетеракидозе цыплят, существенно снижало общий уровень лимфоцитов и увеличивало уровень лимфоцитов с признаками апоптоза по сравнению с таковым при развитии хронической фазы гельминтозов. Общее количество лимфоцитов уменьшалось с 6,20 до $2,83(*10^9/л)$ – при лечении сифациоза мышей; с 5,65 до $3,84(*10^9/л)$ – при лечении трихоцефалеза мышей; с 8,99 до $4,20(*10^9/л)$ – при лечении пассалуроза кроликов; с 8,66 до $1,44(*10^9/л)$ – при лечении аскаридоза цыплят; с 9,80 до $1,64(*10^9/л)$ – при лечении гетеракидоза цыплят.

Количество лимфоцитов с признаками апоптоза уменьшалось в ходе эксперимента – с 2,70 до 0,76 (*10⁹/л) – при лечении сифациоза мышей; оставалось на одном уровне 1,34(*10⁹/л) – при лечении трихоцефалеза мышей; увеличивалось с 0,74 до 1,62(*10⁹/л) – при лечении пассалуроза кроликов; увеличивалось с 1,11 до 1,90(*10⁹/л) – при лечении аскаридиоза цыплят; увеличивалось с 0,77 до 2,03(*10⁹/л) – при лечении гетеракидоза цыплят. Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Это свидетельствует о том, что в хронической фазе гельминтозов при проведении монотерапии на фоне лейкопении нарастают события развивающегося апоптоза лимфоцитов.

Применение комплексной терапии с использованием гамавита и ронколейкина показало заметное «сдерживание» процессов снижения общего числа лимфоцитов и увеличения таковых, вовлекаемых в процессы апоптоза.

2.5.6. Изменение некоторых показателей лейкоцитарной формулы крови животных в патогенезе хронической фазы гельминтозов при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Как известно, иммуногенный ответ хозяина по отношению к гельминтам проявляется изменением клеточного состава крови и уровня иммуноглобулинов.

Результаты исследований, представленные в п. 2.3.6, показывают, что сифациоз мышей, трихоцефалез мышей и пассалуроз кроликов в хронической фазе развития вызывают глубокие изменения в содержании общего числа лейкоцитов, абсолютного и относительного числа моноцитов, эозинофилов, гетерофилов (нейтрофилов), лимфоцитов, иммунокомпетентных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в крови экспериментальных животных. Эти изменения характеризовались снижением общего количества лейкоцитов, уменьшением общего количества лимфоцитов, гетерофилов и моноцитов, менее заметно отразившись на процентном содержании других форм лейкоцитов и сохранив

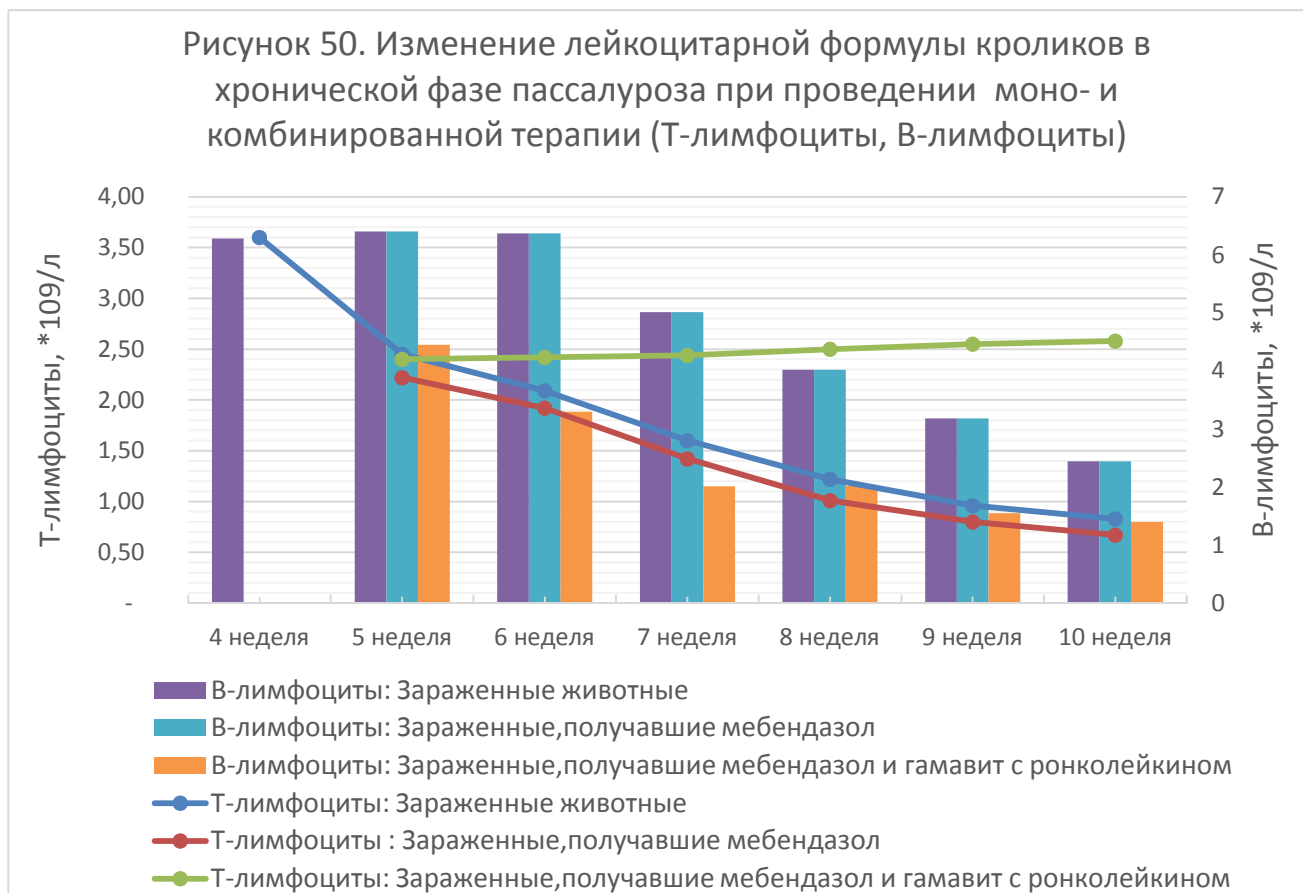
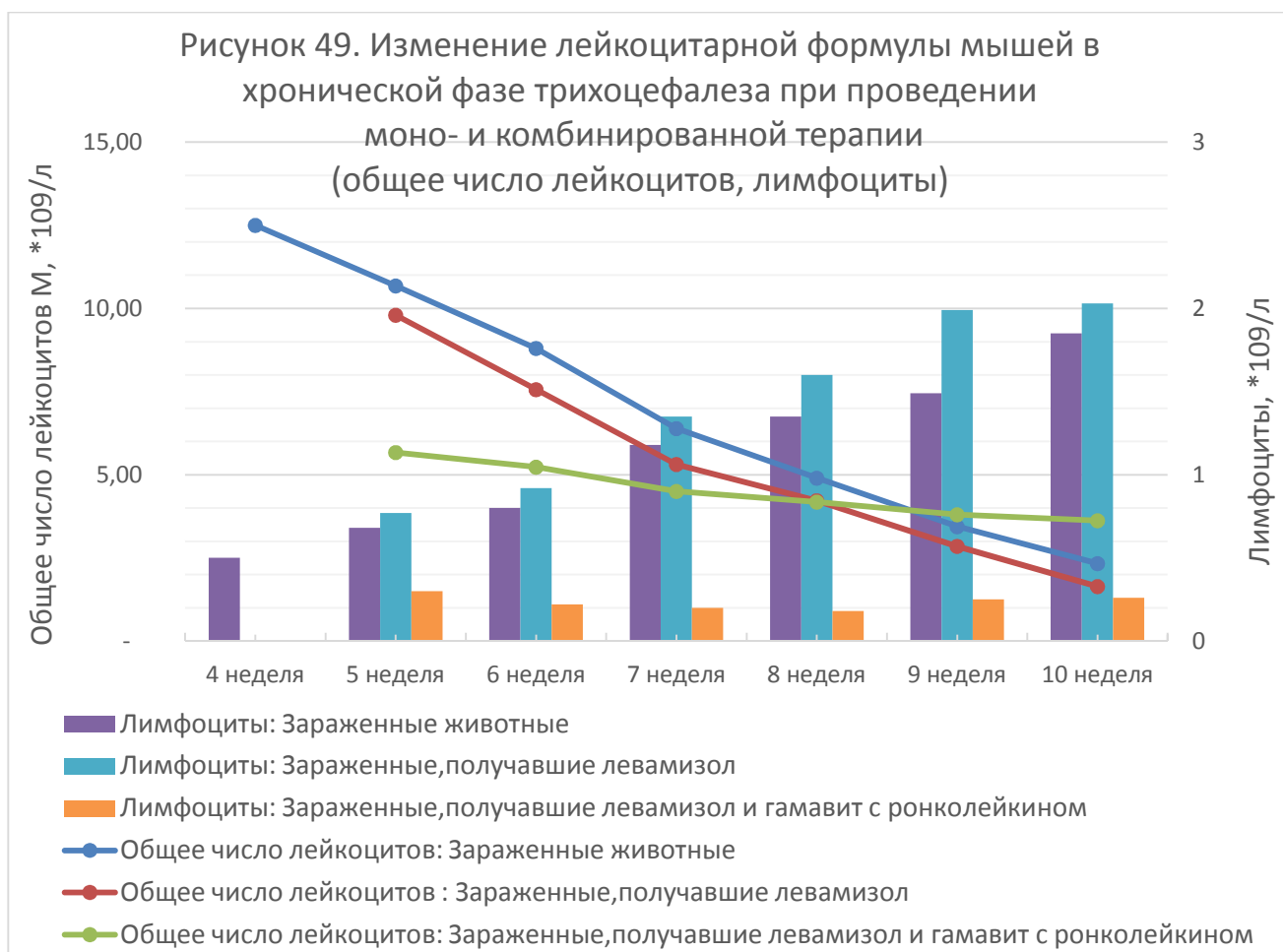
остаточное явление эозинофилии, то есть четко выраженной лейкопенией, что является признаком вторичной паразитогенной иммуносупрессии. Трансформация свойств иммунной системы хозяина при инвазии проявлялась также уменьшением числа Т-лимфоцитов и заметным снижением В-лимфоцитов. Вторичная недостаточность Т-системы достигала максимума к концу 8-10-й недели инвазии. Результаты исследований представлены на рис. 49, 50 и в табл. 78, 79, 80 (Приложение).

Проведение антигельминтной монотерапии «показало аналогичное, характерное для хронической фазы гельминтозов, угнетение клеточного иммунитета, выраженное в более или менее выраженном снижении количества общих лейкоцитов при сохранении признаков эозинофилии. При этом, развивалось дополнительное смещение баланса иммунологических показателей, выраженное в форме снижения количества моноцитов, гетерофилов (нейтрофилов) и лимфоцитов периферической крови, а также в форме нарушения нормальных соотношений других клеточных суб- популяций, что служит основой нарушения иммунологической реактивности» [75].

Так, лечение сифациоза мышей альбендазолом уменьшало общее число лейкоцитов с 14,80 до 10,21(*10⁹/л), уменьшало общее количество лимфоцитов – с 6,02 до 4,23 (*10⁹/л), из которых уровень Т-лимфоцитов снижался более интенсивно с 3,10 до 1,55(*10⁹/л), а уровень В-лимфоцитов снижался плавно и незначительно с 2,84 до 1,75(*10⁹/л).

Лечение трихоцефалеза мышей левамизолом менее интенсивно уменьшало общее число лейкоцитов с 9,70 до 6,86 (*10⁹/л), уменьшало количество лимфоцитов – с 4,80 до 2,80(*10⁹/л), из которых уровень Т-лимфоцитов также снижался более интенсивно с 3,48 до 1,13(*10⁹/л), чем уровень В-лимфоцитов - с 1,33 до 1,05(*10⁹/л).

При лечении пассалуроза кроликов мебендазолом общее число лейкоцитов уменьшалось с 16,22 до 5,20(*10⁹/л), уменьшалось общее количество лимфоцитов – с 9,22 до 2,70(*10⁹/л), значительно снижался уровень Т-



лимфоцитов с 2,22 до 0,67(*10⁹/л) и уровень В-лимфоцитов - с 6,40 до 2,44 (*10⁹/л). Все отличия являлись достоверно значимыми в сравнении с контролем и началом эксперимента при $P < 0,05$.

Проведение комплексной терапии и дополнительное введение к антигельминтным препаратам иммуностимулятора ронколейкина и антиоксиданта гамавита усиливало иммунноклеточные реакции в крови и лимфоидных органах до уровня, свидетельствующего о нормализации иммунного баланса во всем организме.

Глава 2.6. Микро - морфологические признаки иммунопатологии при гельминтозах и их лечении

2.6.1. Микро - морфологические признаки иммунопатологии в острой фазе гельминтозов

«Гельминты оказывают выраженное негативное влияние и на состояние отдельных органов и тканей, и на весь организм в целом. Ферменты и метаболиты, которые выделяют личинки гельминтов, обладают высокой антигенной активностью (гиалуронидаза, протеолитические ферменты), способствуют активации системы комплемента и выделению простагландинов клетками, окружающими гельминтов, что приводит к развитию острых и даже генерализованных воспалительных реакций, характерных для острой фазы инвазии, облегчающих паразиту проникновение в ткани и обеспечивающих оптимальные условия для развития личинок. С этого же момента в организме хозяина начинаются процессы иммуногенеза с включением клеточных и гуморальных механизмов иммунитета» [52, 291 и др.].

Микроскопические исследования *желудочно-кишечного тракта* показали «наличие воспалительных реакций с интенсивной пролиферацией клеток ретикулоэндотелиальной системы. Было установлено, что при гельминтозах формируются преимущественно лимфоидные воспалительные инфильтраты, а также развиваются дистрофические, некробиотические и некротические процессы в зависимости от стадии развития гельминтоза, являющиеся следствием токсического воздействия продуктов жизнедеятельности гельминтов» [79]. На всем протяжении острой стадии гельминтозов отмечалось расширение кровеносных сосудов, гиперемия и утолщение слизистой оболочки кишечника.

Так, на 2-3-и сутки при сифациозе мышей, на 7-14-е сутки при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов в глубоких железах кишечника наблюдалась более или менее выраженная атрофия железистой ткани. «С

внутренней поверхности желез в непосредственном контакте с телом паразита располагался слой из фибробластов, лимфоидных и лейкоцитарных элементов и большого количества плотно расположенных гигантских клеток. За зоной клеточного инфильтрата находилась рыхлая соединительная ткань с большим скоплением эозинофилов. В стенке кишечника развивался незначительный отек, наблюдались расширение кровеносных сосудов, а также лимфоидные и лейкоцитарные инфильтраты» [79] (рис. 51, 52, 53).

Через 4-5 суток при сифациозе мышей и на 17-21-е сутки после заражения при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов, в слизистой оболочке кишечника наблюдались более глубокая атрофия гигантских желез, а также постепенно усиливающиеся дегенеративно-десквамативные процессы в эпителии слизистой оболочки. На серозной оболочке тонкого кишечника в остром периоде развивалось острое фибринозное воспаление, переходившее к концу периода в продуктивное воспаление вследствие прогрессирующей пролиферации клеток мезенхимы, развития капилляров и рассасывания фибрина. По нашему мнению, пролиферация и формообразовательная деятельность клеток пролиферата способствуют образованию капсул вокруг нематод.

К концу острого периода интенсивно «развивались приспособительные реакции, направленные на удаление погибших гельминтов, рассасывание и детоксикацию продуктов распада. При этом происходило разрыхление некротического слоя, активация гигантских клеток и эозинофилов» [79].

В слизистой оболочке развивалось десквамативное катаральное воспаление подострого типа. Отек и воспалительная инфильтрация охватывали не только слизистую оболочку, но и подслизистый слой. Эти нарушения характеризовались усиленной пролиферацией эпителия крипт, что до определенного момента восполняло быстро отторгающиеся энтероциты ворсинок. Однако со временем данный механизм оказывается неспособным обеспечить восстановление огромного числа гибнущих эпителиальных клеток, вследствие чего ворсинки кишечника укорачиваются и атрофируются.

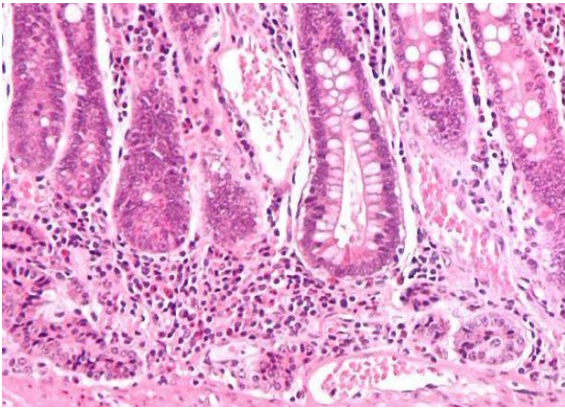


Рис. 51. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 3 сутки при сифациозе. Полнокровие и отечность слизистой. Лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин. (x400).

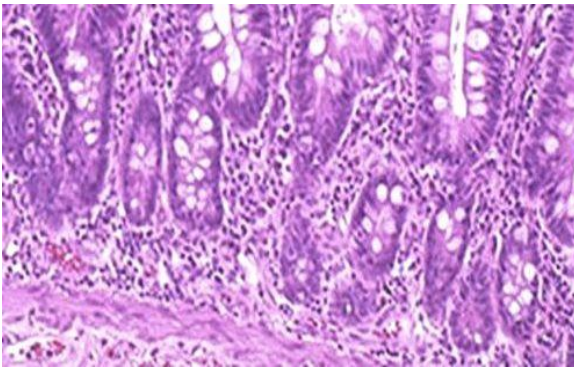


Рис. 52. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 14 сутки при трихоцефалезе. Вакуолярная белковая дистрофия эпителия. Гематоксилин-эозин. (x400).

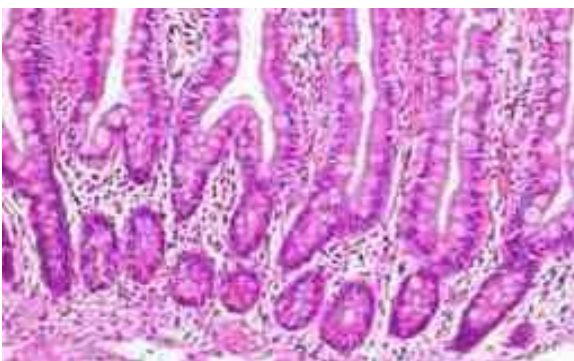


Рис. 53. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 10 сутки при пассалурозе. Полнокровие, отечность, инфильтрация ворсин и стромы. Гематоксилин-эозин. (x400).

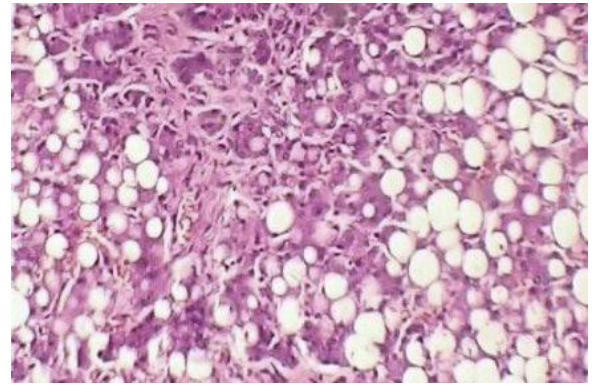


Рис. 54. Микрофотография участка печени мыши на 7 сутки при сифациозе. Полнокровие. Диффузная жировая дистрофия. Лимфоидные пролифераты вокруг желчных протоков. Гематоксилин-эозин. (x400).

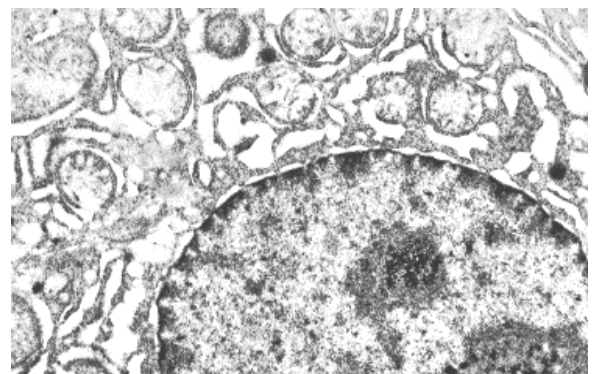


Рис. 55. Электронная микрофотография участка печени мыши на 10 сутки при трихоцефалезе. Расширение перинуклеарного пространства. Набухание митохондрий, деструкция крист. (x 15 000).

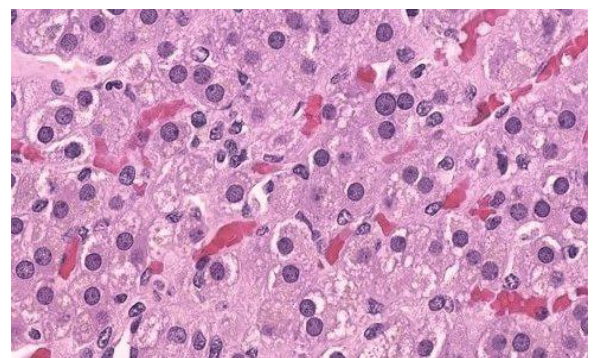


Рис. 56. Микрофотография участка печени кролика на 14 сутки при пассалурозе. Гиперемия, дистрофия гепатоцитов, нарушение балочного строя. Гематоксилин эозин. (x 600).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее патогенное воздействие на организм хозяина в остром периоде заболевания оказывают трихоцефалюсы при внедрении в стенку кишечника и во время созревания. Вызываемая ими перфорация стенки кишечника нарушает нервно-мышечный аппарат, что приводит к нарушению секреторной и моторной функции кишечника. В стенке кишечника на месте дефекта ткани возникают язвенно-некротические процессы.

Воспалительная реакция в данном случае носила очевидный характер иммунного воспаления. Нарушения секреции, дистрофия и слущивание эпителиоцитов, нарушение микрокровообращения и проницаемости стенок сосудов, пролиферация клеточных элементов сосудистой стенки с периваскулярными изменениями структурно-химических свойств соединительной ткани совпадали во времени и протекали параллельно клеточным реакциям, выразившимся в последовательной смене в составе инфильтратов различных популяций лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, тучных клеток и фибробластов. Упомянутые процессы сопровождалась перестройкой структуры лимфоидных фолликулов тонкой кишки, что указывало на смену фаз местного и общего иммунного ответа организма хозяина на инвазию.

В остром периоде гельминтозов «ведущим патогенетическим фактором является сенсibilизация организма и его готовность к аллергическим реакциям при повторном поступлении антигенов гельминта, что характерно для всех гельминтозов, поэтому их относят к заболеваниям с обязательным аллергическим компонентом» [145, 153, 206, 280 и др.].

Признаком аллергической реакции вообще и при гельминтозах в частности можно считать инфильтрацию тканей эозинофилами. Так, выраженная лейкоцитарная инфильтрация с большим количеством эозинофилов в собственно слизистой оболочке обнаруживается в кишечнике мышей при сифациозе и трихоцефалезе, а также при пассалурозе кроликов (рис. 51, 52, 53).

Печень в организме животных, помимо секреторных, выполняет большое число метаболических функций, чрезвычайно важных для поддержания гомеостаза и жизнедеятельности организма. Гепатоциты определяют обмен белков, углеводов и жиров, гормонов и витаминов, а также выполняют функцию детоксикации вредных соединений, способных вызвать в организме токсические повреждения. Все это свидетельствует об исключительной значимости данного органа не только в развитии патологических процессов в организме хозяина при гельминтозах, но и при формировании приспособительных реакций в ответ на инвазию.

На ранних этапах острой фазы гельминтозов (3-и сутки при сифациозе мышей и 7-10-е сутки при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов) мы обнаружили в печени животных дисконфлексацию гепатоцитов в балках, а также начальные признаки в их цитоплазме вакуольной мелкокапельной дистрофии. В ядрах гепатоцитов происходило перераспределение хроматина к их периферии. Центральные вены и портальные тракты оставались полнокровными, вокруг них были видны единичные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 54, 55, 56).

К концу острого периода, т.е. к 7-м суткам при сифациозе и на 21-28-е сутки от начала заражения при трихоцефалезе и пассалурозе в печени подопытных животных наблюдалось постепенное прогрессирование патологических изменений, особенно - в паренхиме органа. В строме были обнаружены дистрофия и пролиферация эндотелия сосудов, а также усиление проницаемости сосудов триад. В периваскулярных областях появлялись лимфоплазмочитарные клеточные инфильтраты, среди которых встречались полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги. В паренхиме печени, наряду с дистрофическими и некробиотическими изменениями, наблюдалась очаговая пролиферация ретикулярных эндотелиоцитов, и появление гранулемо - подобных образований. В их составе найдены макрофаги и лимфоциты. Отмечалось увеличение областей с белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, а также расширение просветов

синусоидов.

Электронно-микроскопическое исследование позволило зафиксировать дистрофические изменения гепатоцитов, сопровождающиеся перестройкой их органелл. Наблюдалась редукция микроворсинок на синусоидном полюсе гепатоцитов с одновременным их сдуванием в пространстве Диссе. К концу острого периода гельминтозов в гепатоцитах накапливались липидо-подобные включения. Выраженная деструкция митохондрий сопровождалась их набуханием, разрушением крист, лизисом. В гепатоцитах значительно увеличивалось число лизосом и ауто – фаго – лизосом, нарастала дегрануляция зернистой эндоплазматической сети (рис. 55).

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что развитие инвазий сопровождается формированием в ткани печени дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений, которые нарастают в динамике эксперимента. Лимфоидно-плазмноклеточная пролиферация, гранулематоз и характерные сосудистые поражения в печени при большинстве гельминтозов свидетельствуют об иммунном характере поражения органа и позволяют говорить о неспецифической (антигенной) природе развивающегося воспаления [40, 45, 54, 76, 174, 205, 254 и др.].

Поражения *легких* у экспериментальных животных отмечались уже на 2-3-и сутки после заражения при сифациозе мышей и на 7-10-е сутки при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов: в меж- альвеолярных пространствах и в зоне расширенных сосудов микроциркуляторного русла обнаруживались обширные участки клеточной инфильтрации и очаги геморрагий. Указанные изменения носили мелкоочаговый характер. Эпителий бронхов в этих участках подвергался деструктивным изменениям с частичной десквамацией и обтурацией некоторых бронхов слущенным эпителием и слизью.

В острой фазе трихоцефалеза мышей в легких отмечались зоны с малой отечностью мелких бронхов и бронхиол. Меж- альвеолярные перегородки были заметно утолщены за счет клеточной инфильтрации с явно

выраженным уменьшением просвета альвеол. Комплексное использование гистологических и электронно-микроскопических методов позволило проследить степень развития патологических процессов в легких мышей и обнаружить нарушение кровообращения и участки спадения альвеол. Отмечено также набухание в отдельных местах клеток альвеолярного эпителия (рис. 57, 58, 59, 60).

Через 4-5 суток после заражения сифациозом и через 14-17 суток после заражения трихоцефалезом и пассалурозом наблюдались выраженные воспалительные изменения, гиперемия легочной паренхимы. Изменения носили очаговый или диффузный характер и располагались преимущественно периваскулярно в паренхиме. Явления перибронхита сопровождалось дистрофическими изменениями стенок бронхов, элиминацией эпителия в просвет бронхов, пикнозом ядер гладкомышечных клеток.

В острой фазе гельминтозов закономерно развиваются поражения *сердечной мышцы*. Как известно, глубина поражения сердечной мышцы определяет тяжесть течения острой фазы гельминтозов [159, 174, 205, 210, 211, 325 и др.].

В середине острой фазы гельминтозов отмечались диффузно-очаговая гранулематозная реакции и васкулиты с периваскулярной и межуточной кругло - клеточной инфильтрацией, фибриноидным набуханием и некрозом стенок сосудов, тромбозами, а также некрозом миофибрилл, что является морфологическим выражением миокардита. Обширные инфильтраты обнаруживались в перикарде. Отмечались преимущественно геморрагические и некротические явления, иногда возникала эозинофильная инфильтрация (рис. 61, 62, 63).

К концу острой фазы гельминтозов, т.е. к 6-7-м суткам при сифациозе и к 21-28 суткам при трихоцефалезе и пассалурозе, проявлялся аллергический

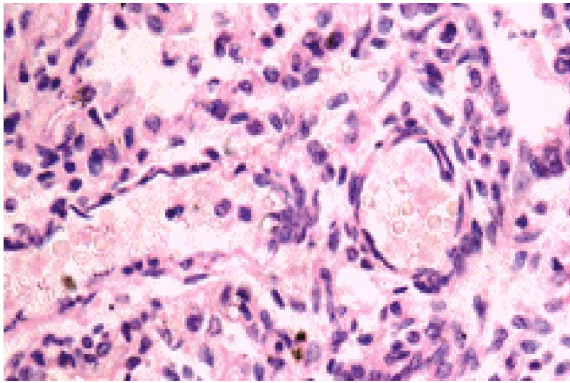


Рис. 57. Микрофотография участка легких мыши на 3 сутки при сифациозе. Гиперемия и стазы в капиллярах, участки бронхопневмонии. Гематоксилин - эозин (x 600).

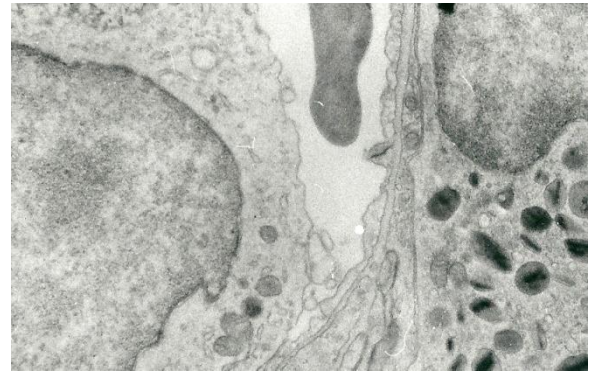


Рис. 60. Электронная микрофотография участка легких кролика на 10 сутки при пассалурозе. Расширение капилляров межальвеолярных перегородок. Периваскулярный отек (x 20 000).

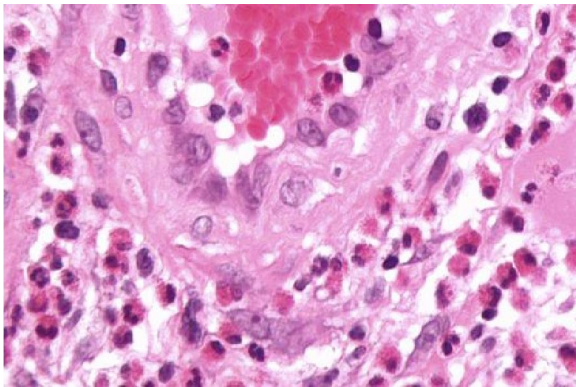


Рис. 58. Микрофотография участка легких мыши на 14 сутки при трихоцефалезе. Полнокровие сосудов, организация воспалительного процесса. Гематоксилин - эозин (x 900).

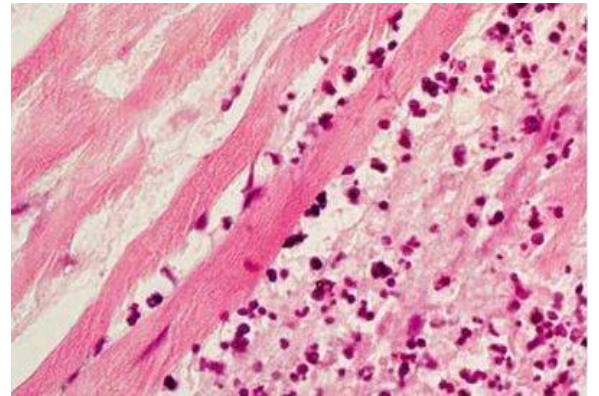


Рис. 61. Микрофотография участка сердца мыши на 17 сутки при трихоцефалезе. Набухание кардиомиоцитов, деформация ядер. Гематоксилин - эозин (x 900).

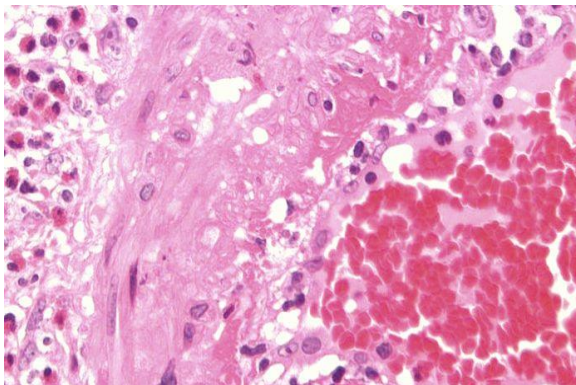


Рис. 59. Микрофотография участка легких кролика на 14 сутки при пассалурозе. Выраженное расстройство кровообращения. Гематоксилин - эозин (x 900).

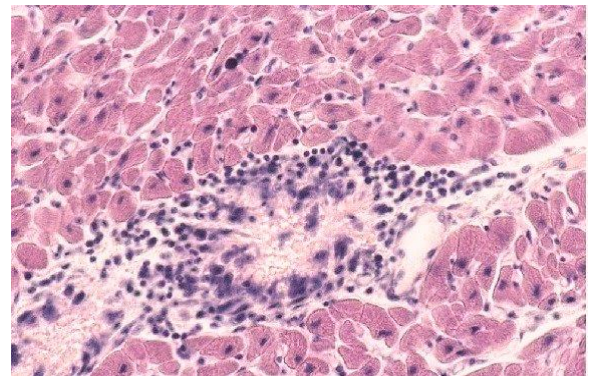


Рис. 62. Микрофотография участка сердца кролика на 14 сутки при пассалурозе. Полнокровие сосудов. Лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин - эозин (x 900).

характер поражения сердечной мышцы, особенно отчетливо выраженный на фоне эозинофильного миокардита, что позволяет отнести последний к иммунопатологической фазе болезни. При этом в миокарде развивались тяжелые поражения сосудов с набуханием сосудистых стенок, периваскулярным отеком, отеком межуточной ткани и оболочек сердца, сосудистого эндотелия, гиалиноз стенок сосудов. Гранулематозная реакция свидетельствуют о том, что в острой фазе патологического процесса происходит периваскулярная и субэндокардиальная пролиферация лимфогистиоцитарных элементов и плазматических клеток, инфильтрация межмышечных перегородок стромы клапанов.

Морфологическое изучение сердечной мышцы при гельминтозах позволило также обнаружить и миокарде мелкие очаги белковой дистрофии, сопровождавшиеся гомогенизацией саркоплазмы, полиморфизмом ядер, их пикнозом и лизисом. Кроме того, наблюдались полнокровие капилляров, точечные геморрагии, а в отдельных случаях - незначительная лимфоидная инфильтрация периваскулярной межуточной ткани.

С помощью электронной микроскопии в мышечных прослойках соединительной ткани сердца на фоне расширения сосудов микроциркуляторного русла и развития периваскулярного отека, сопровождавшегося лимфоидной инфильтрацией ткани, в миокарде формировались крупноочаговые инфильтраты лимфоцитов, а также происходила пролиферация фибробластов. Значительные деструктивные процессы были найдены в митохондриях. Они проявлялись разрушением наружной мембраны органоидов, дезорганизацией крист, просветлением матрикса. Наряду с этим увеличивался просвет канальцев эндоплазматической сети и нарастало число открытых пор в ядерной оболочке, что, по нашему мнению, может свидетельствовать об активном синтезе РНК и выходе их в цитоплазму, вероятно, как компенсаторной реакции на повышенный распад внутриклеточных структур (рис. 64, 65).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют

предположить, что патогенез обнаруженных изменений структуры миокарда сердца в острой фазе гельминтозов связан, в основном, с нарушением процессов микро-циркуляции вследствие аллергизации организма животных экзо- и эндотоксинами гельминтов. Иммунологические реакции в виде плазмноклеточной инфильтрации межлочечной ткани сердца при экспериментальном заражении отчетливо выявлялись уже к концу острой фазы гельминтозов.

Микроскопические изменения в *почках* животных при гельминтозах связаны, как правило, с токсическим воздействием секреторно-экскреторных продуктов (СЭП) гельминтов на весь организм хозяина и участием почек в выведении продуктов жизнедеятельности и метаболитов гельминтов из крови. Подтверждением нарушения белкового обмена и патологией в почках во время инвазии могут служить многочисленные исследования [45, 46, 174, 205, 210, 211, 254 и др.].

Через 5-7 сут при сифациозе мышей и через 14-21 сут при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов была выявлена умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация органа, включающая различные формы лимфоидных элементов. В почечных тельцах были выявлены признаки нарушения структуры наружного и внутреннего листков капсул и расширение их просвета (рис. 66, 67, 68).

К концу острого периода гельминтозов в почках животных структурные изменения были более выраженными: встречались обширные участки некроза эпителия извитых канальцев почек (некротический нефроз) и кариолиз. Просветы расширенных кровеносных сосудов полностью были заполнены эритроцитами. Появлялись участки зернистой белковой дистрофии эпителия почечных канальцев проксимального и дистального отделов. Просвет канальцев резко был сужен. Полость клубочков и капсул была заполнена белковым экссудатом.

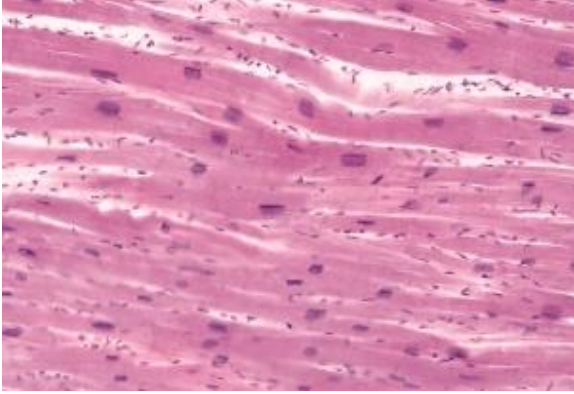


Рис. 63. Микрофотография участка сердца кролика на 21 сутки при пассалурозе. Отек тканей. Деформация ядер. Гематоксилин - эозин (x 900).

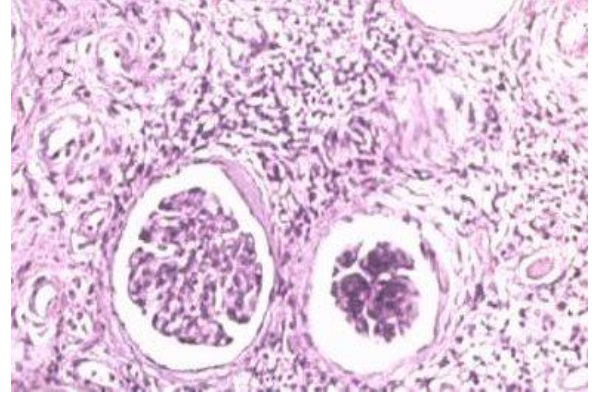


Рис. 66. Микрофотография участка почки мыши на 7 сутки при сифациозе. Отек тканей. Участки некроза нефроцитов. Нарушение кровообращения. Гематоксилин - эозин (x 600).

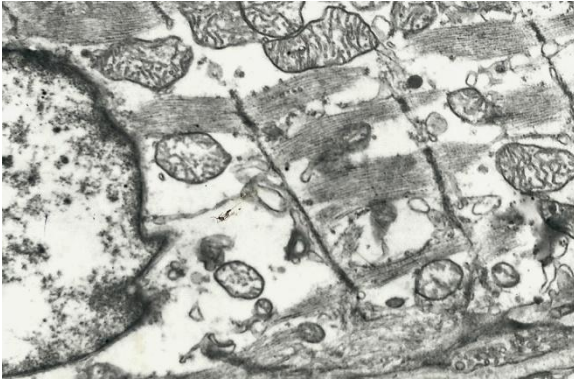


Рис. 64. Электронная микрофотография участка сердца кролика на 10 сутки при пассалурозе. Внутриклеточный отек. Деструкция миофибрилл кардиомиоцитов (x 12 000).

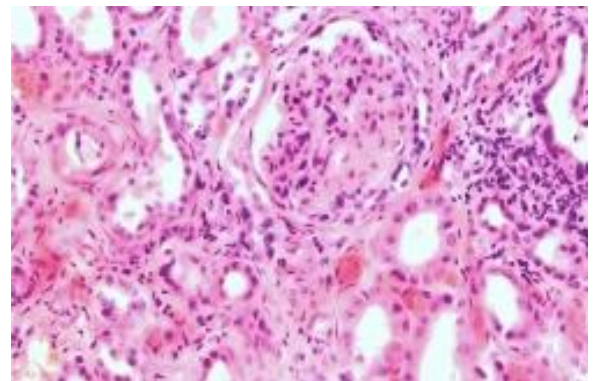


Рис. 67. Микрофотография участка почки мыши на 14 сутки при трихоцефалезе. Отек тканей. Некроз эпителия канальцев. Нарушение кровообращения. Стаз капилляров. Гематоксилин - эозин (x 600).



Рис. 65. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 17 сутки при трихоцефалезе. Внутриклеточный отек кардио - миоцитов. Дискомплексация миофибрилл. Гиперплазия митохондрий. (x 18 000).

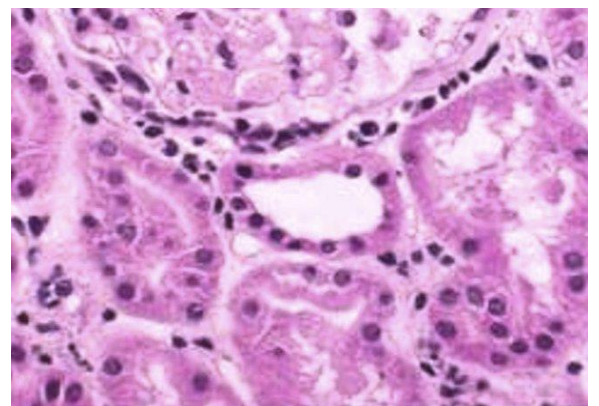


Рис. 68. Микрофотография участка почки кролика на 21 сутки при пассалурозе. Отек тканей. Признаки гломерулонефрита. Участки некроза. Деформация ядер. Гематоксилин - эозин (x 900).

Электронно-микроскопические исследования показали внутриклеточный отек эпителия канальцев, деструкцию и гиперплазию митохондрий, деформацию ядер (рис. 69, 70, 71).

Таким образом, в начальной стадии инвазии наблюдается развитие слабовыраженных и быстро исчезающих дистрофических изменений на фоне нарушения кровообращения органа. При более поздних сроках острой фазы гельминтозов развивается картина нефрозо - нефрита, наиболее выраженная в проксимальных и дистальных отделах нефронов.

Исследования свидетельствуют о том, что в пато - морфогенезе почек огромное значение имеет сенсibilизация организма хозяина, обусловленная гельминтозами, с локализацией проявлений гиперчувствительности в сосудистых клубочках почек. В свою очередь, в связи с первичным повреждением гломерулярного фильтра, т.е. клубочков, у зараженных животных возможно развитие нефроза, ведущими морфологическими признаками которого являются дистрофические и некробиотические изменения эпителия почечных канальцев.

В селезенке животных в острой фазе сифациоза мышей, трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов отмечалась гиперплазия фолликулов наряду с разрежением их центров размножения.

В красной и белой пульпе селезенки, а также во вновь образованных лимфоидных фолликуло - образных очагах, была отмечена плазматизация. Вышеописанные гиперпластические проявления в фолликулярном аппарате селезенки, а также ярко выраженная плазматизация ретикулярных клеток красной пульпы и клеточных элементов в фолликулах можно рассматривать как морфологическое проявление иммунной стимуляции (рис. 72, 73, 74).

Электронно-микроскопические исследования позволили выявить внутриклеточный отек спленоцитов, признаки вакуолярной дистрофии, деформацию ядер и деструкцию митохондрий (рис. 75, 76, 77).



Рис. 69. Электронная микрофотография участка почки мыши на 7 сутки при сифациозе. Внутриклеточный отек эпителия канальцев. Деструкция и гиперплазия митохондрий (x 30 000).

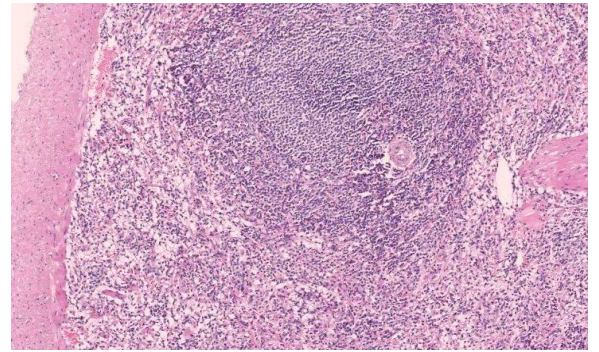


Рис. 72. Микрофотография участка селезенки мыши на 7 сутки при сифациозе. Гиперплазия фолликулов. Полнокровие сосудов. Эозинофилия. Гематоксилин - эозин (x 150).

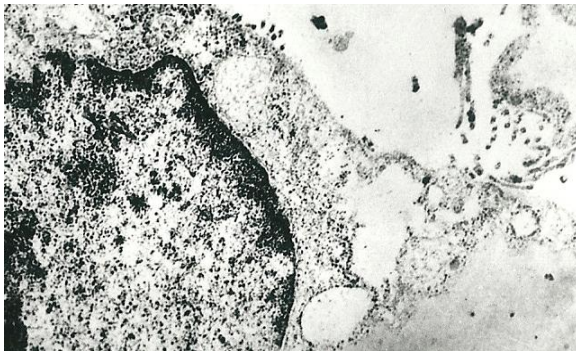


Рис. 70. Электронная микрофотография участка почки мыши на 21 сутки при трихоцефалезе. Лимфоидная инфильтрация мозгового вещества. Деформация ядра (x 20 000).

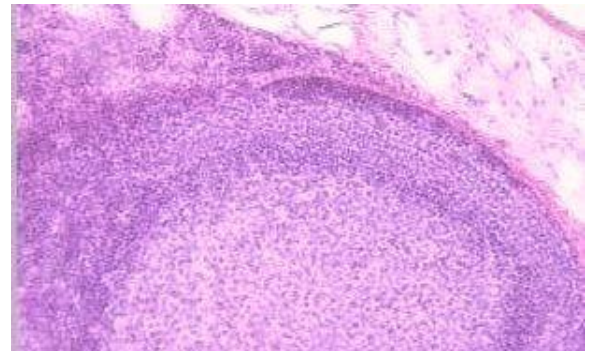


Рис. 73. Микрофотография участка селезенки мыши на 14 сутки при трихоцефалезе. Утолщение серозной оболочки. Отек органа. Полнокровие пульпы. Гематоксилин - эозин (x 600).



Рис. 71. Электронная микрофотография участка почки кролика на 17 сутки при пассалурозе. Внутриклеточный отек эпителия канальцев. Воспалительная инфильтрация. Зернистая дистрофия (x 24 000).

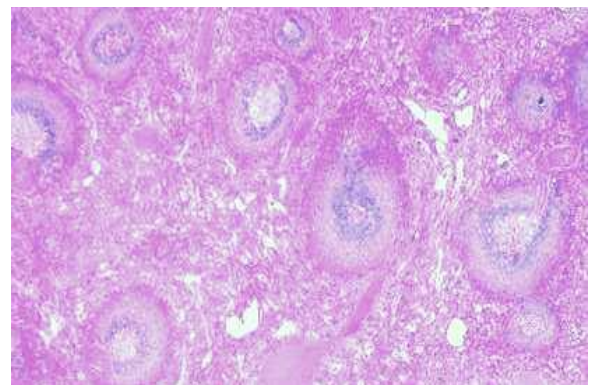


Рис. 74. Микрофотография участка селезенки кролика на 21 сутки при пассалурозе. Лимфоидная инфильтрация. Расширение венозных синусов. Гиперплазия органа. Гематоксилин - эозин (x 200).

К концу острой стадии гельминтозов в селезенке было установлено повышение активности и накопление иммуно - активных клеток. Возникновение иммунопатологических реакций, по нашему мнению, может стимулироваться некоторыми ферментами личинок нематод, например коллагеназой и гиалуронидазой, способствующими нарушению гистогематического барьера.

В *тимусе* отмечались выраженная гиперплазия с лимфоидными фолликулами, характерная для аутоиммунных заболеваний [253] и нарушение кровообращения. В расширенных периваскулярных пространствах тимуса накапливались плазматические клетки, В-лимфоциты, появлялись фолликулы. Электронная микроскопия позволила установить внутриклеточные отеки, деструкцию крист митохондрий, деформацию ядер (рис. 78, 79, 80).

Эксперимент показал, что в острой фазе гельминтозов особенно выражено развитие реакций гиперчувствительности в форме аллергического воспаления в различных тканях. Аллергический ответ организма может проявляться самым различным образом, в том числе в виде лимфаденопатии, гиперэозинофилии, миалгий, легочного и абдоминального синдромов, гепатоспленомегалии и пр. По данным литературы, «ведущими и прогностически наиболее серьезными органными и системными поражениями, характерными для острой фазы гельминтозов, могут быть: аллергический миокардит, эозинофильная пневмония, менинго-энцефалит, гепатит, нарушения в системе гемостаза и др. В частности, в дыхательной системе может развиваться астмо-подобный синдром, включающий аллергическое воспаление, бронхиальную гипер-реактивность, обратимую бронхо-обструкцию, гиперсекрецию слизи, или формирование легочных эозинофильных инфильтратов» [174, 205, 281, 283, 284 и др.]. При хронизации

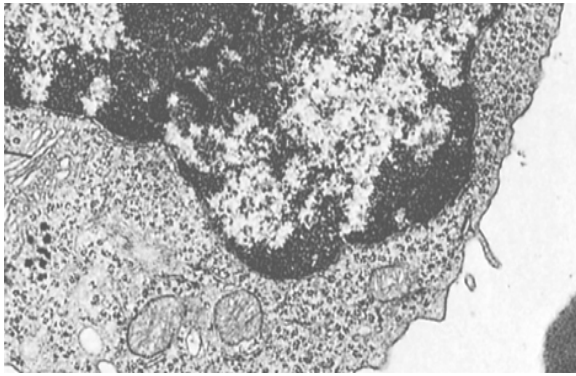


Рис. 75. Электронная микрофотография участка селезенки мыши на 7 сутки при сифациозе. Внутриклеточный отек спленоцита. Деформация ядра. Деструкция митохондрий (x 24 000).

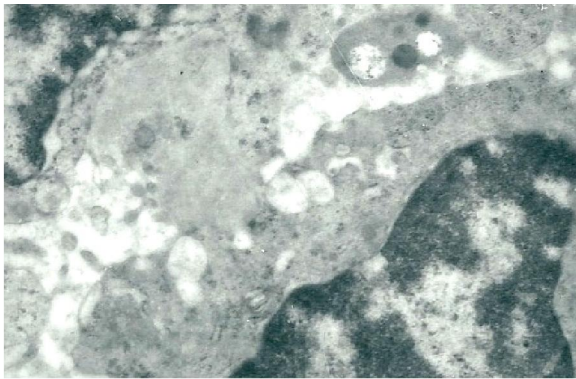


Рис. 76. Электронная микрофотография участка селезенки мыши на 10 сутки при трихоцефалезе. Отек спленоцита. Деформация ядра. Вакуолярная дистрофия (x 24 000).

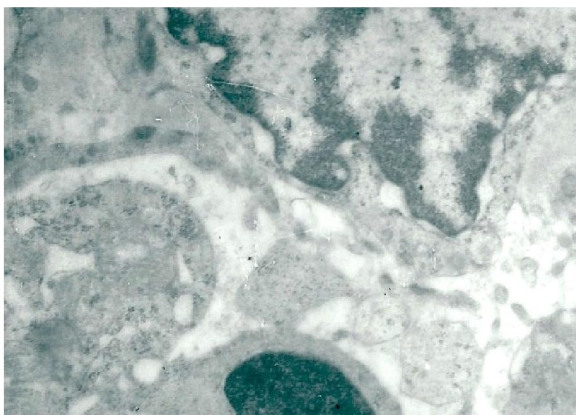


Рис. 77. Электронная микрофотография участка селезенки кролика на 14 сутки при пассалурозе. Периваскулярный отек. Деформация ядра спленоцита. Деструкция митохондрий (x 24 000).

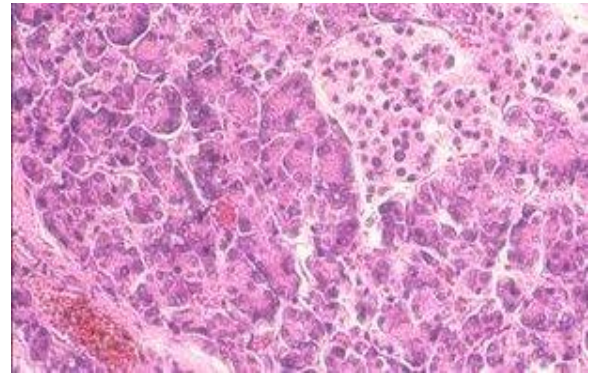


Рис. 78. Микрофотография участка тимуса мыши на 7 сутки при трихоцефалезе. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия органа. Стаз капилляров. Гематоксилин - эозин (x 400).

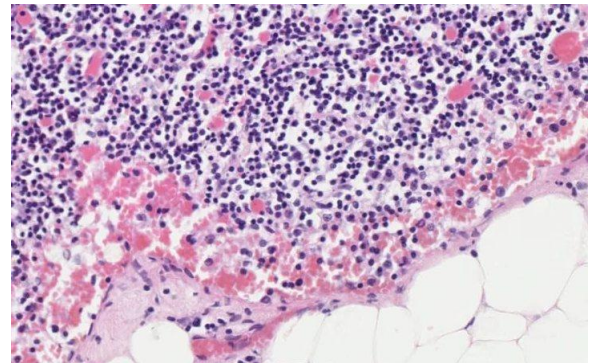


Рис. 79. Микрофотография участка тимуса кролика на 21 сутки при пассалурозе. Нарушение кровообращения. Стаз капилляров. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия органа. Гематоксилин - эозин (x 200).

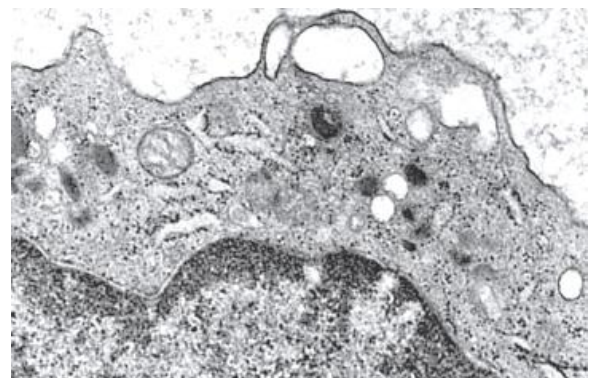


Рис. 80. Электронная микрофотография участка тимуса кролика на 14 сутки при пассалурозе. Гиперплазия. Отек тимоцита. Деформация ядра, деструкция митохондрий (x 22 000).

гельминтозов проявления аллергии выражены значительно слабее, чем в ранней стадии инвазии [124, 145, 152, 153, 206, 280, 345 и др.].

Характерным признаком воспаления в острой фазе гельминтозов является наличие в инфильтрате и среди клеток грануляционной ткани большого количества эозинофильных лейкоцитов, а также возникновение в тканях гранул. Клеточный состав гранул, их структура и локализация зависят от особенностей того или иного гельминтоза, вызывающего воспалительный процесс, хотя по морфологии они далеко не всегда являются специфическими. По нашему мнению, это связано с тем, что в формировании воспалительных гранул различного происхождения участвуют в разных количественных соотношениях по существу одни и те же клеточные элементы: гистиоциты, эпителиоидные клетки и плазмоциты с большей или меньшей примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. В гранулах при этом иногда обнаруживаются гигантские многоядерные клетки.

Все это свидетельствует «об изменениях резистентности организма и развитии иммунной гиперчувствительности и согласуется с имеющимися данными о развитии аллергии при большинстве гельминтозов» [124, 145, 152, 153, 192, 206, 210, 211, 280, 345 и др.].

2.6.2. Микро - морфологические признаки иммунопатологии в хронической фазе гельминтозов

Как показали исследования, «в процессе развития гельминтозного процесса реакции гиперчувствительности постепенно затухают, и на их фоне начинают развиваться процессы иммуносупрессии, приводящие к смене острой фазы гельминтоза на хроническую» [75, 79].

«В хронической фазе инвазий развивались более или менее обширные или генерализованные пролиферативные реакции в стенках сосудов и органах с формированием гранул и инфильтратов. Поражения органов в

основном были связаны с развитием системных васкулитов, остаточной эозинофильной инфильтрацией, диффузно-очаговым гранулематозом и сопровождающими их дистрофическими изменениями. Характер патологических процессов в этой стадии, как считает ряд авторов, зависит от особенностей биологии паразитов, их количества, продолжительности жизни, возможности суперинвазии и пр.» [52, 124 и др.].

При хроническом течении инвазий с 10-14-х суток после заражения сифациозом и с 28-35-х суток после заражения трихоцефалезом и пассалурозом в поврежденных местах стенки *тонкого кишечника* развивалась специфическая грануляционная ткань с большим количеством эозинофилов и гигантских клеток [79]. В дальнейшем на серозной оболочке тонкой кишки появлялась соединительнотканная капсула, со временем превращающаяся в фиброзную, где гельминты после половой продукции подвергались распаду.

У спонтанно зараженных аскаридозом и гетеракидозом цыплят мы отметили «образование некротического детрита, скопление гигантских клеток, гистиоцитов и фибробластов, вследствие чего, по нашему мнению, развивается гистиоцитарная пролиферация, ведущая к образованию узелков» [79]. Во многих местах стенки кишечника строма инфильтруется серозным экссудатом, что свидетельствует, как было отмечено выше, о воспалительной реакции в окружающих гельминта тканях. При этом наиболее отчетливо воспалительная реакция серозно-фибринозного характера выражалась в серозной оболочке кишечника.

Наиболее выраженные изменения геморрагического характера были нами выявлены через 2-3 недели после заражения сифациозом и через 6-8 недель после заражения трихоцефалезом и пассалурозом. Вышеуказанные изменения носили характер катарального воспаления, наиболее выраженного в начале инвазии и при ее пике. Воспаление сопровождалось «нарушением кровообращения в виде гиперемии и стазов капилляров, гиперплазией ворсин, дегенеративными и сосудистыми явлениями с некробиотическими и

некротическими изменениями в поверхностных слоях слизистой оболочки» [79], связанными, по нашему мнению, с наличием гельминтов, гиперплазией лимфатических узлов и скоплением псевдо - эозинофилов. Электронная микроскопия выявила деструкцию митохондрий, кардио - пикноз энтероцитов (рис. 81, 82, 83).

В печени животных поздняя форма гельминтозов вызывала умеренно выраженные процессы регенерации, набухание цитоплазмы гепатоцитов, склероз и значительную лимфогистиоцитарную инфильтрацию портальной стромы, а также набухание и склероз стенок мелких артериальных сосудов.

При этом печень несколько увеличивалась, в ней отмечались небольшие очаги дистрофии белкового характера. На верхушке печени возникали очаги венозного застоя (рис. 84, 85, 86).

Таким образом, в хронической стадии гельминтозов, наряду с общими признаками сенсibilизации и аллергии, развивались серьезные системные поражения печени с ярко выраженным иммунологическим характером изменений. Как уже было сказано выше, основой диффузного поражения печени являются гранулемы, образующиеся вследствие сенсibilизации антигенами паразитов [40, 54, 174, 205, 254 и др.].

Из сказанного становится очевидным, что системные поражения печени чаще всего связаны с периодом метаболической активности половозрелых форм гельминтов. Как известно, при массивных инвазиях тяжелые сосудистые поражения и пролиферативные процессы иммуноморфологического характера в печени могут привести к формированию хронических диффузных поражений органа (диффузный фиброз, активный хронический гепатит, цирроз, жировая дистрофия). При массовой гибели паразитов сенсibilизирующим агентом могут стать и соматические антигены гельминтов.

В дальнейшем происходит деструкция печеночных балок и некроз гепатоцитов, что в сочетании с инфильтративными процессами и активным образованием соединительной ткани может привести к циррозу, что вполне

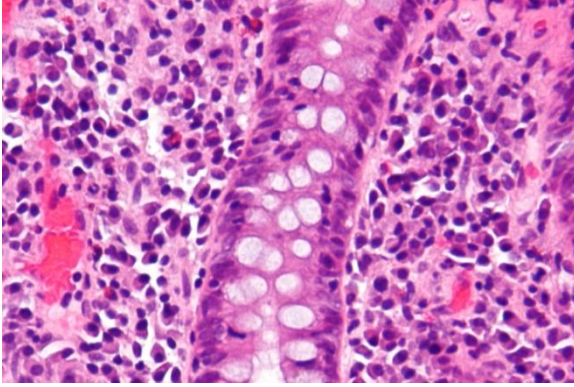


Рис. 81. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 35 сутки при трихоцефалезе. Гиперемия. Стаз капилляров. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия ворсин. Гематоксилин - эозин (x 600).

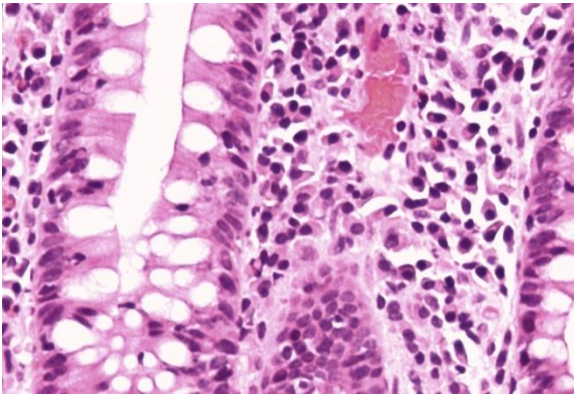


Рис. 82. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 42 сутки при пассалурозе. Гиперемия. Катаральное воспаление. Некроз. Гиперплазия стромы ворсин. Гематоксилин - эозин (x 600).

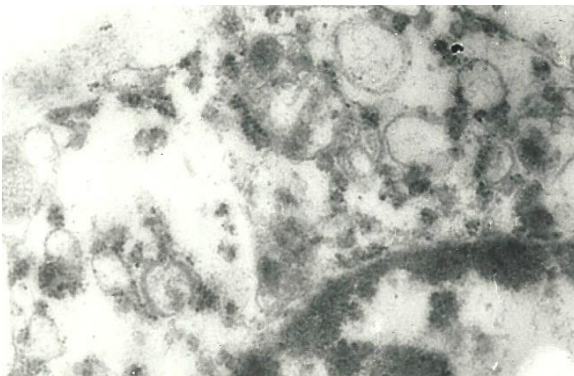


Рис. 83. Электронная микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 56 сутки при пассалурозе. Некроз энтероцита. Кариопикноз, деструкция митохондрий (x 22 000).

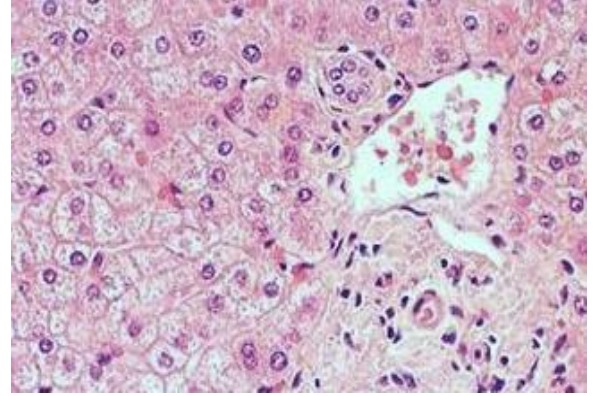


Рис. 84. Микрофотография участка печени мыши на 21 сутки при сифациозе. Набухание цитоплазмы гепатоцитов. белковая дистрофия. Кариопикноз. Гематоксилин - эозин (x 900).

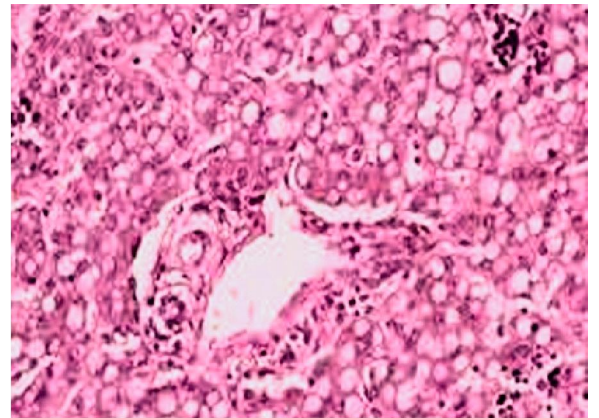


Рис. 85. Микрофотография участка печени мыши на 49 сутки при трихоцефалезе. Вакуолярная дистрофия. Некроз. Кариопикноз. Гематоксилин - эозин (x 600).

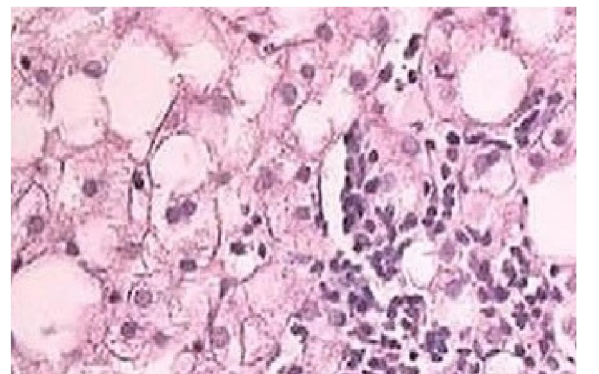


Рис. 86. Микрофотография участка печени кролика на 54 сутки при пассалурозе. Некроз гепатоцитов. Нарушение балочного строения. Кариопикноз. Гематоксилин-эозин(x900).

согласуется с литературными данными [54, 174, 254 и др.].

Изучая ультраструктуру печени зараженных животных, мы обнаружили в цитоплазме гепатоцитов набухание митохондрий с частичным разрушением крист и наружных мембран. В некоторых случаях отмечалось уплотнение митохондриального матрикса (рис. 87, 88, 89).

Первичные лизосомы перемещались к ядру гепатоцитов, число их возрастало. При этом лизосомы не содержали продуктов деградации субклеточных структур. Было отмечено также значительное расширение гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума. В цитоплазме гепатоцитов мы обнаружили уменьшение количества гликогена. Была отмечена тенденция к увеличению числа печеночных клеток с выраженным кариопикнозом и кариорексисом. Наблюдалась перестройка межклеточных контактов с образованием межклеточных мостиков и десмосом.

В свою очередь набухание гладкой и шероховатой эндоплазматической сети отражает, по нашему мнению, повышение активности детоксикационной системы гепатоцитов. Полученные данные говорят о том, что в основе изменений клеточных мембран эпителия желчных протоков лежат два процесса: снижение устойчивости мембран и токсическое воздействие метаболитов нематод, что проявлялось выпячиванием участков мембран.

В целом, изменения в печени животных в хронической фазе гельминтозов были связаны с нарушением кровообращения, которое в свою очередь приводит к возникновению дистрофических, некробиотических и некротических очагов.

В *легких* животных при всех гельминтозах отмечалась мелкоклеточная инфильтрация тканей вокруг сосудов и бронхов. В инфильтратах были найдены лимфоциты, гистиоциты и эозинофилы. Процессы перибронхиальной инфильтрации сопровождались изменениями в стенке бронхов, десквамацией эпителия и инфильтрацией тканей лейкоцитами.

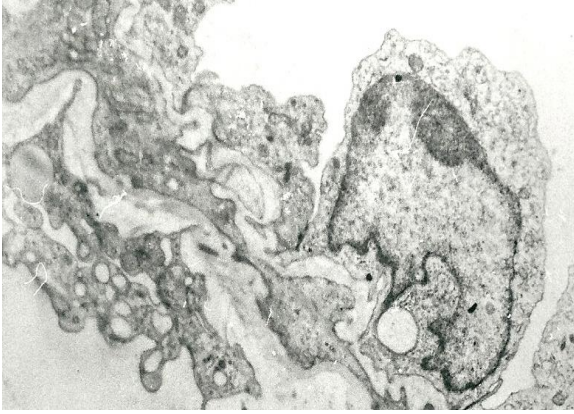


Рис. 87. Электронная микрофотография участка печени мыши на 49 сутки при трихоцефалезе. Некроз гепатоцита. Вакуолярная дистрофия. Кариопикноз, деструкция митохондрий (x 18 000).

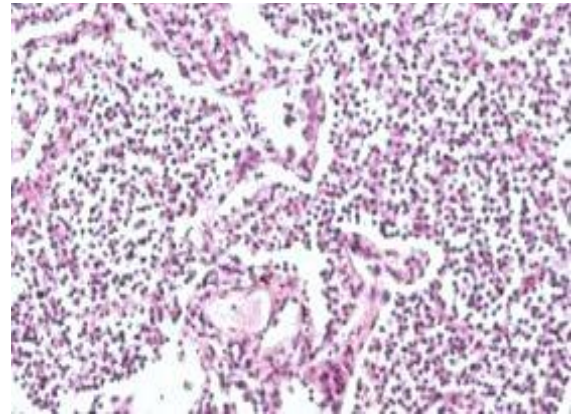


Рис. 90. Микрофотография участка легких мыши на 56 сутки при трихоцефалезе. Перибронхиальная инфильтрация. Десквамация эпителия. Гематоксилин - эозин (x 400).

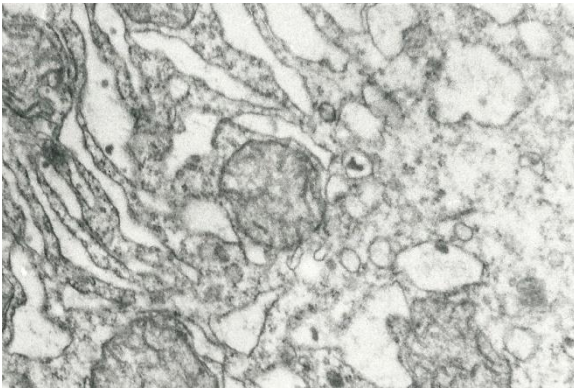


Рис. 88. Электронная микрофотография участка печени кролика на 49 сутки при пассалурозе. Гиперплазия эндоплазматической сети. Деструкция митохондрий. Вакуолярная дистрофия (x 22 000).

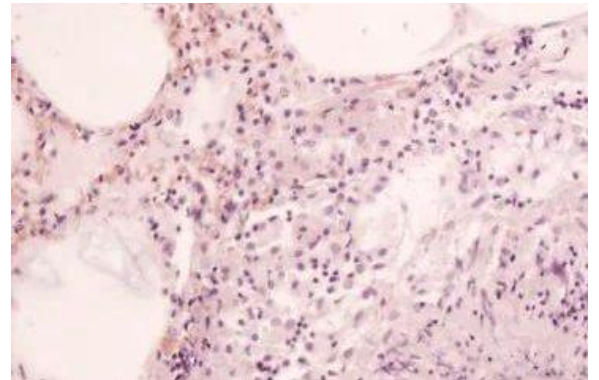


Рис. 91. Микрофотография участка легких цыплят при аскаридозе. Инфильтрация лейкоцитами. Ателектазы. Эмфизематозные очаги. Гематоксилин - эозин (x 600).

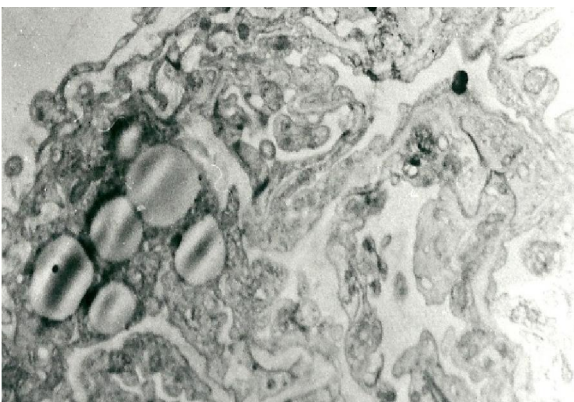


Рис. 89. Электронная микрофотография участка печени кролика на 56 сутки при пассалурозе. Липидная дистрофия. Деструкция митохондрий. Расширение эндоплазматической сети (x 22 000).

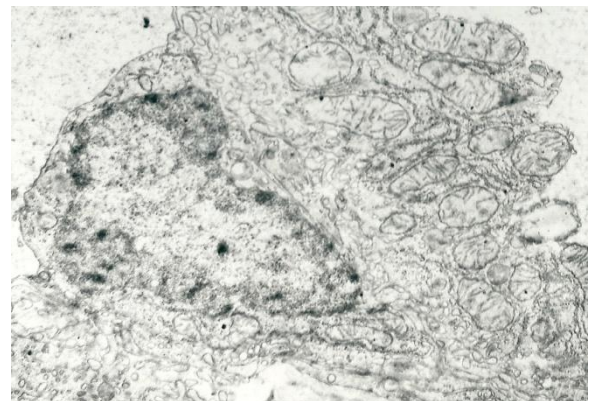


Рис. 92. Электронная микрофотография участка легких кролика на 56 сутки при пассалурозе. Кариопикноз альвеолоцита, деструкция митохондрий. Слизь в просвете альвеол (x 16 000).

В паренхиме легких кроликов при пассалурозе помимо этого были обнаружены ателектазы и участки эмфизематозного характера. В легких цыплят при аскаридиозе и гетеракидозе был выявлен клеточный отек альвеолярного эпителия и эндотелия. Отдельные группы митохондрий при этом подвергались деструкции. Часть эндотелиальных клеток была разрушена. В просвете бронхов находились слизь, клетки десквамированного эпителия и эозинофилы. Альвеолы были заметно расширенными и заполненными экссудатом. Электронная микроскопия показала кариопикноз в альвеолоцитах, деструкцию митохондрий, наличие слизи в просвете альвеол (рис. 90, 91, 92).

Таким образом, наличие в инфильтратах ткани легкого эозинофильного экссудата и плазматических клеток свидетельствует об иммунном механизме защитных реакций, которые были более выражены у животных при более интенсивных заражениях. Вышеизложенное подтверждает тот факт, что патологической основой легочного синдрома являются васкулиты неспецифического характера с периваскулярной лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрацией, с примесью эозинофилов, фибриноидным набуханием и некрозом стенок сосудов или стромы легких с дальнейшим исходом в гиалиноз.

В *миокарде* в хронической фазе гельминтозов развивались тяжелые поражения сосудов с набуханием сосудистых стенок, периваскулярным отеком, отеком межуточной ткани и оболочек сердца, десквамация сосудистого эндотелия, гиалиноз стенок сосудов. В этом периоде наблюдались также тяжелые изменения и некрозы миокарда (рис. 93, 94, 95). У животных отмечались выраженные васкулиты, тяжелая альтерация и интенсивная эозинофильная и лимфоидно-эозинофильная инфильтрация межуточной ткани, субэпикардальных слоев миокарда, эпикарда и эндокарда.

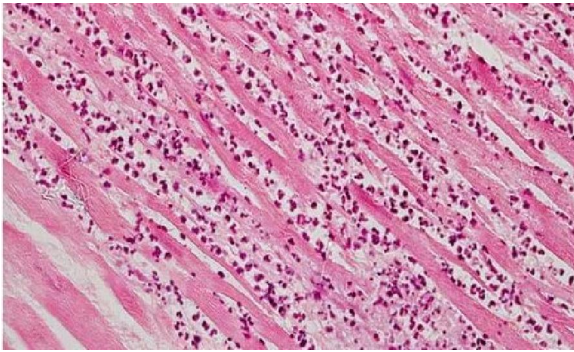


Рис. 93. Микрофотография участка сердца мыши на 49 сутки при трихоцефалезе. Инфильтрация лейкоцитами. Некроз отдельных кардиомиоцитов. Гематоксилин - эозин (x 600).

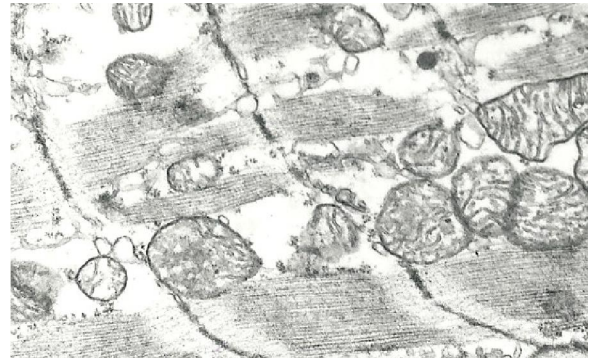


Рис. 96. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 56 сутки при трихоцефалезе. Дегенерация кардиомиоцитов. Гиперплазия крист митохондрий (x 22 000).

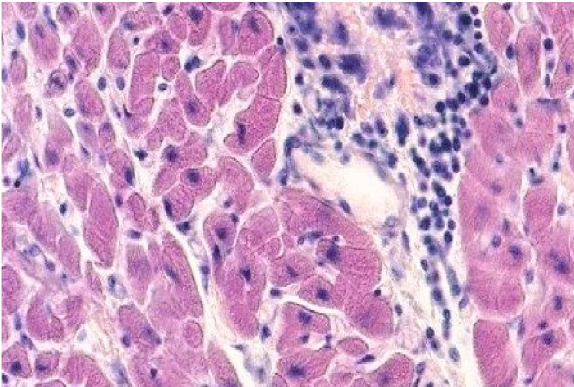


Рис. 94. Микрофотография участка сердца кролика на 63 сутки при пассалурозе. Лимфоцитарная инфильтрация. Периваскулярные скопления клеток вокруг очага фибриноидного некроза. Жировая дистрофия и лизис кардиомиоцитов. Гематоксилин - эозин (x 600).

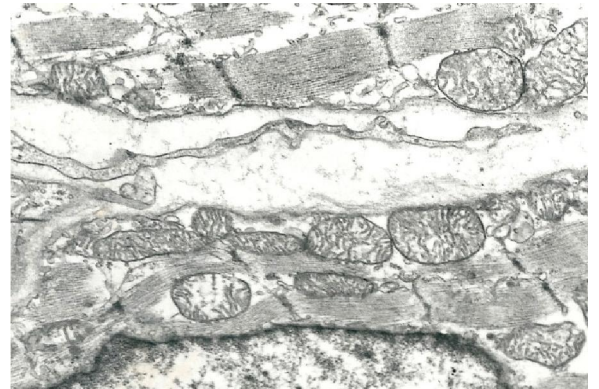


Рис. 97. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 63 сутки при пассалурозе. Отек и дегенерация кардиомиоцитов. Деформация ядра. Гиперплазия крист митохондрий. (x 22 000).

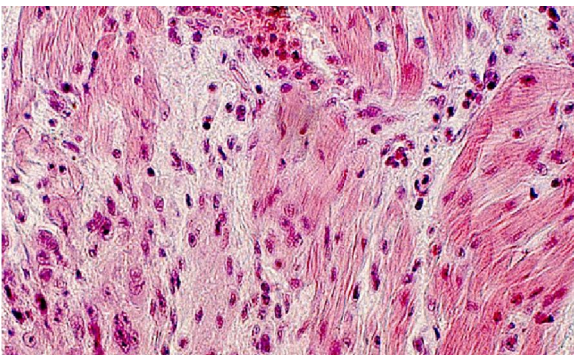


Рис. 95. Микрофотография участка сердца цыплят при гетеракидозе. Межуточное воспаление. Лимфоцитарная инфильтрация вокруг гранулемы. Гематоксилин - эозин (x 600).

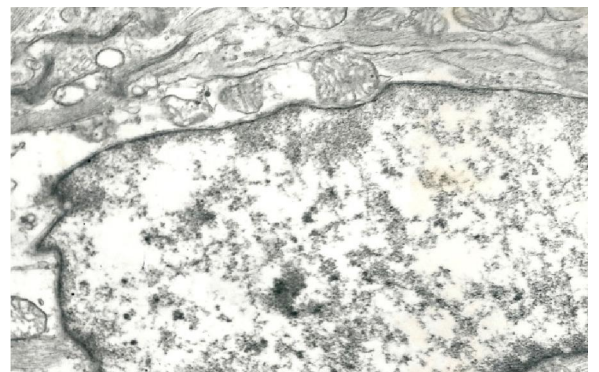


Рис. 98. Электронная микрофотография участка сердца цыплят при аскаридозе. Вакуолярная дегенерация кардиомиоцитов. Гиперплазия митохондрий. Уменьшение числа рибосом. Деформация ядра (x 22 000).

Помимо очагов мутного набухания и зернистой дистрофии, наблюдались явления фрагментации кардиомиоцитов. Отмечались резко выраженные геморрагии, фибриноидное набухание стенок и полнокровие сосудов, а также периваскулярные отеки, набухание и пролиферация эндотелия сосудов.

Электронно-микроскопические исследования позволили выявить в кардиомиоцитах отек цитоплазмы, набухание и разрушение крист митохондрий, фрагментацию миофибрилл, а также уменьшение числа рибосом и гранул гликогена. В эндотелии капилляров при этом значительно возрастало число пиноцитозных пузырьков (рис. 96, 97, 98).

Приведенные данные позволяют заключить, что в хронической фазе гельминтозов в сердечной мышце животных в основном развиваются морфологические изменения неспецифического характера, которые служат проявлением аллергических миокардитов, сопровождающихся альтерацией, некрозом стенок сосудов и миофибрилл, эозинофилией, инфильтрацией тканей и дегенерацией кардиомиоцитов. По-видимому, степень поражения миокарда существенно влияет на тяжесть клинических проявлений и исход гельминтозов.

В *почках* животных в хронической фазе гельминтозов происходили существенные структурные изменения: повсеместно встречались обширные участки некроза эпителия извитых канальцев почек. Просветы расширенных кровеносных сосудов были полнокровными. Появлялись участки зернистой белковой дистрофии эпителия почечных канальцев проксимального и дистального отделов. Полость клубочковых капсул была заполнена белковым экссудатом (рис. 99, 100, 101).

Как показали исследования, развивающиеся изменения морфологического состояния почек при гельминтозах существенно зависели от интенсивности инвазии и тяжести её течения. Так, у животных с легкой формой сифациоза, трихоцефалеза, пассалуроза, аскаридиоза и гетеракидоза развивались слабо-выраженные и быстро исчезающие дистрофические

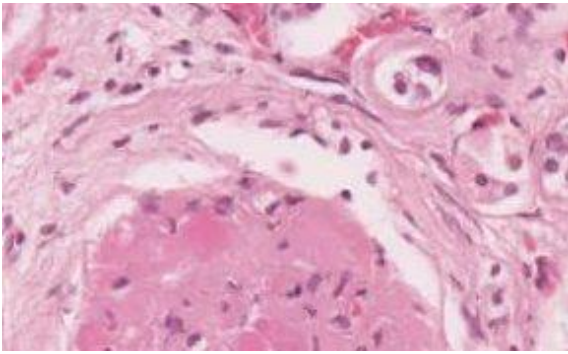


Рис. 99. Микрофотография участка почки мыши на 28 сутки при сифациозе. Некроз нефроцитов. Белковый экссудат в капсулах. Явления нефрозо-нефрита. Гематоксилин - эозин (x 600).

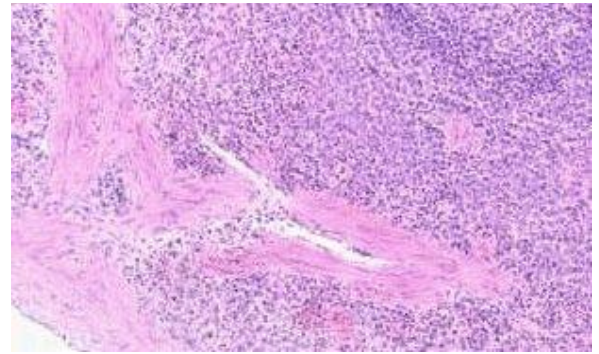


Рис. 102. Микрофотография участка селезенки мыши на 56 сутки при трихоцефалезе. Утолщение серозной оболочки. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия. Гематоксилин - эозин (x 200).

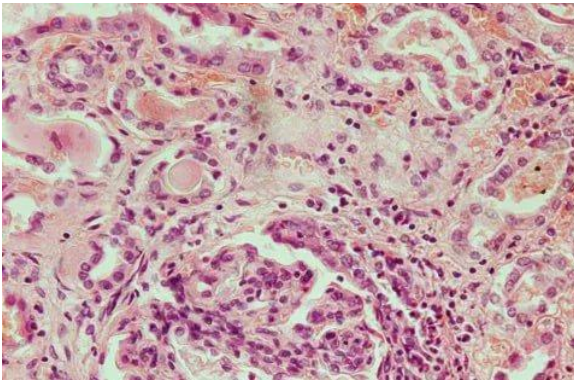


Рис. 100. Микрофотография участка почки кролика на 49 сутки при пассалурозе. Нарушение кровообращения. Некроз нефроцитов. Экссудат в просвете канальцев. Явления нефрозо - нефрита. Гематоксилин - эозин (x 400).

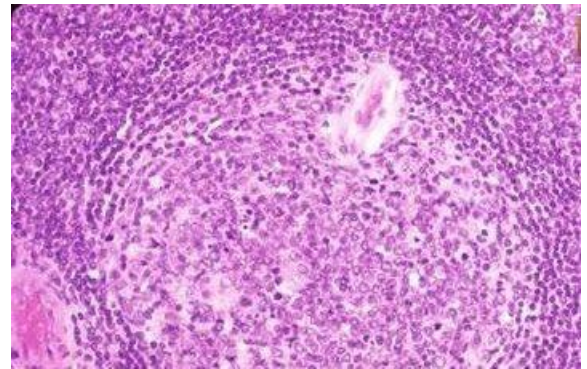


Рис. 103. Микрофотография участка селезенки цыплят при аскаридозе. Нарушение кровообращения. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия. Гематоксилин - эозин (x 200).

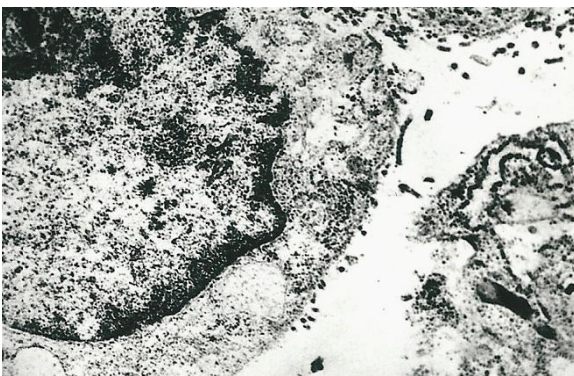


Рис. 101. Электронная микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе. Зернистая дегенерация нефроцитов. Деструкция митохондрий. Деформация и пикноз ядра (x 22 000).

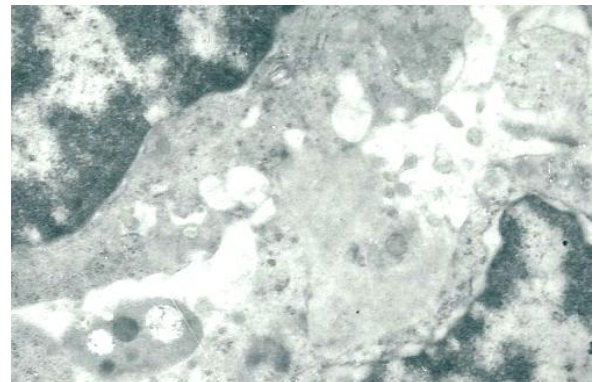


Рис. 104. Электронная микрофотография участка селезенки цыплят при гетеракидозе. Вакуолярная дистрофия спленоцитов. Деструкция митохондрий. Деформация ядра (x 22 000).

изменения на фоне нарушения кровообращения органа. При более тяжелых формах гельминтозов в почках, как правило, развивалась картина нефрозо - нефрита, наиболее выраженная в проксимальных и дистальных отделах нефронов.

В *селезенке* животных отмечалось увеличение числа ретикулоэндотелиальных и плазматических клеток, а в некоторых участках ткани селезенки - лимфоидная инфильтрация на фоне расстройства кровообращения в виде неравномерного кровенаполнения сосудов вплоть до развития стазов капилляров. Серозная оболочка органа при этом была заметно утолщена (рис. 102, 103, 104). Отмечалась также дезактивация макрофагальной системы, характеризовавшаяся снижением числа моноцитов и многоядерных гигантских клеток. Кроме того, имела место гиперплазия, что приводило к стиранию границ между белой и красной пульпой. При электронно-микроскопических исследованиях выявлялись признаки вакуолярной дистрофии спленоцитов, деструкция митохондрий, деформация ядер.

В *тимусе* микроскопические изменения напоминали признаки акцидентальной инволюции. Вначале отмечалось уменьшение количества телец Гассалья и уменьшение их размера. Затем развивалась картина «звездного неба» – гнездная убыль тимоцитов с обнажением стромы. Убыль происходила за счет эмиграции лимфоцитов из вилочковой железы и апоптоза. Электронная микроскопия позволила констатировать признаки зернистой дистрофии тимоцитов, расширение каналов эндоплазматической сети, деструкцию митохондрий и деформацию ядер (рис. 105, 106, 107, 108, 109, 110).

Таким образом, общая «картина формирования патоморфологии тканей и органов, развивающейся в хронической фазе гельминтозов, свидетельствует об изменении резистентности организма и развитии иммунной недостаточности и согласуется с имеющимися данными о развитии иммунной депрессии при большинстве гельминтозов» [75, 192].

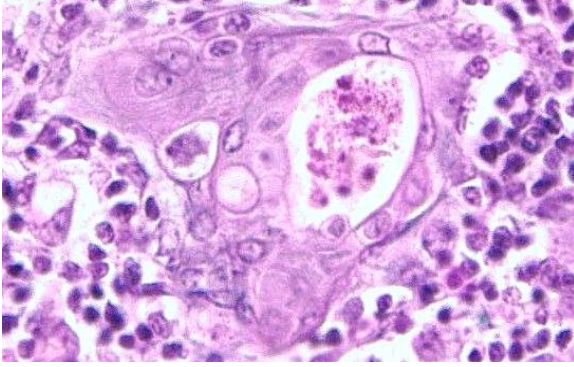


Рис. 105. Микрофотография участка тимуса мыши на 42 сутки при трихоцефалезе. Разрушение тельца Гассалья. Лимфоидная инфильтрация. Гиперплазия. Гематоксилин - эозин (x 600).

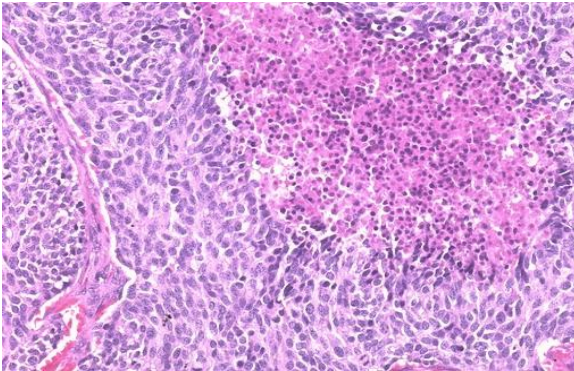


Рис. 106. Микрофотография участка тимуса кролика на 63 сутки при пассалурозе. Нарушение кровообращения. Лимфоидная инфильтрация. Уменьшение числа телец Гассалья. Гиперплазия. Гематоксилин - эозин (x 200).

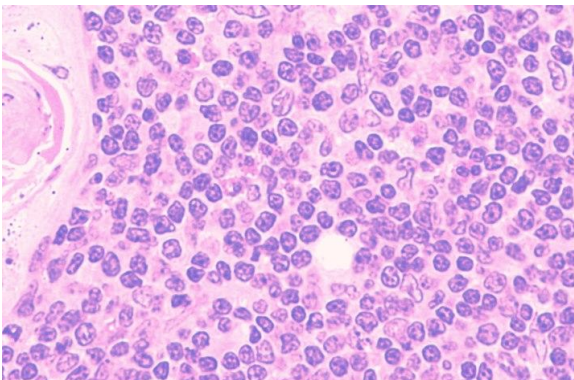


Рис. 107. Микрофотография участка тимуса кролика на 70 сутки при пассалурозе. Апоптоз тимоцитов и лимфоцитов. Гематоксилин - эозин (x 400).

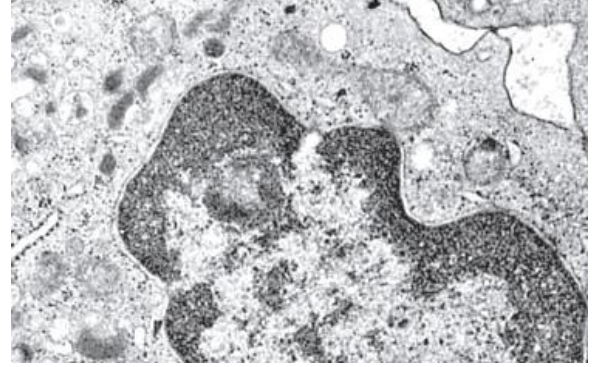


Рис. 108. Электронная микрофотография участка тимуса мыши на 63 сутки при трихоцефалезе. Зернистая дистрофия тимоцита. Расширение каналов эндоплазматической сети. Деструкция митохондрий. Деформация ядра (x 22 000).

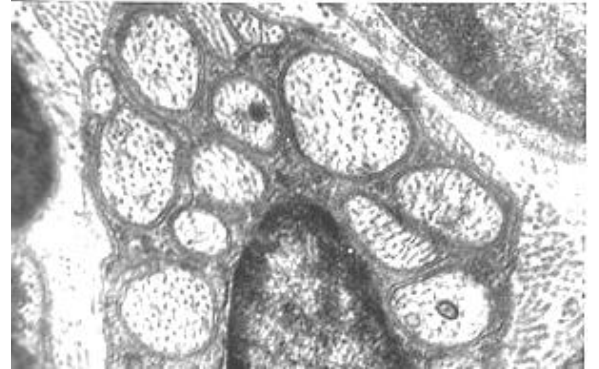


Рис. 109. Электронная микрофотография участка тимуса кролика на 56 сутки при пассалурозе. Зернистая дистрофия тимоцита. Гиперплазия митохондрий. Деструкция крист митохондрий. Сжатие ядра (x 12 000).

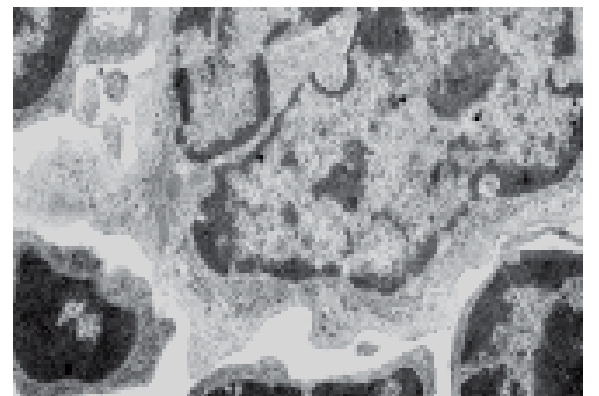


Рис. 110. Электронная микрофотография участка тимуса цыплят при аскаридозе. Апоптоз тимоцита. Деформация и распад ядра. Разрушение лимфоцитов (x 18 000).

2.6.3. Микро - морфологические признаки иммунопатологии при лечении гельминтозов

Усиление или ослабление патологических процессов в органах животных при проведении моно - терапии объективно свидетельствует о высокой или низкой токсичности выбранных препаратов. Введение препаратов животным контрольных групп (т.е. незараженным) позволило разграничить те морфологические изменения в структуре органов, которые вызывали непосредственно терапевтические мероприятия, и те структурные изменения, которые были обусловлены развитием сифациоза и трихоцефалеза мышей, пассалуроза кроликов, аскаридиоза и гетеракидоза цыплят.

В *кишечнике* животных назначение противогельминтных препаратов зараженным животным усиливало патоморфологическую картину, характерную для развивающихся гельминтозов и вызывало, как правило, хронический энтерит, при котором глубокие повреждения энтероцитов нарушали физиологическую регенерацию слизистой оболочки тонкой кишки (мебендазол, пирантела памоат, медамин). Нарушения стенки тонкой кишки в начале эксперимента характеризовались усиленной пролиферацией эпителия крипт, которые в конце опыта проявлялись укорочением и атрофией ворсинок кишки (рис. 111, 112, 113).

Скорее всего, в результате поражения органов пищеварения во время инвазии резко повышается их чувствительность к лекарственным препаратам. Те антигельминтные препараты, которые не обладали специфическим действием на желудочно-кишечный тракт интактных животных (левамизол, альбендазол), в то же время оказывали незначительное токсическое влияние на их хозяев во время инвазии. В связи с этим, при назначении противогельминтных препаратов различных химических и фармакологических групп обязательно следует обращать внимание на морфофункциональное состояние кишечной трубки и корректировать курс

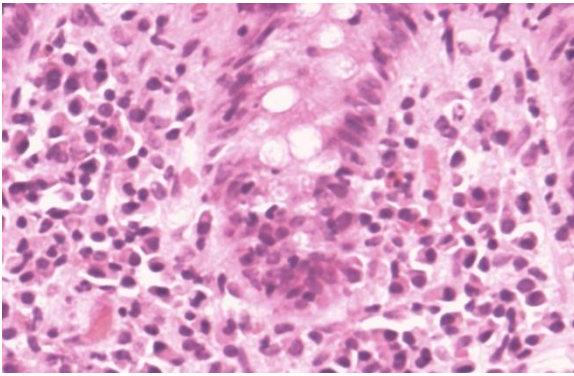


Рис. 111. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Хронический энтерит. Атрофия ворсин. Гемостаз. Гематоксилин - эозин (x 600).

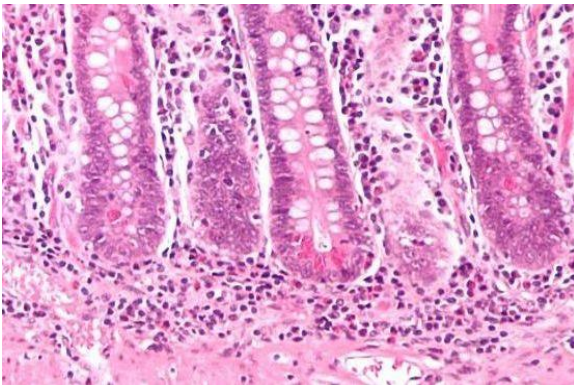


Рис. 112. Микрофотография участка тонкого кишечника цыплят при аскаридозе и монотерапии медамином. Деструкция ворсин. Дистрофия энтероцитов. Геморрагии. Гематоксилин - эозин (x 400).

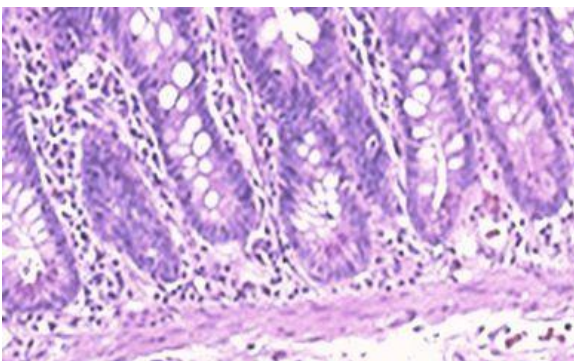


Рис. 113. Микрофотография участка тонкого кишечника цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Дистрофия энтероцитов ворсин. Лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин - эозин (x 400).

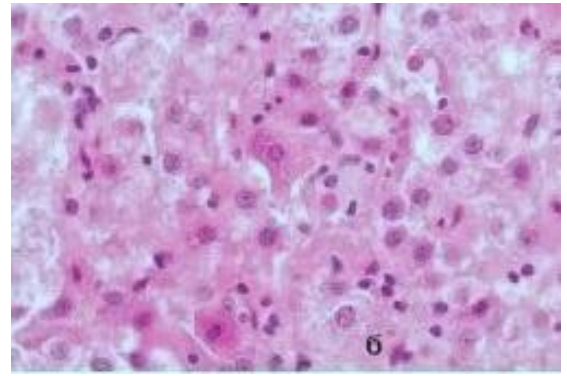


Рис. 114. Микрофотография участка печени мыши на 56 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом. Дистрофия и некроз гепатоцитов. Нарушение балочного строя. Диапедез. Гематоксилин - эозин (x 600).

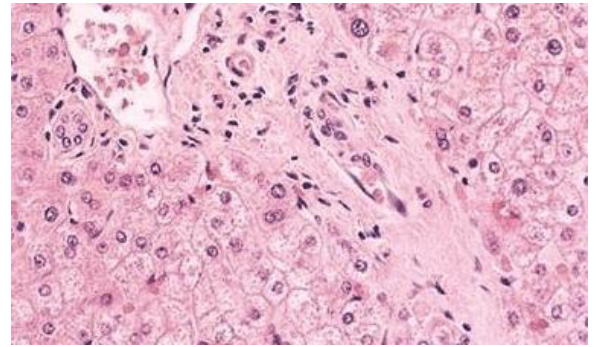


Рис. 115. Микрофотография участка печени кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Некроз гепатоцитов. Нарушение балочного строя. Гемостаз. Гематоксилин - эозин (x 600).

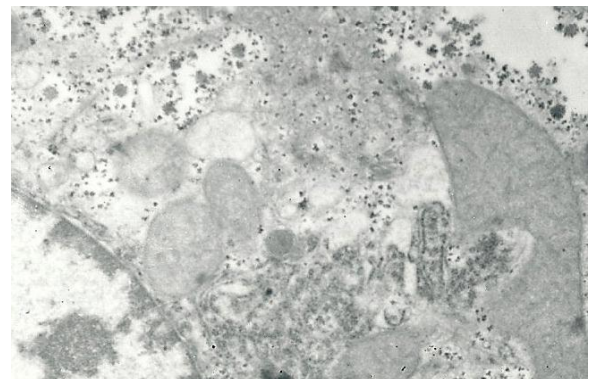


Рис. 116. Электронная микрофотография участка печени цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Деструкция митохондрий. Дистрофия цитоплазмы гепатоцита (x 18 000).

терапии в целом с целью снижения токсического воздействия антигельминтных препаратов на поврежденную при гельминтозах стенку пищеварительной системы.

Гепатоциты первыми из паренхиматозных клеток вступают в непосредственный контакт с многочисленными веществами, всасываемыми в кишечнике и попадающими в кровь, и участвуют в детоксикации лекарственных препаратов и токсических соединений.

В нашем эксперименте наиболее частым нарушением структуры печени после введения противогельминтных препаратов было усиление дистрофии органа, служащее морфологическим выражением нарушений метаболизма ткани. Чаще всего в печени развивался один из видов паренхиматозных дистрофий - жировая дистрофия.

Так, к дистрофическому поражению ткани печени по типу мелко - и крупнокапельной жировой дистрофии приводили альбендазол в дозе 7 мг/кг в конце острой фазы и на протяжении хронического течения сифациоза мышей, мебендазол в дозе 15 мг/кг в хронической фазе пассалуроза кроликов и медамин в терапевтической дозе 100 мг/кг в хронической фазе аскаридоза цыплят, хотя они все принадлежат к малотоксичной группе противогельминтных препаратов бензимидазолового ряда.

После введения пирантела памоата в дозе 15 мг/кг в хронической фазе гетеракидоза цыплят наблюдалась выраженная, преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия диффузного характера вплоть до развития глубокой альтерации в виде некробиоза и некроза отдельных печеночных клеток. При этом очертания гепатоцитов также были неясны и балочный строй нарушен. Кроме того, центральные вены были расширены и печеночная ткань инфильтрирована лимфоидными клетками. Электронная микроскопия позволила выявить признаки деструкции митохондрий и зернистую дистрофию цитоплазмы гепатоцитов (рис. 114, 115, 116).

Только использование левамизола в дозе в дозе 7,5 мг/кг ни в острой, ни в хронической фазе трихоцефалеза мышей не показало усиление

патоморфологической картины в органе, вызванной инвазией.

Таким образом, патологические поражения печени, вызванные развитием инвазии, повышают ее чувствительность к химиотерапевтическим средствам и обуславливают качественное изменение реакции на них. При патологических процессах в печени нарушаются и обмен веществ, и метаболизм лекарств, и скорость их циркуляции в крови и тканях, поэтому при выборе антигельминтного препарата, его дозы и определении схемы лечения необходимо учитывать многие особенности функционального состояния органа и степени болезненного процесса в нем.

В *легких*, как показали наши исследования, наиболее глубокие поражения легких наблюдались при назначении антигельминтных препаратов мебендазола и медамина на фоне острой и хронической фазы пассалуроза кроликов и хронической фазы аскаридиоза цыплят. Были выявлены гранулематозная реакция с образованием псевдотуберкулезных очагов, эндовакулиты с периваскулярными лимфоидными инфильтратами.

При этом в легких цыплят отмечались обширные участки периваскулярных отеков и очаги геморрагий. Отмечены также перибронхиальная клеточная инфильтрация и гиперплазия бронхиальных фолликулов. Кроме того, в конце эксперимента появлялись участки компенсаторной эмфиземы, в субплевральных отделах — очаговые ателектазы и дистелектазы. Лимфатические сосуды, расположенные в межуточной ткани легких, выглядели расширенными и переполненными лимфой, стенки бронхов и бронхиолы утолщенными за счет отека и клеточной инфильтрации. Электронная микроскопия показала наличие экссудата в альвеолах, деформацию ядер альвеолоцитов, деструкцию митохондрий (рис. 117, 118, 119).

При проведении монотерапии альбендазолом острой фазы сифациоза мышей и пирантелом памоатом хронической фазы гетеракидоза цыплят наблюдалась только сосудистую реакцию в легких. Было выявлено скопление лимфоидных клеток в паренхиме органа. Лимфоидно-клеточные

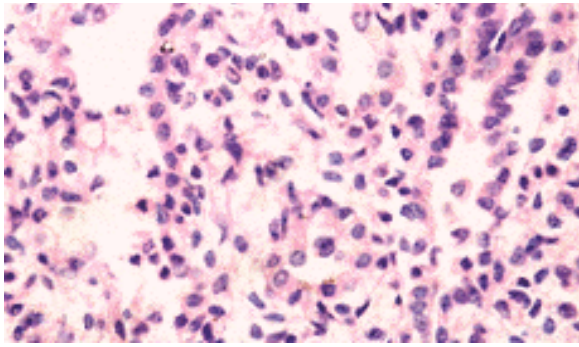


Рис. 117. Микрофотография участка легких мыши на 42 сутки при сифациозе и монотерапии альбендазолом. Перибронхиальная клеточная инфильтрация. Гиперплазия бронхиальных фолликулов. Гематоксилин - эозин (x 400).

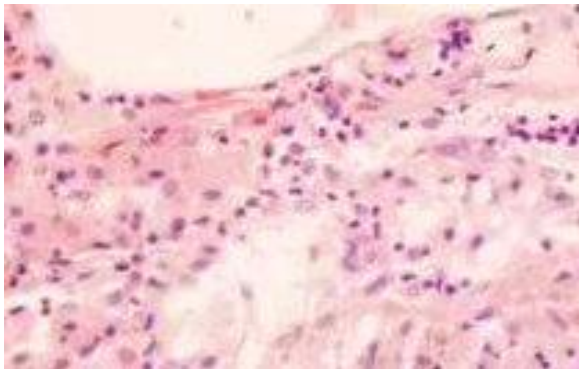


Рис. 118. Микрофотография участка легких кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Лимфоидноклеточная инфильтрация. Эмфиземные очаги. Гематоксилин - эозин (x 400).

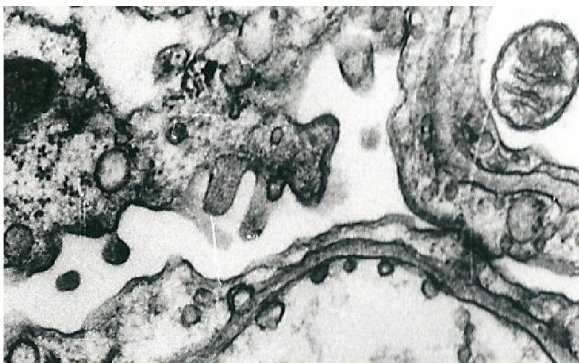


Рис. 119. Электронная микрофотография участка легкого цыплят при аскаридиозе и монотерапии медамином. Экссудат в альвеолах. Деформация ядра альвеолоцита. Деструкция митохондрий (x 18 000).

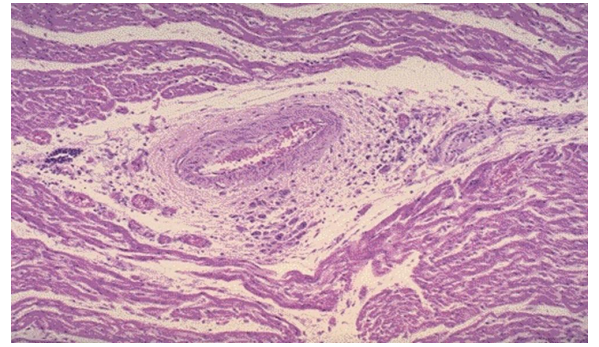


Рис. 120. Микрофотография участка сердца мыши на 49 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом. Периваскулярная клеточная инфильтрация. Стаз артериолы. Деструкция кардиомиоцитов. Гематоксилин - эозин (x 200).

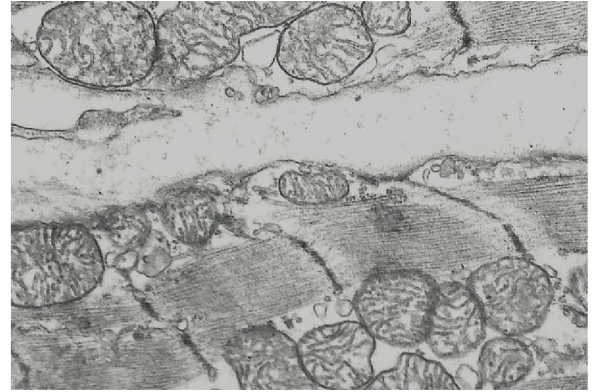


Рис. 121. Электронная микрофотография участка сердца кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Набухание кардиомиоцитов. Плазматическое пропитывание межклеточных пространств (x 18 000).

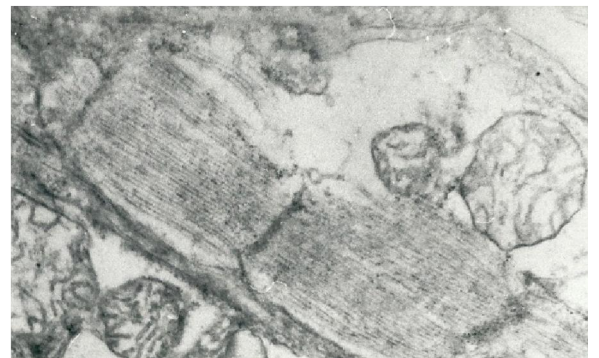


Рис. 122. Электронная микрофотография участка сердца цыплят при аскаридиозе и монотерапии медамином. Набухание и некроз кардиомиоцитов. Деструкция крист митохондрий (x 22 000).

инфильтраты носили в основном диффузный характер, охватывая незначительные участки. В отдельных случаях скопление лимфоидных клеток было ограничено тонкой соединительнотканной капсулой.

Использование левамизола (декариса) при моно - терапии трихоцефалеза мышей показало отсутствие каких-либо поражений ткани легких.

Системные поражения сосудов легких гиперергического характера соответствуют, как правило, началу общих клинических проявлений при назначении многих антигельминтных препаратов [5, 254 и др.]. В более поздние периоды лечения закономерно возникают отек и лейкоцитарная инфильтрация бронхов и бронхиол.

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что использование большинства химиотерапевтических средств с целью дегельминтизации существенно влияет на морфофункциональное состояние легких, вызывая многообразие патологических реакций.

В *сердечной мышце* животных при проведении антигельминтной терапии альбендазолом в острой фазе сифациоза мышей, мебендазолом в хронической фазе пассалуроза кроликов, медамином в хронической фазе аскаридоза цыплят и пирантелом памоатом в хронической фазе гетеракидоза цыплят поперечная исчерченность кардиомиоцитов становилась менее выраженной. При этом происходило их набухание.

В конце хронической фазы сифациоза мышей при назначении альбендазола наблюдались еще выраженные дистрофические изменения миокарда, сохранявшиеся даже через 8 недель после введения препарата. Стенки сосудов выглядели базофильными, несколько утолщенными. В некоторых кардиомиоцитах встречались деформированные ядра, а также небольшие зоны гидропической белковой дистрофии с наличием в их цитоплазме мелких округлых вакуолей.

При назначении левамизола при трихоцефалезе мышей сосуды органа выглядели спазмированными.

Анализ результатов дает основание полагать, что типичным морфофункциональным изменением в сердечной мышце в ответ на применение противогельминтных препаратов является выраженное в той или иной степени поражение миокарда всех отделов сердца. Так, при назначении животным терапевтических альбендазола, мебендазола и медамина развивающийся миокардит носит дистрофический характер с преобладанием гидропической дистрофии, лизисом и карио - пикнозом. Назначение пирантела памоата в терапевтических дозах приводит к развитию воспалительно-инfiltrативного миокардита, морфологическим выражением которого служит серозный выпот и инфильтрация стромы миокарда разнообразными клетками — нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Электронная микроскопия показала признаки набухания и некроза кардиомиоцитов, деструкцию крист митохондрий, плазматическое пропитывание межклеточных пространств (рис. 120, 121, 122).

Почки являются основным органом выведения из организма хозяина продуктов обмена, лекарственных и токсичных веществ, а также метаболитов. Поэтому при любых патологических состояниях почек, в том числе вызванных гельминтозами, интенсивность выделения лекарственных веществ с мочой снижается. Вследствие этого в крови образуется более высокая концентрация химиотерапевтических препаратов (нередко токсичных), которые задерживаются в организме.

В нашем исследовании установлено, что все использованные в монотерапии антигельминтные препараты, кроме левамизола, способны вызывать повреждение почечных клубочков с дальнейшим развитием зернистой дистрофии, ведущей к развитию острого нефроза (рис. 123, 124, 125).

Альбендазол и мебендазол вызывали гиперемии почечных клубочков и серозный выпот в полость клубочковых капсул. При этом в эпителиальных клетках канальцев почек наблюдались признаки карио- лизиса и карио- пикноза. В просвете отдельных извитых канальцев проксимального и

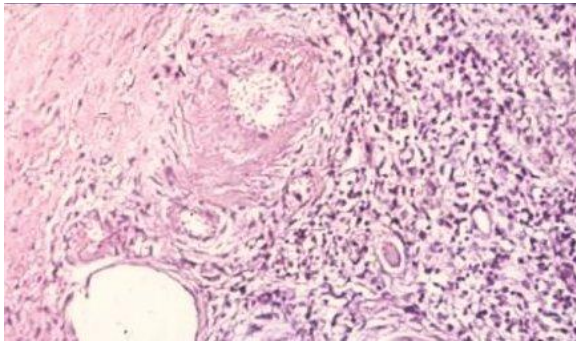


Рис. 123. Микрофотография участка почки мыши на 49 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом. Лимфоидноклеточная инфильтрация. Стаз артериол. Гематоксилин - эозин (x 200).

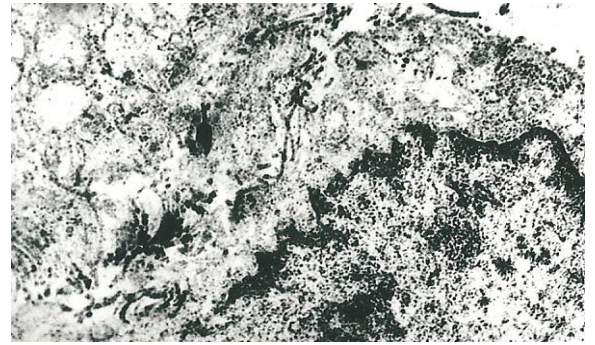


Рис. 126. Электронная микрофотография участка почки мыши на 56 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом. Некроз нефроцита. Деструкция крист митохондрий. Кариопикноз (x 22 000).

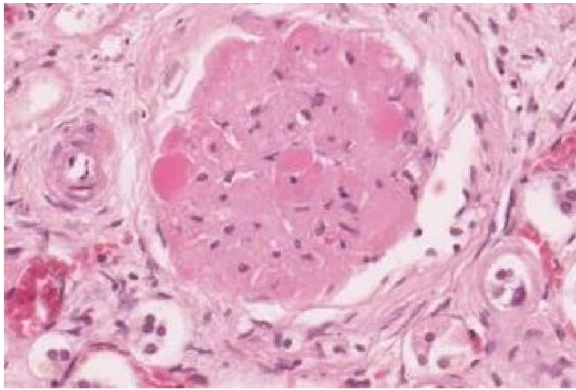


Рис. 124. Микрофотография участка почки кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Серозный выпот в полость клубочковых капсул. Застойная гиперемия. Гематоксилин - эозин (x 600).

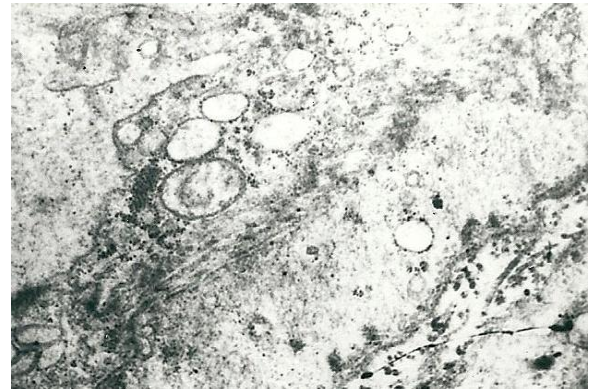


Рис. 127. Электронная микрофотография участка почки кролика на 63 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Деструкция крист митохондрий. Разрушение каналов эндоплазматической сети (x 22 000).

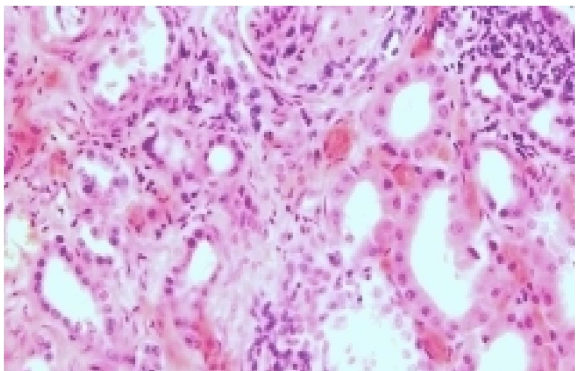


Рис. 125. Микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Застойная гиперемия. Лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин - эозин (x 400).

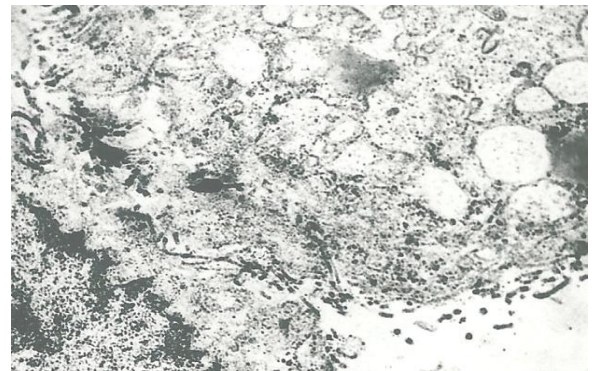


Рис. 128. Электронная микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Деструкция крист митохондрий. Разрушение каналов эндоплазматической сети. Деформация ядра нефроцита (x 22 000).

дистального отделов встречались гиалиновые цилиндры.

Характерными при использовании пирантела памоата и медамина являются нарушения лимфо - и кровообращения в виде застойной гиперемии и геморрагий. Тканевые элементы, особенно функциональная паренхима почек, под влиянием давления, оказываемого растянутыми кровью сосудами, и нарушения питания, связанного с застоем венозной крови, подвергаются атрофии и дегенеративным изменениям. При длительном застое, сопровождающимся гибелью паренхимы и диапедезом эритроцитов, присоединялись разрастание межуточной ткани и отложение в ней кровяного пигмента гемосидерина.

Электронно-микроскопические исследования показали наличие некроза нефроцитов, признаки деструкции крист митохондрий, деформацию ядер нефроцитов, кариопикноз, разрушение каналов эндоплазматической сети (126, 127, 128).

В селезенке животных при проведении моно - терапии альбендазолом и медамином в толще ретикулярного синцития красной пульпы, под капсулой, по ходу трабекул вокруг фолликулов располагались многочисленные пиронинофильные ретикулярные клетки. Была отмечена плазматизация не только в красной и белой пульпе селезенки, но и во вновь образованных лимфоидных фолликуло - подобных очагах.

Вышеописанные гиперпластические процессы в фолликулярном аппарате селезенки, а также ярко выраженную плазматизацию ретикулярных клеток красной пульпы и клеточных элементов в фолликулах можно рассматривать как морфологическое проявление иммунной стимуляции.

Степень выраженности патологических явлений в органе при использовании разных противогельминтных средств существенно варьирует.

Применение мебендазола и пирантела памоата приводит к появлению явно выраженных признаков гиперемии вплоть до развития стазов в капиллярах. При использовании альбендазола и медамина гистологические исследования позволили обнаружить также дегенерацию эндотелия сосудов

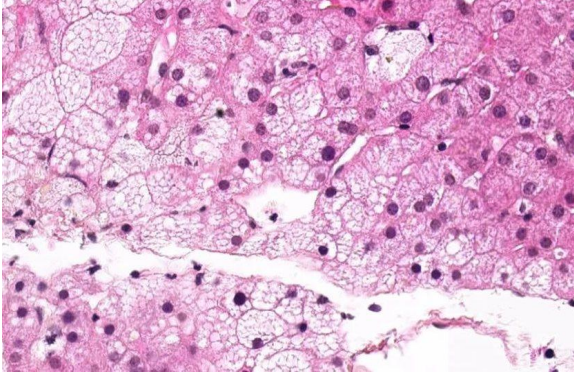


Рис. 129. Микрофотография участка селезенки кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Лимфоидная инфильтрация. Дистрофия спленоцитов. Гематоксилин - эозин (x 600).

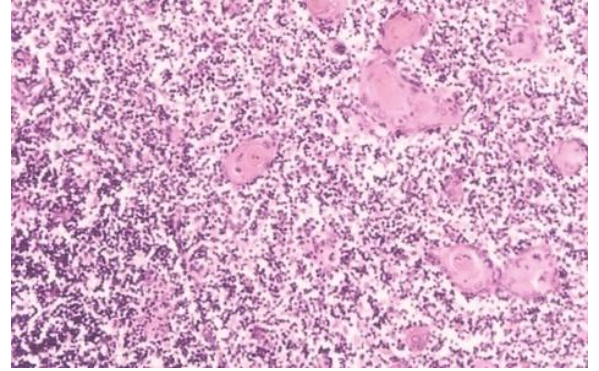


Рис. 132. Микрофотография участка тимуса мыши на 42 сутки при трихоцефалозе и монотерапии левамизолом. Гиперплазия периваскулярных пространств. Гематоксилин - эозин (x 600).

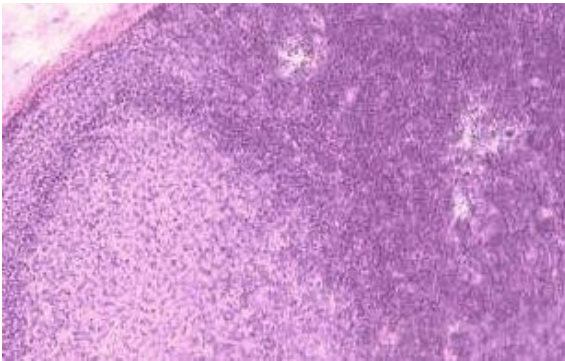


Рис. 130. Микрофотография участка селезенки цыплят на 49 сутки при аскаридиозе и монотерапии мебендазолом. Лимфоидная инфильтрация. Плазматизация ретикулярных клеток. Гематоксилин - эозин (x 200).

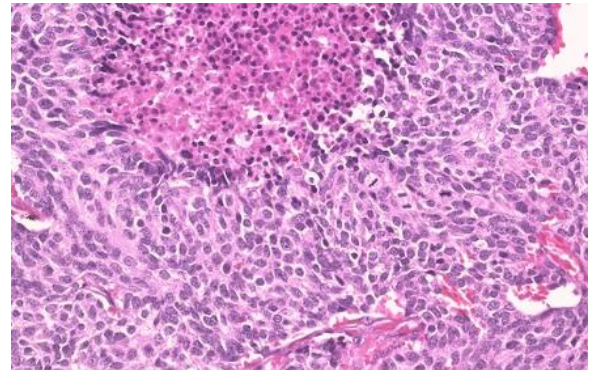


Рис. 133. Микрофотография участка тимуса кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом. Гиперплазия периваскулярных пространств. Лимфоидная инфильтрация. Гемостаз. Гематоксилин - эозин (x 400).

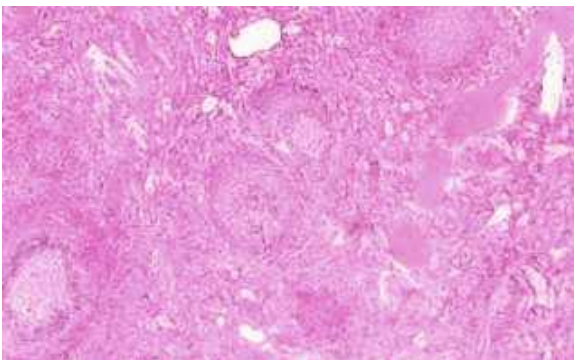


Рис. 131. Микрофотография участка селезенки цыплят на 42 сутки при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Гиперпластические процессы в фолликулярном аппарате. Гематоксилин - эозин (x 200).



Рис. 134. Электронная микрофотография участка тимуса цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом. Деформация ядра тимоцита. Ремоделирование хроматина (x 12 000).

органа, периваскулярные отеки и массовые кровоизлияния в пульпу. В некоторых лимфоидных фолликулах наблюдались гиперплазия клеток белой пульпы, а также застойная гиперемия и утолщение стенок кровеносных сосудов. В результате гипоксического повреждения гистогематических барьеров и резкого повышения капиллярной проницаемости в ткань селезенки происходит плазматическое пропитывание и развивается отек, возникают кровоизлияния диапедезного характера (рис.129, 130, 131).

При использовании левамизола в селезенке мышей, зараженных трихоцефалезом, возникала повышенная функциональная активность, морфологическим выражением которой была развивающаяся гиперплазия органа, играющая исключительно важную роль в развитии приспособительных процессов при гельминтозах.

В *тимусе* животных при моно - терапии альбендазолом, мебендазолом и медамином отмечалась небольшая гиперплазия. В расширенных периваскулярных пространствах тимуса накапливались плазматические клетки, В-лимфоциты, появлялись фолликулы. В остальных случаях ткань органа соответствовала норме. Электронная микроскопия показала деформацию ядер тимоцитов и ремоделирование хроматина в них (рис. 132, 133, 134).

Проведенная комплексная терапия с использованием антиоксиданта гамавита и иммуно - стимулятора ронколейкина показала снижение интенсивности патоморфологических проявлений во всех органах вплоть до полного восстановления нормальной структуры.

Таким образом, патогенез гельминтозов следует представлять как динамически изменяющуюся совокупность связанных между собой неспецифических местных и общих патологических процессов. Свойства гельминта определяют ряд особенностей развития отдельных форм гельминтозов. Наряду с общими закономерностями эти особенности играют существенную роль в терапии данных заболеваний и прогнозировании их исходов. Это своеобразие проявляется и в местных, и в общих изменениях, характере и распространенности дистрофии, форме воспаления,

соотношении проявлений ГНТ и ГЗТ, вероятности анемии и гипоксии, выраженности метаболических и других расстройств в организме.

Особенности патогенеза отдельных гельминтозов обнаруживаются также в характере, последовательности, скорости включения и выраженности обще-патологических процессов (дистрофии, микроциркуляторных изменений кровообращения, воспаления, аллергии и т.п.).

Особенности патогенеза и специфика проявлений отдельных гельминтозов зависят также от физиологической роли органа, работа которого изменяется при данном процессе, его места в приспособительных реакциях организма, даже если он не является органом-мишенью.

Так, возникающие при гельминтозах изменения обмена и структуры в печени подчинены тем же закономерностям, что и изменения в желудочно-кишечном тракте: аналогичные местные обще - патологические процессы (дистрофия и некроз, изменения кровообращения и микро-циркуляции, воспаление и аллергия), которые связаны между собой и приводят к изменению работы других физиологических систем, обмена веществ в организме и параметров гомеостаза.

Вместе с тем полученные данные позволяют сформулировать ряд дополнительных положений, которые имеют важное значение и для других органов и систем (легкие, почки, сердце и др.). Во-первых, органо-системные изменения при гельминтозах могут возникать не только под влиянием перемещающихся в организме паразитов, личинок и яиц гельминтов, но и при их отсутствии, что указывает на важное значение в патогенезе этих заболеваний опосредующих механизмов. Во-вторых, изменение свойств организма, его реактивности, прежде всего защитно-приспособительных механизмов, в результате первичной инвазии имеет существенное значение в усугублении повреждений органов при повторных гомологичных поражениях. В-третьих, важнейшее место в патогенезе органных расстройств при кишечных гельминтозах занимают сосудистые и микро - сосудистые нарушения, во всяком случае на ранних стадиях заболевания; они приводят к

развитию ишемии и местной гипоксии, вносящих существенный вклад в развитие дистрофии клеток различных органов.

Для гельминтозного процесса более характерно то, что в его проявлениях даже в клинически выраженный период в большинстве случаев обнаруживаются специфические симптомы и синдромы. Клиника гельминтоза характеризуется более или менее выраженными неспецифическими расстройствами, связанными и возникновением обще-патологических процессов и интоксикацией организма.

Структурно-функциональный анализ состояния разных органов и систем при действии на организм хозяина противогельминтных препаратов свидетельствует о серьезных опасностях при их продолжительном использовании. При назначении указанных лекарственных средств необходимо учитывать то, что ряд из них могут вызывать недостаточность иммунитета (иммуно - дефицитные состояния), ослабляя естественные механизмы анти-инфекционной и антигельминтной защиты. Таким образом, в случае неадекватного использования противогельминтных лекарственных средств может возникнуть противоречивая ситуация, а именно — уничтожение паразита сопровождается угнетением иммунитета, что чревато возникновением вторичных инфекций, аутоиммунной и онкогенной опасностью.

Противогельминтные препараты при длительном использовании нередко усугубляют повреждения в органах-мишенях и других органах, непосредственно не подвергаемых действию паразитов. Очевидно, что усилия современной терапии должны быть направлены не только на уничтожение гельминтов, но и на коррекцию обще-патологических процессов со стимуляцией защитно-приспособительных реакций. Это, во-первых, само по себе окажется полезным в борьбе организма хозяина с паразитом и, во-вторых, позволит снизить дозу используемых противогельминтных средств.

Раздел 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ВЫВОДЫ

Подводя итоги полученным данным, можно еще раз убедиться, что иммунитет при гельминтозах представляет собой весьма сложный процесс, включающий разнообразные механизмы защитных реакций, действующие одновременно или в определенной последовательности. Не исключено, что при разных видах гельминтозов или на различных этапах их развития может преобладать какой-либо один из этих механизмов, но резко разграничивать действие гуморального и клеточного иммунитета в настоящее время едва ли возможно, как и предполагать единые закономерности противогельминтного иммунитета.

В настоящее время считается установленным, что переход острой фазы гельминтозов в хроническую обусловлен иммуномодулирующим действием гельминтов и их последующим «ускользанием» от иммунного надзора со стороны организма хозяина. Механизмы этого феномена до сих пор четко не установлены. Однако известно, что «взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» при гельминтозах играют ключевую роль в формировании характера иммунной реакции макро-организма, что и определяет весь дальнейший сценарий развития событий при инвазиях» [73,75,125,127,128,139,263 и др.].

В практическом аспекте оценка состояния иммунной системы основывается, в основном, на количественной и функциональной характеристике иммуно - компетентных клеток и антител [63, 157, 205, 217, 296, 300, 312 и др.], а также на состоянии цитокинового статуса [56, 71, 94, 149, 199, 216, 270, 271 и др.].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что окислительный стресс (ОС) индуцирует многие патофизиологические процессы, и в том числе играет важную роль в развитии и клиническом течении гельминтозов, и даже в повреждении ДНК клеток хозяина при инвазиях [83, 84, 222, 224].

Наши экспериментальные исследования позволили осуществить динамический контроль за молекулярными маркерами оксидативного стресса (АОРР, ПОЛ) и апоптоза иммунокомпетентных клеток (Caspase-3, Bcl-2), за уровнем основных групп цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α), иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgE, IgA), за изменением качественного состава белой крови, а также на основе этих показателей совместно с биохимическими и морфологическими отклонениями в тканях и органах установить факт развития иммунопатологии в острой и хронической фазах гельминтозов (сифациозе мышей, трихоцефалезе мышей, пассалурозе кроликов, аскаридозе цыплят, гетеракидозе цыплят).

Проведенный корреляционный и регрессионный анализы позволили установить силу и достоверность взаимосвязей между всеми изученными параметрами и сформулировать новые малоизвестные механизмы иммунных дисфункций в патогенезе гельминтозов [49,70, 228, 238, 251, 287, 307, 297].

Исследования всех вышеназванных параметров при проведении двух разных стратегий лечения гельминтозов - этиотропной моно - терапии с использованием терапевтических доз альбендазола, левамизола, мебендазола, медамина и пирантела памоата и комбинированной терапии, сочетающей антигельминтный препарат с антиоксидантом гамавитом и иммуномодулятором ронколейкином позволили не только подтвердить правильность установленных механизмов иммуно- и патогенеза гельминтозов, но и обосновать преимущества комплексного лечения над этиотропной моно - терапией и разработать практические рекомендации по обязательному использованию в лечении гельминтозов компонентов, корректирующих состояние оксидантной и иммунной системы.

ОСТРАЯ ФАЗА ГЕЛЬМИНТОЗОВ. Эксперимент показал, что ключевым звеном и первым инициирующим фактором для всех дальнейших процессов иммуно- и патогенеза сразу после заражения гельминтами, т.е. в острой фазе инвазии, является окислительный стресс.

Выбранные молекулярные предикторы активности окислительного стресса (ОС) - АОРР и ПОЛ показали значительный подъем своих значений уже на ранних сроках развития инвазии сразу после экспериментального заражения - через 1-3 суток - при сифациозе мышей, через 3-7 суток - при трихоцефалезе мышей и при пассалурозе кроликов. При этом в крови начинали значительно преобладать продукты перекисного окисления белков (АОРР- advanced oxidation protein products) над продуктами окисления липидов (ПОЛ). Увеличение уровня ПОЛ заметно отставало от скорости нарастания уровня АОРР. Корреляционный анализ показал слабую силу зависимости ($r= 0,152$) и статистически незначимое влияние ($p=0,603$) двух показателей друг на друга (рис.135, Приложение). Но при этом уровень АОРР показал высокую степень корреляции и статистически значимое влияние на такие молекулярные и цитологические показатели, как TNF- α , Caspase-3, общий уровень лейкоцитов (L) и уровень Т-лимфоцитов (LT) и В-лимфоцитов (LB) (Приложение, рис. 139,140,141,142,143,144).

Из научной литературы известно, что в патогенезе многих заболеваний лежит нарушение равновесия между процессами образования и нейтрализации активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и продуктами АОРР и ПОЛ, что может привести даже к усилению спонтанного мутационного процесса, т.к. все известные активные формы кислорода (ROS) способны взаимодействовать непосредственно с ДНК [83, 84, 97 и др.]. Уже доказано, что усиление мутационного процесса вызывают секреторно-экскреторные продукты (СЭП) и метаболиты гельминтов, выделяемые ими во время всего жизненного цикла [84, 222, 223, 224 и др.].

Тем самым, можно заключить, что продукты жизнедеятельности и метаболиты личинок гельминтов после выхода из яиц в организме хозяина начинают формировать дисбаланс между накоплением и дезактивацией свободных радикалов, продуктами окисления с преобладанием образующихся АОРР над ПОЛ [28, 35, 36, 188, 189, и др.], что индуцирует в

начале развития инвазии оксидативный стресс, который и запускает все дальнейшие события иммуно - и патогенеза.

Иницирующая роль окислительного стресса в иммуногенезе при гельминтозах подтверждается еще и тем, что его активность резко возрастает в первые сутки развития инвазии, т.е. раньше всех остальных выбранных нами параметров (цитокины, иммуноглобулины, белки апоптоза, лейкоциты и др.) и очень быстро снижается, что свидетельствует об ограниченном времени его развития (7-10 суток). После этого активно начинают реагировать и изменяться другие молекулярные и цитологические показатели иммуногенеза.

Таким образом, иммунная система использует окислительный стресс для инициации борьбы с патогенами в острой фазе гельминтозов, при этом некоторые реактивные формы кислорода, по-видимому, могут служить медиаторами в клеточных сигнальных путях.

Уровень продуктов окисления белков (АОРР) показал самые сильные прямые корреляционные связи и достоверное влияние на концентрацию провоспалительного цитокина TNF- α , а также корреляционные связи средней силы и статистически значимое влияние на уровень IL-1 и IL-2 (Приложение, рис. 136-139). Между уровнем окисления липидов (ПОЛ) и концентрациями этих цитокинов такие связи не прослеживались.

Как известно, антигенная (АГ) стимуляция приводит к секреции цитокинов «первого эшелона» – IL-1, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-5, INF- γ и др. [82, 122, 123, 129, 268, 338, 386, 431 и др.]. В свою очередь, цитокины «второго эшелона» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. Известно, что IL-2 появляется в цитоплазме Т-клеток через 2 ч после стимуляции; IL-4 - через 4 ч, IL-10 - через 6 ч. Пик выработки различных лимфокинов также варьирует: 12 ч - для IL-2, 48 ч - для IL-4 и IL-5 [122, 169, 170, 270, 368].

Несмотря на то, что цитокины являются антиген (АГ)-неспецифическими факторами и специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных или аллергических заболеваний с помощью определения их уровня невозможна, тем не менее, такие исследования позволяют получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток. Уровень цитокинов может свидетельствовать о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе, о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также о соотношении процессов активации Th1 и Th2, что очень важно для дифференциальной диагностики ряда инфекционных и иммунопатологических процессов [141, 142, 143, 146, 148, 157, 165, 169, 199, 209, 277, 277, 308, 368, 386, 418 и др.].

В наших исследованиях установлено, что про-воспалительные цитокины (IL-1, IL-2, TNF- α), регуляторный цитокин (IL-5) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10) уже на ранней стадии инвазии участвуют в запуске иммунного ответа и в его эффекторной фазе - воспалительном ответе, что согласуется с другими исследованиями [141, 142, 143, 267, 268, 269, 270, 317 и др.].

Достоверное повышение содержания IL-1 и TNF- α в сыворотке крови у зараженных гельминтами животных в нашем эксперименте свидетельствует о важной роли указанных цитокинов в реализации механизмов противопаразитарной защиты, что согласуется с данными литературы о том, что «TNF- α и IL-1 являются основными медиаторами воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций» [129, 338, 365, 375, 389, 411, 427 и др.]. Однако следует учитывать, что их противогельминтная активность в условиях развития инвазии, по-видимому, недостаточна. Более того, «TNF- α - это единственный цитокин, способный оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки (в том числе и клетки хозяина), что вносит вклад в повреждение тканей и органов. Считается, что синтез TNF- α применяется хозяином как защитный механизм при большинстве гельминтозов,

направленный на индукцию апоптоза в тканях паразита» [355, 378 и др.]. Но оказалось, гельминты сами могут стимулировать продукцию в организме хозяина TNF- α [337].

Про - воспалительный цитокин IL-1, являясь главным медиатором развития местной воспалительной реакции и регулятором иммунного ответа, запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекающих практически все типы клеток-эффекторов воспаления в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани [82, 86, 268 и др.].

В нашем эксперименте показано, что уровень IL-1 резко повышается вплоть до конца острой фазы сифациоза и трихоцефалеза мышей (в 2-2,5 раза) и более плавно возрастает при пассалурозе кроликов (в 1,5 раза). «В качестве медиатора воспаления IL-1 способен опосредовать развитие системного остро-фазного ответа. Как известно, с повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, нейтрофилия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, повышенный синтез остро-фазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ и др.» [82, 199, 234, 268].

Многие свои про - воспалительные «эффекты IL-1 осуществляет в синергизме с TNF и IL-6: индукция лихорадки, роль в патогенезе эндотоксического (септического) шока, влияние на гемопоз, участие в неспецифической против-инфекционной защите» [142, 368 и др.]. При этом IL-1 стимулирует пролиферацию и созревание В-лимфоцитов, активирует нейтрофилы, индуцирует синтез макрофагами цитокина TNF- α .

В ходе эксперимента установлено, что самые сильные прямые корреляционные связи и статистически достоверное влияние уровня IL-1 обнаруживаются с уровнем IL-2 ($r=0,962$, $p<0,001$) (Приложение, рис.157) и с уровнем IL-5 ($r=0,751$, $p=0,002$) (Приложение, рис.158), и - средней силы связь- с уровнем TNF- α ($r=0,648$) (Приложение, рис.159).

Как известно, TNF- α в период запуска воспалительных реакций «выполняет такие важнейшие функции, как активация эндотелия сосудов,

усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию с последующей транс-эндотелиальной миграцией лейкоцитов в очаг воспаления, активация лейкоцитов (гранулоциты, моноциты, лимфоциты) и усиление продукции других про- воспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IFN, GM-CSF, обладающих синергидным с TNF действием» [96, 338 и др.].

Основными продуцентами TNF- α являются «моноциты и макрофаги, но есть и другие продуценты: лимфоциты крови, естественные киллеры, гранулоциты крови, T- лимфоцитарные клеточные линии» [123, 129, 338, 355, 365, 375, 389, 411 и др.].

Поэтому, вполне закономерно, что в начале нашего эксперимента наблюдался заметный рост (почти в 2 раза) уровня концентрации TNF- α у мышей, зараженных сифациозом или трихоцефалезом, свидетельствующий о развитии острого воспаления. При псасалурозе кроликов уровень TNF- α к концу острой фазы несколько снижался.

Кроме того, местная продукция TNF- α «в очаге инфекции или воспаления обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в очаг, усиление фагоцитоза, усиленную дегрануляцию фагоцитов, продукцию и секрецию реактивных кислородных радикалов (ROS) (супероксидных и нитроксидных), повышенную цитотоксичность фагоцитов, активацию T-лимфоцитов, которые в результате приобретают усиленную экспрессию рецепторов для IL-2 и TNF» [397 и др.]. Было также показано, что интенсивность роста концентрации цитокина является определяющей при запуске танатогенной программы и выборе механизма гибели клеток: либо путем некроза, либо – апоптоза. Было доказано, что более высокие концентрации TNF- α способствуют замене программы некроза клеток на программу апоптоза [123, 414 и др.].

В ответ на усиление продукции цитокинов IL-1 и TNF- α концентрация сывороточного IL-2 в период обострения сифациоза (1-7-е сутки) и трихоцефалеза мышей (7-21-е сутки), а также псасалуроза кроликов (1-14-е сутки), также резко возрастает в 2-3 раза. Это свидетельствует о том, что

«начинается активная регуляция выживания/гибели иммуно - компетентных клеток» [122, 267 и др.], «поскольку IL-2 является одним из ведущих цитокинов, определяющих жизнедеятельность иммунных клеток. В течение долгого времени он был известен как ростовой фактор для Т-, В-лимфоцитов, НК-клеток и фагоцитов, обеспечивающий их функциональную активацию или гибель» [166, 259 и др.].

К настоящему времени установлено модулирующее влияние данного медиатора на танатогенную программу. Указанный цитокин «вызывает повышение чувствительности Т-лимфоцитов к апоптозу» [233]. Исход жизни клетки в этом случае зависит от уровня антигенного и костимулирующего воздействия. В случае его отсутствия, экспрессия IL-2 и его клеточного рецептора угнетается. В результате этого клетки подвергаются апоптозу, связанному с нехваткой цитокина. Данный механизм «ограничивает иммунный ответ после устранения патогена» [52].

При избытке антигенного воздействия может наступить антиген - индуцированный апоптоз Т-клеток, обусловленный связыванием антигена с рецептором и опосредованный воздействием на активированный Т-лимфоцит Fas-лиганда и фактора некроза опухоли – TNF- α [379].

Высокая интенсивность запрограммированной гибели лимфоцитов, сопровождаемая угнетением продукции IL-2, наблюдается при различной инфекционной патологии [350, 395 и др.].

Избыточная био - активность IL-2 в острой фазе гельминтозов, как фактора роста Т-клеток, активирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [52], что характеризуется в итоге выраженным лимфоцитозом. Как известно, при активации Т-клетки начинают экспрессировать гены своего ростового фактора - IL-2 и его рецептора. В результате такого аутокринного действия со стороны IL-2 начинают пролиферировать Т-клетки активированных клонов, а также Т- киллеры и В-лимфоциты. Так как исходное число клеток каждого клона весьма невелико, пролиферация имеет огромное значение для

обеспечения эффективной иммунной защиты, обеспечивая увеличение общего числа клеток в сотни раз.

Как известно, «противопаразитарный иммунитет протекает по Th2-пути. В этом случае В-лимфоциты сами распознают антигены без участия дендритных клеток и затем презентируют пептиды Th2-клеткам, получая активационные сигналы через цитокин IL-4 (фактор роста В-клеток). Это вызывает сначала пролиферацию активированных В-лимфоцитов, а затем их дифференцировку в антитело - образующие клетки – плазмоциты, которые впоследствии секретируют растворимые антитела-иммуноглобулины» [141, 361, 415 и др.]. Это мы видим в эксперименте, как заметно увеличивается уровень Ig и параллельно начинается переключение изотипов секретируемых иммуноглобулинов с IgM на IgG, а затем на IgA и IgE. Наряду с этим происходит выделение других цитокинов Th2- и тучными клетками, которые привлекают эозинофилы. Эозинофилы выделяют из своих гранул высокоактивные белки, которые покрывают тело паразита и начинают его разрушать.

Известно, что Th2- клетки секретируют IL-5, IL-4 и IL-10. Регуляторный цитокин IL-5, показавший рост концентрации почти в 2 раза при всех изученных гельминтозах (сифациозе мышей, трихоцефалезе мышей, пассалурозе кроликов), в свою очередь сам может стимулировать процесс пролиферации В-лимфоцитов. При этом стимуляция В-лимфоцитов происходит путем усиления в них экспрессии гена, кодирующего рецептор для IL-2. В итоге, В-лимфоцит становится более чувствительным к главному ростовому для него фактору – IL-2.

Кроме того, наряду с косвенным ростовым эффектом на В-лимфоциты, IL-5 стимулирует продукцию иммуноглобулинов активированными В-лимфоцитами и их потомками – плазматическими клетками (в наибольшей степени – продукцию в плазматических клетках секреторного Ig A), а также - образование цитотоксических Т-лимфоцитов [386, 413, 431 и др.].

Множественные эффекты IL-5 свидетельствуют о стимуляции пролиферации и дифференцировки предшественников эозинофилов, об усилении образования супероксидантов в них и об активации хемотаксиса зрелых эозинофилов [386, 431]. Все это согласуется с развивающейся эозинофилией и дальнейшими событиями иммуногенеза, обсуждаемыми ниже.

Группа противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 также показала плавный подъем концентраций в острой фазе сифациоза мышей, трихоцефалеза мышей и пассалуроза кроликов.

Поскольку IL-4 продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Т-хелперов 2 (Th2), то перед усилением продукции IL-4 уже произошел выбор стратегического пути иммунного ответа - Th1 или Th2. По-видимому, эта стратегия была определена предшествующей продукцией и изменением баланса других цитокинов: TNF- α , IL-2, IL-5, IL-10. В то же время, ограниченная способность к выработке IL-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга [170, 357, 392, 418].

Основной функцией IL-4 считается контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. формирование иммунного ответа за счет антител. IL-4 может также активировать Т- лимфоциты и ингибировать НК. Как показали исследования, IL-4 блокирует продукцию супероксидных радикалов, но стимулирует продукцию тромбоцит-активирующего фактора (PAF) [225], что согласуется с «затуханием» процессов ОС в нашем эксперименте на фоне повышения уровня IL-4.

Показано, что «увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать IL-4 и IL-6» [118, 190 и др.]..

Как известно, «моноциты, макрофаги и активированные Т-хелперы могут быть продуцентами ещё одного противовоспалительного цитокина - IL-10, который, в свою очередь, ингибирует продукцию интерферонов Т-

лимфоцитами и NK, продукцию всех про- воспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию рецепторов TNF- и IL-12 на NK» [191, 225].

IL-10, продуцируемый Th2-клетками, может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. Так, IL-10 тормозит пролиферативный ответ T-клеток на АГ и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 β , IL-6 и TNF [199, 216, 261, 381]. В то же время IL-10 стимулирует секрецию Ig В-клетками. IL-10 может стимулировать синтез IgE. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4.

Поскольку IL-10 является антагонистом TNF- α [115, 265, 289, 381], и в нашем эксперименте динамика изменения содержания в сыворотке крови животных при гельминтозах этих цитокинов была однонаправлена, то представляло интерес оценить соотношение их концентраций, т.е. рассчитать противовоспалительные коэффициенты (ПВК). Ведь известно, что течение и исход любого заболевания определяется не просто повышением или снижением уровней цитокинов, а балансом между про- и противовоспалительными медиаторами [208, 294, 234, 261, 272, 417].

В острой фазе гельминтозов сначала преобладала продукция TNF- α , а затем продукция IL-10 преобладала над синтезом TNF- α , в связи с чем отмечалось снижение коэффициента ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF- α)/IL-10 к концу эксперимента после некоторого подъема в середине острой фазы (на 4-е сутки – при сифациозе мышей, на 7-е сутки – при трихоцефалезе мышей, на 14-е сутки - при пассалурозе кроликов). Похожая картина наблюдалась и для коэффициента ПВК1(IL-1/IL-4): сначала - подъем, а затем- снижение, с небольшим исключением при сифациозе мышей. Это указывает на «преобладание иммунного ответа с ограничением экспансии T-лимфоцитов при начальном развитии инвазии. Механизм реализации этих функций связан со способностью IL-10 угнетать презентацию антигенов и подавлять синтез цитокинов активированными T-лимфоцитами, в первую очередь T-хелперами 1-го типа» [273 и др.].

Уровень иммуноглобулинов четырех классов показал закономерную динамику на протяжении всей острой фазы гельминтозов, согласующуюся и с изменением популяций их продуцентов - В-лимфоцитов, и с изменением концентраций соответствующих цитокинов, отвечающих за продукцию антител. Эта динамика характеризовалась начальным пиком роста IgM, а затем - резким подъемом IgG и IgE, и только в конце острой фазы - плавным увеличением уровня IgA.

Известен факт, что при гельминтозах наиболее выражена протективная роль антител класса IgE. Многочисленные исследования показывают, что IgE активируют высвобождение медиаторов из тучных клеток, которые способны действовать либо непосредственно на паразита и/или, увеличивая выделение эозинофильного хемотаксического фактора, могут вести к накоплению необходимых антител (IgG) и клеток, напрямую воздействующих на паразита [118, 197, 264 и др.]. Все эти явления, как известно, характеризуют развитие в острой фазе гельминтозов реакций гиперчувствительности немедленного типа [145, 206, 280, 345, 430].

Как показали наши исследования, еще одним важнейшим фактором иммуно- и патогенеза при гельминтозах является апоптоз клеток хозяина, вызываемый секреторно-экскреторными «продуктами (СЭП) и метаболитами гельминтов. Ранее было установлено, что метаболиты гельминтов обуславливают апоптотическую активность в соматических и в генеративных клетках хозяина» [334, 348, 349, 410 и др.], в то время как апоптоз клеток крови при развитии иммунопатологии при гельминтозах еще очень мало изучен. S.K.Lundy et al. (2001) [410] показали, что «в течение созревания личинок *Schistosoma mansoni* (4 недели после заражения) апоптоз в селезеночных CD4⁺ Т-лимфоцитах не повышался, но многократно возрастал к 6-ой неделе инвазии и коррелировал со временем попадания яиц в печень» [31, 32, 33, 374, 425].

Как показали другие исследования, «рост числа апоптотических клеток и повышение уровня фрагментации ДНК в них находились в линейной

зависимости от числа паразитов, концентрации белковых продуктов гельминтов, и возрастал при их увеличении» [360, 373, 374, 410, 425 и др.].

Для изучения роли апоптоза иммуно - компетентных клеток в развитии иммунопатологии при гельминтозах нами были выбраны два молекулярных маркера – про- апоптотический белок Caspase-3 и против- апоптотический белок Bcl-2, а также морфологические признаки апоптоза лимфоцитов, исследованные световой микроскопией.

Как известно, Caspase-3 относится к эффекторным каспазам – основным исполнителям апоптоза, которые напрямую или опосредованно разрушают клеточные структуры (подвергают гидролизу белки ядерной мембраны, разрушают цитоскелет, расщепляют белки, регулирующие клеточную адгезию, и др.). В настоящее время Caspase-3 рассматривают как фермент с плеiotропными функциями, передающий и реализующий сигнал клеточной гибели, контролирующей критические процессы путем специфического ограниченного протеолиза, участвующий в регуляции клеточного цикла, процессинге цитокинов и др. [340, 376, 400, 409, 423 и др.].

Наш эксперимент показал, что уровень белка Caspase-3 в лизате лимфоцитов крови животных резко увеличивался к концу острой фазы почти в 2 раза - у мышей, зараженных сифациозом, в 3 раза – у мышей, зараженных трихоцефалезом, и в 1,5 раза- у кроликов, зараженных пассалурозом. Все это свидетельствует об активизации программы апоптоза лимфоцитов на системном уровне в конце острой фазы и перед началом хронической фазы гельминтозов.

Анти - апоптозные белки большого семейства Bcl-2 (Bax и Bad) являются ингибиторами апоптоза. «Большое количество белков Bcl-2 постоянно экспрессируется на внешней митохондриальной мембране. Они выполняют функцию защиты клеток от апоптоза путем поддержания инактивированного состояния проапоптотического белкового комплекса» [59, 352, 362].

Как известно, регуляция апоптоза белками семейства Bcl-2 осуществляется преимущественно на последней стадии специфической деградации ДНК, в результате чего и наступает гибель клетки. Эта фаза является переходом к необратимой - терминальной стадии апоптоза и является универсальной для большинства клеток [37, 59, 343, 352, 362, 398].

В эксперименте было выявлено, что уровень Bcl-2 в лизате лимфоцитов к концу острой фазы сифациоза мышей, трихоцефалеза мышей и пассалуроza кроликов плавно снижается на несколько нг/мл. На фоне существенного подъема значений Caspase-3 это явно свидетельствует о смещении баланса про- и против - апоптотических факторов в сторону активизации программы гибели клеток к началу хронической фазы гельминтозов.

Гематологические исследования подтвердили факт активизации разрушения лимфоцитов, а микро - морфологические исследования позволили установить в них признаки апоптоза. Так, при всех трех кишечных нематодозах в мазках крови на фоне увеличения общего числа лимфоцитов заметно «увеличивалось количество лимфоцитов с признаками апоптоза (пикноз, фрагментация и вакуолизация ядер, токсическая зернистость и вакуолизация цитоплазмы, деструкция мембран (цейозис), уменьшение размера клеток, ломка цитоскелета, конденсация цитоплазмы с сохраненными органеллами, образование фагоцитируемых апоптотических тел и др.)» [247].

Результаты исследований показали наличие явных связей между активизацией апоптоза лимфоцитов, общей динамикой изменений в лейкоцитарной формуле и возможным развитием иммунопатологических процессов в ходе развития острой фазы гельминтозного процесса.

При заражении геогельминтами в острой стадии заметно возрастает (в несколько раз) общее количество лейкоцитов и меняется процентное соотношение клеток в лейкоцитарной формуле: значительно увеличивается по сравнению с контролем абсолютное число и процент эозинофилов, палочко - ядерных гетерофилов, лимфоцитов, моноцитов, и в меньшей

степени – базофилов и сегменто - ядерных гетерофилов. То есть, гельминтозы в острой стадии вызывают выраженный общий лейкоцитоз, сопровождающийся заметной эозинофилией и лимфоцитозом, менее выраженным увеличением моноцитов, базофилов и гетерофилов (нейтрофилов) [75]. При этом увеличение количества гетерофилов происходило более интенсивно за счет популяции палочко - ядерных форм, а лимфоцитов- за счет В-популяции. Количество Т-лимфоцитов устойчиво сохранялось около контрольных значений, несмотря на некоторую активизацию апоптоза этой популяции клеток, по-видимому, из-за усиления пролиферативных процессов.

Известно, что «агрессивными эффекторными клетками являются эозинофилы, которые содержат широкий арсенал цитотоксических факторов, важнейшими среди которых являются гранулярные белки. Эти гранулярные компоненты принимают активное участие в формировании воспалительных реакций, вызывают деструкцию и фрагментацию патогенов различной природы; ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов, обеспечивая регуляцию клеточно-опосредованных иммунологических реакций и др.» [7, 63, 258, 318, 326, 390, 402, 404, 424, 430 и др.].

Как известно, «первичный иммунный ответ на инвазию, вызванную гельминтами, формируется по типу гиперчувствительности немедленного или замедленного типа и сопровождается интенсивной наработкой Th2-медиаторов, образованием IgE- или IgG- антител В-клетками, эозинофилией крови и тканей, и фиброзированием последних на конечных стадиях болезни» [63, 139, 402]. Одновременно с эозинофильной инфильтрацией происходит выраженная «стимуляция фибробластов вокруг области реакции, которые и завершают процесс взаимодействия с инфектогеном» [39, 63, 118, 139, 342].

Таким образом, «эозинофильные гранулоциты, несомненно, осуществляют протективную роль в патогенезе паразитарных инфекций. Данный тезис подтверждается результатами экспериментальных

исследований, в которых эозинофилы человека, активированные добавлением в культуру антител и/или компонентов комплемента, а также изолированные секреторные компоненты гранул эозинофилов (большой основной протеин, эозинофильная пероксидаза) значительно сокращали жизнеспособность различных гельминтов *in vitro*» [390].

В нашем эксперименте, «помимо выраженной эозинофилии, развивался заметный дисбаланс всех иммунологических показателей, выраженный в форме количественных и функциональных изменений среди фагоцитирующих клеток неспецифического иммунитета (моноцитов, гетерофилов) и лимфоцитов (Т- и В-) периферической крови» [79], отвечающих за специфический иммунитет. Все нарушения нормальных соотношений клеточных суб - популяций служат явным признаком и основой нарушения иммунологической реактивности и свидетельствует о развитии гиперчувствительности и воспалительной реакции.

При изучении корреляционных взаимосвязей между исследуемыми молекулярными и цитологическими маркерами нами установлено, что наиболее сильная зависимость ($R \geq 0,7$) и статистически значимое влияние наблюдались между AOPP и TNF- α , Caspase-3 (Приложение, рис.139, 140), между IL-1 и IL-2, IL-5 (Приложение, рис.157, 158), между TNF- α и Bcl-2 (Приложение, рис.191), между всеми этими показателями – и L,LT,LB (Приложение, рис.142, 143,144,162,163,164,192,193,194).

То есть продукты окисления белков при развивающемся окислительном стрессе и активация продукции TNF- α , IL-1, IL-2 и IL-5 запускают и модулируют дальнейшие процессы изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, выработку антител, пролиферацию иммуно - компетентных клеток, апоптоз лимфоцитов и развитие патоморфологии в органах. Повышение уровней ферментов АсАТ, АлАТ, γ -ГТФ и ЩФ также подтверждают факт вовлечения в этот процесс гепатобилиарной системы. В свою очередь, снижение уровня Bcl-2 имеет прямую сильную корреляцию и статистически значимое влияние с продуктами ОС,

воспалительным цитокином TNF- α , общим лейкоцитозом (L) и лимфоцитозом (LB,LT) (Приложение, рис. 135-222).

Отчетливая взаимосвязь между микро - морфологическими показателями, характеризующими активность патологического процесса в органах животных, и концентрациями IL-4, IL-10 и TNF- α свидетельствует о преобладании иммуно - опосредованных механизмов воспаления, протекающих в органах при гельминтозах в острой фазе, и о развитии гиперчувствительности в форме аллергии немедленного типа (АНТ), что подтверждается многими авторами при большинстве гельминтозов и чаще всего «проявляется отеком и клеточной инфильтрацией, возникающими вокруг сосудов, причем состав инфильтратов (макрофаги, лимфоциты) тот же, что и гранулем, образующихся вокруг мигрирующих в тканях яиц или личинок гельминтов» [5, 159, 174, 205, 281, 283, 284, 285, 314].

Морфологическая картина патологических процессов, обнаруженная нами в тканях тонкого кишечника, печени, почек, сердца, легких, селезенки и тимуса явно свидетельствует о системной и региональной гипер - иммунореактивности в острой фазе гельминтозов и характеризуется нарушениями секреции эпителиоцитов и гепатоцитов, дистрофией клеток паренхимы органов, нарушением микро-кровообращения и проницаемости стенок сосудов, пролиферацией клеточных элементов сосудистой стенки, периваскулярными изменениями в виде клеточных инфильтратов и др.

Результаты морфологических исследований кишечника, печени и почек у зараженных животных свидетельствовали о наличии белковой дистрофии энтероцитов, гепатоцитов и нефроцитов, о преобладании лимфоцитарной и лимфо-плазмоцитарной инфильтрации перипортальной соединительной ткани. Эти изменения встречались в различной комбинации, определяя степень гистологической активности и стадию гельминтоза. Выраженность указанных изменений в наших исследованиях зависела от продолжительности инвазионного процесса.

Известно, что отек ткани, являясь признаком воспалительного процесса, обеспечивается повышенной концентрацией IL-1 и TNF- α , локально продуцируемых клеточными элементами воспаления [181, 195 и др.]. В наших исследованиях была констатирована системная гиперпродукция указанных цитокинов. Поэтому в гепатоцитах были обнаружены признаки увеличения объема периваскулярной соединительной ткани вокруг портальных и печеночных вен. Нарушение дольковой архитектоники органа часто сопровождалось разрушением пограничной пластинки и расширением пространств Диссе. В портальных трактах и просветах синусоидов наблюдалась выраженная гиперплазия Купферовских и эндотелиальных клеток.

Эксперимент показал, что в острой фазе гельминтозов особенно выражено развитие реакций гиперчувствительности в форме аллергического воспаления в тканях тонкого кишечника, печени, почек, легких и селезенки. Аллергический ответ организма животных проявился самым различным образом, в том числе в виде эозинофильной пневмонии у мышей при сифациозе, аллергического миокардита у кроликов при пассалурозе, «гепатита у мышей при сифациозе и трихоцефалезе. В частности, в дыхательной системе отмечались признаки астмо-подобного синдрома у мышей при сифациозе и кроликов при пассалурозе, включающего аллергическое воспаление, бронхиальную гиперреактивность, обратимую бронхо-обструкцию, гиперсекрецию слизи и формирование легочных эозинофильных инфильтратов» [321 и др.].

Характерным признаком воспаления в острой фазе гельминтозов являлось и наличие в инфильтратах и среди клеток грануляционной ткани большого количества эозинофильных лейкоцитов, а также само возникновение в тканях кишечника, легких и почек таких гранул. Клеточный состав гранул, их структура и локализация зависели от особенностей того или иного гельминтоза, вызывающего воспалительный процесс, хотя по морфологии они далеко не всегда являются

специфическими. По нашему мнению, это связано с тем, что в формировании воспалительных гранул различного происхождения участвуют в разных количественных соотношениях по существу одни и те же клеточные элементы: гистиоциты, эпителиоидные клетки и плазмоциты с большей или меньшей примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.

ХРОНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ. Эксперимент показал, что в хронической фазе гельминтозов выбранные молекулярные маркеры активности окислительного стресса (ОС) - АОРР и ПОЛ сначала продолжили тенденцию к снижению своих значений, которая длилась у АОРР до конца эксперимента при сифациозе мышей, при трихоцефалезе мышей, при пассалурозе кроликов, в то время как уровень ПОЛ через некоторое время начинал плавно возрастать (через 4 нед – при сифациозе мышей, через 5-6 нед – при трихоцефалезе мышей и пассалурозе кроликов), и к концу эксперимента дисбаланс между АОРР и ПОЛ достигал максимального значения.

Интересен факт, который показали проведенные корреляционный и регрессионный анализы, что оба маркера не имеют взаимозависимости и влияния друг на друга (Приложение, рис.135, 145). По-видимому, смена направленности воздействия свободных радикалов при окислительном стрессе и выбор в качестве мишеней липидных молекул вместо белков, обусловлена регуляцией со стороны цитокиновых медиаторов, баланс которых в хронической фазе гельминтозов также закономерно меняется.

Повышение циркулирующих про - воспалительных цитокинов в острой фазе и заметное снижение их уровня, кроме TNF- α , – в хронической, подтверждают факт вовлечения иммуно - воспалительных механизмов, инициированных оксидативным стрессом, в патогенез гельминтозов. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно накапливаясь в хронической фазе гельминтозов, по-видимому, оказывают прямое цитотоксическое действие и способствуют угнетению иммунных

механизмов, опосредованных про-воспалительными цитокинами, наиболее выраженных на ранних стадиях развития гельминтозов.

Активность почти всех изучаемых цитокинов (IL-1, IL-2, IL-5, IL-10) постепенно снижалась к концу эксперимента в хронической фазе гельминтозов, кроме IL-4. Аналогичная тенденция наблюдалась как у экспериментально зараженных животных (сифациоз мышей, пассалуроз кроликов), так и при спонтанном заражении (аскаридоз и гетеракидоз цыплят).

Заметное снижение уровней медиаторов воспаления IL-1, TNF- α и IL-2 на фоне плавного уменьшения концентрации IL-10 и продолжающегося увеличения IL-4 опосредует затухание системного остро-фазного ответа, с которым в острой фазе гельминтозов были сопряжены лихорадка, лейкоцитоз, эозинофилия, нейтрофилия, активация эндотелиальных клеток и нейтрофилов, повышенный синтез остро-фазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ и др. В результате, заметно снижались проявления системной воспалительной реакции, менялась интенсивность лейкопоза в сторону лейкопении на фоне заметной активизации регуляторов апоптоза: уровень Caspase-3 продолжал увеличиваться, а уровень Bcl-2 продолжал снижаться.

Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и в целом - реакций первой линии иммунной защиты, как известно, принадлежит IL-1(α - и β - формам) и TNF- α . При этом TNF- α индуцирует как минимум 5 различных типов сигналов, включающих в себя и активацию путей апоптоза. Также TNF- α способен активировать митохондрии путем «последовательного выделения активных форм кислорода, цитохрома C и проапоптотического белка Вах, что приводит к активации каспазы-9 и каспазы-3 и также к апоптозу клетки» [182, 275, 303, 346].

В естественных условиях данный цитокин вырабатывается многими типами клеток (мононуклеарными фагоцитами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, естественными киллерными клетками, полиморфноядерными

лейкоцитами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов), и ограничение выработки TNF- α одним типом клеток может приводить к нарушению баланса между его позитивными и негативными воздействиями. Показано, что гипер - продукция этого цитокина лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса [379], как и в нашем эксперименте.

Как уже было сказано ранее, «клетками - мишенями для IL-2 являются Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты и тканевые макрофагоподобные клетки. Падение уровня IL-2 замедляет клеточное деление Т-хелперов и Т-киллеров» [122, 206, 358]. Поэтому, воздействуя на Т-лимфоциты, он «снижает цитотоксические свойства, воздействуя на В-лимфоциты — подавляет синтез антител, - на натуральные киллеры — противоопухолевую активность, - на моноциты — продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность» [94, 115, 122, 149].

Как известно, IL-5 служит «главным фактором привлечения эозинофилов. Поэтому IL-5 вместе с IL-4, гуморальными факторами и белками из гранул эозинофилов, определяют развитие местной воспалительной реакции по типу «эозинофильного воспаления», патогенетически отличающегося от классического «макрофагального» воспаления. Общим индуцирующим фактором для обоих типов воспаления служит фактор некроза опухоли (TNF α), секретируемый при аллергии Th2-лимфоцитами и тучными клетками» [94, 115].

Падение уровня IL-5, который продуцируется Т-лимфоцитами и эозинофилами при нормальном гемопоэзе, явно свидетельствует об угнетении лейкопоэза и нарушении баланса иммуно - компетентных клеток. Поэтому, снижение выработки IL-5, наблюдаемое в хронической стадии гельминтозов, уменьшает пролиферацию клеток-предшественниц эозинофилов, не поддерживает их выживание и не активирует синтез белков

гранул. Кроме того, как следствие, снижается экспрессия рецептора к IL-2 на Т-клетках и секреция IgM и IgA периферическими зрелыми В-лимфоцитами.

Эксперимент показал, что продолжающееся увеличение уровня IL-4 на фоне снижения уровня IL-10 и других цитокинов способствует ослаблению эозинофилии, накоплению тучных клеток и угасанию реакций гиперчувствительности немедленного типа. Видимо, именно дисбаланс концентраций этих двух противовоспалительных цитокинов приводит к затуханию воспалительных и активации иммуносупрессивных эффектов в хронической фазе гельминтозов.

Выявленные нами факты индукции апоптоза в лимфоцитах позволили нам уточнить механизмы развития иммуносупрессии при хронизации гельминтозов.

Молекулярные маркеры – Caspase-3 и Bcl-2, а также морфологические признаки апоптоза лимфоцитов, исследованные с помощью световой микроскопии, свидетельствуют об активизации запрограммированного разрушения этих клеток, к снижению общего уровня лейкоцитов и лимфоцитов и, как следствие, развитию иммунодепрессии.

Эксперимент показал, что уровень белка Caspase-3 в лизате лимфоцитов крови животных после существенного увеличения в несколько раз к концу острой фазы продолжает возрастать на фоне интенсивного снижения Bcl-2, что неизбежно приводит к выраженному дисбалансу между индукторами и ингибиторами апоптоза. Все это свидетельствует об активизации программы апоптоза лимфоцитов на системном уровне с конца острой фазы и на всем протяжении хронической фазы гельминтозов.

Гематологические исследования показателей лейкоцитарной формулы подтвердили факт более активного разрушения лимфоцитов за счет Т-популяции, а микро - морфологические исследования позволили установить в них характерные признаки апоптоза. Так, при всех трех гельминтозах в мазках крови на фоне уменьшения общего числа лимфоцитов заметно

увеличивалось количество лимфоцитов с признаками разрушения ядер и образования апоптотических телец.

Математический анализ показал наличие корреляционных связей между происходящим апоптозом лимфоцитов и общей динамикой изменений в лейкоцитарной формуле (Приложение, рис. 201-204, 211-214). При гельминтозах в хронической стадии заметно уменьшается (в несколько раз) общее количество лейкоцитов: (в 1,5 раз – при сифациозе, в 2 раза - при трихоцефалезе, в 1,2 раза - при пассалурозе). Изменяется и процентное соотношение клеток в лейкоцитарной формуле: значительно уменьшается по сравнению с острой фазой абсолютное число и процент эозинофилов, но остается выше контрольных значений; уменьшается число сегменто - ядерных гетерофилов, лимфоцитов, моноцитов, и в меньшей степени – базофилов и палочко - ядерных гетерофилов.

То есть, гельминтозы в хронической стадии вызывают выраженную лейкопению, сопровождающуюся снижением уровня эозинофилии и лимфоцитоза, снижением уровня моноцитов, базофилов и гетерофилов (нейтрофилов). При этом снижение количества гетерофилов происходило более интенсивно за счет популяции сегменто - ядерных форм, а лимфоцитов - за счет Т-популяции. Количество В-лимфоцитов устойчиво сохранялось около контрольных значений, несмотря на некоторую активизацию апоптоза этой популяции клеток. Это свидетельствует о преобладании апоптоза в Т-популяции лимфоцитов над В-популяцией.

При изучении корреляционных взаимосвязей между исследуемыми молекулярными и цитологическими маркерами нами установлено, что сильная корреляционная зависимость ($R \geq 0,7$) и статистически значимое влияние ($p\text{-value} < 0.05$) наблюдались между Vcl-2 и показателями лейкоцитарной формулы – L,LT,LB (Приложение, рис.212, 213, 214). То есть, накопление продуктов окисления липидов (ПОЛ) в результате развития окислительного стресса, снижение уровней TNF- α , IL-1, IL-2 и IL-5 запускают и модулируют дальнейшие процессы изменения баланса

цитокинов, нарушают пролиферацию иммуно - компетентных клеток, меняют выработку антител, активируют апоптоз лимфоцитов, способствуют появлению соответствующих изменений в тканях и органах и в итоге - формируют иммуно-супрессию.

В свою очередь, уровень противо - апоптотических белков Bcl-2 имеет прямую сильную корреляцию и статистически значимое влияние на уровень воспалительного цитокина TNF- α , общий лейкопоз (L) и количество лимфоцитов (LB, LT) (Приложение, рис. 135-222). Поэтому, значительное снижение Bcl-2 в хронической фазе гельминтозов закономерно активировало процесс апоптоза в лимфоцитах.

Снижение уровней ферментов АсАТ, АлАТ, γ -ГТФ и ЩФ также подтверждают факт вовлечения в патологические процессы гепато - билиарной системы и других внутренних органов.

Таким образом, наши исследования показывают, что вторичная паразитогенная иммуно-депрессия является «результатом ингибирования окислительных, обменных процессов, повышения ферментативной и апоптотической активности в организме хозяина, что способствует развитию у него дисбаланса иммунологических показателей, количественных и функциональных изменений лимфоцитов периферической крови, нарушений нормальных соотношений клеточных субпопуляций, дисглобулинемий и т.д.» [192, 210, 211 и др.].

Все эти показатели свидетельствует о «снижении резистентности организма и развитии иммунной недостаточности, что согласуется с имеющимися данными о развитии иммунной депрессии при большинстве гельминтозов» [124, 152, 153 и др.]. То есть, «в процессе хронизации гельминтозного процесса реакции гиперчувствительности и аллергические проявления постепенно затухают, и на их фоне начинают развиваться процессы иммунодепрессии, приводящие к смене острой фазы гельминтоза на хроническую» [75].

Морфологическая характеристика патологических процессов в тканях тонкого кишечника, печени, почек, сердца, легких, селезенки и тимуса также свидетельствует о системной и региональной иммуносупрессии в хронической фазе гельминтозов.

Так, гиперплазия лимфоидной ткани портальной стромы печени наблюдалась в случаях давности инвазирования свыше 21 суток при сифациозе мышей и при пассалурозе кроликов. Деструкция эпителия желчных протоков зафиксирована при сифациозе мышей, при трихоцефалезе мышей и при пассалурозе кроликов, при аскаридиозе и гетеракидозе цыплят. Все эти явления регистрировались при сроке инвазирования более 21-28 суток. Результаты наших исследований совпадают с данными литературных источников, где указана связь вышеуказанных морфологических изменений с давностью заболевания [369].

По данным электронно-микроскопического исследования установлено, что патоморфологические изменения в легких на фоне хронического течения гельминтозов сводятся к увеличению в бронхах количества макрофагов и лимфоцитов, в эпителиальном пласте – бокаловидных клеток. Наблюдается также утолщение стенок бронхиол, признаки перибронхиального фиброза, скопление воспалительного экссудата в просвете бронхов, сужение бронхиол. В паренхиме легких (респираторные бронхиолы и альвеолы) несколько снижается количество макрофагов и лимфоцитов. Уменьшаются признаки разрушения альвеолярной стенки и деструкции всех типов альвеолоцитов и эндотелия мелких сосудов. Выявляются признаки неоваскулогенеза и значительное усложнение пространственной организации микрососудов. Все это неизбежно приводит к структурно-функциональной реорганизации воздухоносных путей и респираторного отдела легких, нарушается секреция мокроты.

Признаки миокардита, характерные для острой фазы гельминтозов, сменяются миокардиопатией на фоне дегенеративных изменений миокарда с кардиосклерозом и обусловлены, по-видимому, ремодуляцией миокарда на

фоне изменения спектра цитокинов. В литературе имеются такие данные, что основной формой формирования сердечной недостаточности служат нарушения в секреции цитокинов, в частности- TNF- α . Структурное ремоделирование миокарда выразилось в форме гипертрофии кардиомиоцитов, деградации фибриллярного коллагена при хроническом течении сифациоза мышей, пассалуроза кроликов и гетеракидоза и аскаридоза цыплят.

В селезенке зараженных животных показатель площади лимфатических узловых образований без светлых центров заметно уступал его значению в контроле при трихоцефалезе мышей и при пассалурозе кроликов; лимфатические узловые образования со светлыми центрами отсутствовали у животных всех экспериментальных групп. Площадь периваскулярных лимфоидных муфт сокращалась. При этом площадь красной пульпы органа расширялась.

Тимус больных гельминтозами животных реагировал значительным уменьшением площади коркового вещества органа на 10 - 20% у всех зараженных животных. Эти данные также подтверждают глубокое иммуно - дефицитное состояние в хронической фазе гельминтозов.

ТЕРАПИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ. Наши исследования по использованию двух различных тактик терапии, проведенные на зараженных и незараженных животных, показали еще более глубокие нарушения в острой и в хронической фазе со стороны иммунной системы, биохимической реактивности организма, морфологического состояния тканей и органов при использовании отдельных антигельминтных препаратов, что явно свидетельствует об их токсичности.

Использование антигельминтных препаратов в нашем эксперименте в режиме моно - терапии в терапевтических дозах (альбендазол, мебендазол, медамин, пирантела памоат) показало усиление всех патологических реакций в клеточном и гуморальном звене иммунитета, вызванное самой инвазией. Только дегельминтизация левамизолом при трихоцефалезе мышей вызывала некоторые улучшения показателей иммунной и биохимической

реактивности, по сравнению с зараженными животными, которые, однако, не восстанавливались до контрольных значений.

Таким образом, несмотря на то, что в ветеринарной и медицинской практике имеется огромное количество антигельминтных препаратов, многие из них обладают выраженной токсичностью и оказывают отрицательное влияние на реакции клеточного и гуморального звена иммунитета [39,41,87,90 и др.]. Поэтому, правильный выбор терапевтической стратегии и снижение побочного действия химиотерапевтических средств, хорошо известных в практике, остается актуальным вопросом современной иммунологии и биохимии.

Как было сказано выше, гельминтозы в острой фазе сопровождаются развитием гиперчувствительности немедленного типа с активизацией воспалительных процессов, а в хронической фазе сопровождаются развитием вторичных иммунодефицитов в организме хозяина. При этом применение большинства антигельминтных препаратов, вызывает дальнейшее углубление иммунопатологических реакций на молекулярном, клеточном и органном уровнях, в том числе и за счет нарушения микро-экологии кишечника [87, 89, 91, 176, 177, 178, 254, 136, 240, 242, 226, 313 и др.]. То есть, проведение антигельминтной моно - терапии при гельминтозах не является само - достаточной. В организме животных в острой и в хронической фазе сохраняются и даже усиливаются признаки иммунопатологии.

В то же время, комплексная терапия с одновременным использованием антигельминтного препарата, антиоксиданта гамавита и иммуномодулятора ронколейкина показала значительное повышение безопасности применения этиотропных средств и нормализацию многих иммунных показателей.

Применение комплексного подхода в лечении гельминтозов на основе сочетанного применения антигельминтных препаратов с антиоксидантом гамавитом и иммуноактивным препаратом ронколейкином с целью

ослабления или устранения нежелательных побочных эффектов на иммунную систему и на организм в целом оказалось намного продуктивнее.

Проведенная нами дегельминтизация животных антигельминтными препаратами (альбендазолом, мебендазолом, медамином и пирантелом памоатом) на фоне иммуностимуляции и антиоксидантного воздействия значительно повышала показатели иммунного статуса организма и, в основном, была достаточной для восстановления иммунитета.

Лечение животных левамизолом в комплексе с детоксикацией и иммуностимуляцией способствовало более быстрому и полному восстановлению иммунной реактивности организма мышей при трихоцефалезе. При этом, уровень продуктов окисления белков и липидов, образующихся в ходе развития ОС, цитокиновый и иммуно - глобулиновый статусы, биохимические показатели крови, уровень белков, участвующих в апоптозе, лейкоцитарная формула и морфология органов восстанавливались до физиологических значений, характерных для здоровых животных.

Анализируя данные литературы и результаты собственных исследований можно отметить, все перечисленные экспериментальные данные свидетельствуют о благоприятном исходе инвазионных процессов в организме хозяина при такой схеме терапии гельминтозов [5, 6, 176, 177, 178, 179, 184, 198, 240, 288, 433].

Нормализацию окислительных процессов, восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов, повышение количества Т-лимфоцитов и хорошей активности В-клеток, восстановление уровня Ig, баланса белков, регулирующих апоптоз, и процессы в лимфоидных органах следует считать благоприятным прогнозом.

В лимфоидных органах (селезенка, тимус) животных развивались «глубокие позитивные иммуноморфологические реакции. Они выражались в виде расширения Т- и В- зависимых зон. Эти изменения в структурах лимфоидных органов развивались уже на ранних стадиях»[94] после применения комплексной терапии, постепенно и интенсивно нарастали, были

продолжительными и в конце опыта соответствовали уровню здоровых животных.

Исходя из принятых современных теорий «о роли тимуса в иммунном ответе» [208, 253, 294, 324], расширение коркового вещества тимуса, обнаруженное нами при микро - морфологических исследованиях в ходе комплексной терапии, «служит результатом активизации его иммунологических функций, направленных на дифференцировку лимфоцитов и индуцирование иммуно - компетентности клеткам-предшественникам (костномозговым лимфоцитам), усиление контроля иммунологических функций других лимфоидных органов» [208, 253] и др.

Иммуноморфологические перестройки в лимфоидных органах животных касаются именно тех структур, которые «имеют непосредственное отношение к продукции Т- и В-лимфоцитов и свидетельствует о глубоких иммунологических реакциях в организме, направленных на стабилизацию клеточного и гуморального иммунитета и создание иммунного баланса в организме» [294, 324].

Эти данные показывают, что «иммунные реакции организма являются взаимосвязанными и охватывают все иммунные системы и органы, включая и органы иммуногенеза» [113, 131, 254 и др.]. Наши данные согласуются с результатами других авторов с учетом особенностей течения гельминтозов и «свидетельствуют о восстановлении и активизации в селезенке и тимусе нарушенного соотношения и синтеза клеток зернистого и эритроидного ростка, а также лимфоидного ряда, направленные на восстановление иммунного баланса в организме и создание прочного иммунитета» [113, 131, 254 и др.].

Результаты исследований позволили установить чрезмерное увеличение адаптивных эффектов окислительного стресса, сопровождающихся активной мобилизацией структурных и энергетических ресурсов, о чем свидетельствуют выявленные липотропный эффект стресса и активация

перекисного окисления липидов, проявляющиеся повышением концентрации ПОЛ на фоне снижения уровня содержания АОПР.

Комплексная терапия гельминтозов вызывала значительные позитивные реакции в показателях ОС (нормализовался уровень АОПР и ПОЛ), уровне и балансе цитокинов, иммуноглобулинов, в ферментативном спектре сыворотки крови животных (уровень АлАТ, АсАТ, ГТФ - γ и ЩФ), лейкоцитарной формуле и балансе белков, регулирующих апоптоз (Caspase-3, Bcl-2), а также в морфологической структуре тканей и органов.

Полное восстановление иммунного статуса и всех изучаемых показателей зарегистрировано в организме мышей, зараженных трихоцефалезом, которых на фоне дегельминтизации левамизолом подвергали одновременно иммуностимуляции и антиоксидантной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевым событием и иницирующим фактором иммуногенеза острой фазы гельминтозов является развитие окислительного стресса, вызванное скорее всего секреторно - экскреторными продуктами и метаболитами личинок гельминтов. Далее ОС использует, по-видимому, свободные радикалы и продукты окисления белков (АОПР) в качестве индукторов всех дальнейших событий иммуногенеза – изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов (в основном, за счет TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4), дифференцировки Т-хэлперов, включением Th2-ответа и активацией регуляторного цитокина IL-5.

На следующем этапе кооперации «осуществляется взаимодействие Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами (гуморальный иммунный ответ), в ходе которого В-лимфоциты распознают презентируемые антигены на макрофагах и получают от них стимуляцию цитокином IL-1, а от Th2 – цитокином IL-2» [74], что вызывает последующее деление и дифференцировку в клетки памяти или плазматические клетки, которые синтезируют антитела. В результате усиленной пролиферации Т- и В-

лимфоцитов, как следствие, происходит выработка Ig и смена их изотипов. Вначале это – низко-специфические IgM, а затем, под влиянием секретируемых Т-хелперами лимфокинов- высоко-специфические IgG, A и E.

Активная пролиферация Т- и В-лимфоцитов приводит к резкому повышению (на 4-6 порядков) частоты соматических мутаций в гипер-вариабельных зонах вариабельных генов иммуноглобулинов. В результате, в клетках ослабляется экспрессия факторов, предотвращающих развитие апоптоза, что приводит к нарастающей гибели В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов при отсутствии дополнительных сигналов к выживанию. Как показал наш эксперимент, процессы апоптоза иммуно - компетентных клеток постепенно нарастают только к концу острой фазы гельминтозов, выражаясь плавным увеличением дисбаланса между про - апоптотическим белковым маркером Caspase-3 и противо - апоптотическим белковым маркером Bcl-2.

Антигены, вступая во взаимодействие с фиксированными на клетках антителами, приводят к секреции гистамина, серотонина, эозинофильных хемотаксичных факторов, простагландинов и других медиаторов, которые действуют на сосуды и клетки-мишени, опосредованно включая в развитие воспалительной и аллергической реакции [286 и др.] такие клетки, как эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и тромбоциты. За счет активации лейкопоза и развития лейкоцитоза (с преобладанием эозинофилии) формируются признаки гиперчувствительности немедленного типа и системного воспаления, проявляющиеся на биохимическом и морфологическом уровнях в органах и тканях.

Ключевым событием хронической фазы гельминтозов можно считать затухание окислительного стресса с переключением окислительных процессов на липидные молекулы и с последующей сменой соотношения между продуктами окисления белков (АОРР) и продуктами окисления липидов (ПОЛ) в сторону последних, изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов (в основном, за счет снижения TNF- α , IL-2, IL-10 и продолжающегося роста IL-4) в сторону подавления

воспалительного эффекта, снижение пролиферации Т- и В-лимфоцитов и уменьшение выработки Ig. В результате, в клетках значительно ослабляется экспрессия факторов, предотвращающих развитие апоптоза (Bcl-2), что приводит к быстрой гибели В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов с явным преимущественным участием последней популяции при отсутствии дополнительных сигналов к выживанию.

Во время хронической фазы гельминтозов, как показал наш эксперимент, процессы апоптоза иммуно - компетентных клеток значительно активируются, выражаясь в продолжающемся увеличении количества Caspase-3 на фоне снижения Bcl-2 и в развитии еще большего дисбаланса между уровнями этих белковых маркеров. За счет подавления лейкопоэза и развития в последующем лейкопении формируются признаки затухания воспалительных процессов, проявляющиеся на биохимическом и морфологическом уровнях в органах и тканях, на фоне развивающейся иммуносупрессии.

Использование последних достижений в области молекулярной биологии, а также открытие новых антистрессовых и иммуномодулирующих препаратов нового поколения, позволят в дальнейшем поставить под контроль иммунную систему и во многих случаях предотвратить гиперчувствительность и/или иммуносупрессию за счет эффективной защиты рецепторов иммунных клеток от повреждений. Это даст возможность поддерживать высокую иммуно - компетентность и снизить отрицательные последствия инвазий, повышая сохранность и продуктивность сельскохозяйственных животных и здоровье человека.

Подводя итог всему изложенному, следует отметить, что несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунологии гельминтозов необходимо значительно усилить развитие иммунологического направления в связи со все возрастающим значением его во всех областях гельминтологии.

Основными перспективными направлениями исследований по иммунологии гельминтозов, успешное развитие которых будет

способствовать ускорению темпов ликвидации и снижению распространенности ряда из них, можно считать следующие: изучение новых закономерностей формирования, механизмов и генетических основ иммунитета; дальнейшее изучение роли иммунных и аутоиммунных реакций в патогенезе острой и хронической фазы гельминтозов; разработка эффективных методов иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики гельминтозов.

ВЫВОДЫ:

1. Основным инициирующим фактором иммуногенеза в острой фазе гельминтозов является развивающийся окислительный стресс и накопление продуктов окисления белков- AOPP, которые активируются инвазией и стимулируют выработку про- воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 и IL-2, повышение уровня которых направляет развитие противопаразитарного иммунитета по Th2-пути, способствует развитию системного остро-фазного ответа за счет стимуляции лейкопоэза и развития лейко- и лимфоцитоза.

2. Активация цитокинов IL-5, IL-4 и IL-10 в острой фазе гельминтозов дополнительно стимулирует процесс пролиферации В-лимфоцитов, стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников эозинофилов и активирует хемотаксис зрелых эозинофилов. В результате усиливается продукция иммуноглобулинов активированными В-лимфоцитами, происходит смена их изотипов с IgM на IgG и IgE и развивается эозинофилия и гиперглобулинемия.

3. Снижение уровня Bcl-2 в лизате лимфоцитов на фоне существенного подъема значений Caspase-3 и TNF- α , который регулирует танатогенную программу, свидетельствует о смещении баланса апоптогенных факторов в сторону активизации запрограммированной гибели клеток к концу острой и началу хронической фазы гельминтозов и нарушении соотношений клеточных суб- популяций, что служит явным

признаком развития воспалительной реакции и гиперчувствительности немедленного типа.

4. Основным инициирующим фактором смены событий иммуногенеза в хронической фазе гельминтозов является изменение направленности окислительного стресса за счет снижения продуктов окисления белков (АОРР) и накопления продуктов окисления липидов- ПОЛ, дисбаланс которых приводит к подавлению выработки про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1и IL-2 и IL-10), кроме IL-4, угнетению пролиферации и дифференцировки Т-, В-лимфоцитов и эозинофилов.

5. Уменьшение продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами и очередная смена их изотипов с IgE на IgA, увеличение дисбаланса между белковыми маркерами Caspase-3 и Bcl-2, в результате чего значительно активируются процессы апоптоза В- и Т-лимфоцитов, вызывают дополнительное подавление лейкопоэза, что приводит к гипоглобулинемии, лейкопении, затуханию выраженных системных и локальных воспалительных реакций и гиперчувствительности на фоне прогрессирования иммуносупрессии.

6. Диагностическими критериями гиперчувствительности в острой фазе и иммуносупрессии при хроническом течении гельминтозов также послужили уровни АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГТФ - γ в крови и морфологическая характеристика патологических процессов в тканях и органах, которые проявились нарушением кровообращения, дистрофиями, отеком и клеточной инфильтрацией – в острой фазе и гиперплазиями, фиброзом, сокращением площади лимфоидных муфт селезенки и уменьшением площади коркового вещества тимуса – в хронической фазе гельминтозов.

7. Использование антигельминтных препаратов в терапевтических дозах в режиме моно - терапии (альбендазол, мебендазол, медамин, пирантела памоат) показало усиление патологических реакций клеточного и гуморального звена иммунитета, вызванное самой инвазией. Только

дегельминтизация левамизолом при трихоцефалезе мышей вызывала некоторые улучшения показателей иммунной и биохимической реактивности по сравнению с зараженными животными.

8. Комплексная терапия гельминтозов с применением антиоксиданта гамавита и иммуномодулятора ронколейкина вызывала выраженные позитивные реакции в показателях ОС, уровне и балансе цитокинов, иммуноглобулинов, в ферментативном спектре сыворотки крови животных, лейкоцитарной формуле и балансе белков, регулирующих апоптоз (Caspase-3, Bcl-2), а также в морфологической структуре тканей и органов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня продуктов окисления (AOPP, ПОЛ) при гельминтозах может служить предиктором развивающейся стадии инвазии и сроков её хронизации.
2. Определение продукции цитокинов при гельминтозах может служить маркером особенностей протекания воспалительного процесса, развития реакций гиперчувствительности или иммунодепрессии и основанием для дальнейшего индивидуального подбора терапии.
3. Значимыми для оценки выраженности иммунопатологических процессов при гельминтозах явилось повышение уровней сывороточных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-2 и IL-4, что позволит использовать их для мониторинга тяжести течения инвазии.
4. Продукция молекулярных маркеров Caspase-3 и Bcl-2 может свидетельствовать об усилении апоптоза лейкоцитов и развивающейся иммунодепрессии, поэтому её определение может быть использовано в выборе стратегии лечения для поддержания высокой иммуно - компетентности и снижения отрицательных последствий инвазий.
5. Применение антиоксидантов в комплексной терапии гельминтозов на практике даёт возможность избежать активации ОС, который формирует дисбаланс цитокинов и развитие глубоких иммунных дисфункций на ранних

этапах развития инвазии, поэтому является перспективным направлением для лечения остро протекающих и интенсивных инвазий.

6. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии гельминтозов на практике даёт возможность снизить развитие дисбаланса цитокинов и связанные с ним нарушения лейкопоэза, что также является перспективным направлением для лечения длительных и тяжело поддающихся лечению инвазий.

7. Совместное применение антиоксидантов и иммуномодуляторов в комплексной терапии гельминтозов на практике даёт возможность эффективно избежать развития любых иммунопатологических процессов и является перспективным направлением для лечения любых инвазий.

Список литературы

1. Абрамов В.Е. Теоретическое обоснование создания новых препаративных форм албендазола и клозантела для борьбы с эндо- и эктопаразитами сельскохозяйственных животных: автореф. дисс. ... д-ра вет. наук: 03.00.19 / Абрамов Владислав Евгеньевич. – СПб., 2000. – 46 с.
2. Абрамов Е.А. Оценка антигельминтных и токсикологических свойств триклабендазола суспензии 5 % / Е. А. Абрамов, В. В. Напалкова, Н. П. Бирюкова // Ветеринария. – 2010. – № 6. – С. 30 – 33.
3. Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Алпатова Н.А. и др.//Цитокины и воспаление. —2007. —Т. 6. —№ 2. — С.46-50.
4. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Прокошева М.Н. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения // Лечащий врач. – 2004, №1. – С. 14-18.
5. Алтухов Н.М. Патоморфологическое состояние легких овец после лечения нилвермом и комплексным препаратом /Алтухов Н.М., Соловьев Д.А., Беспалова Н.С., Милюкова Е.В.//Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2005. –С.32-34.
6. Алтухов Н.М. Структурно-функциональные расстройства в легких у собак при токсокарозе под воздействием лечебно-реабилитационных средств / Н. М. Алтухов, И. С. Беспалова // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. Воронеж. – 2009. – № 1 (24). – С. 54 – 56.
7. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Пульмонология и аллергология. 2002. № 3. С. 15—18.
8. Ананич И.В. Биохимические характеристики крови крыс / И.В.Ананич, М.А.Дерхо, С.Ю.Концевая // Ветеринарная клиника 2008 - №10(77) - С.18-20.
9. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях / А. О. Буеверов, Е. В. Тихонина, Е. Ю. Москалева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. -№ 6. - С. 33-36.
10. Апоптоз лимфоцитов периферической крови у больных алкоголизмом / С. А. Иванова, Е. В. Жернова, Н. М. Вялова, Н. А. Бохан // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием (24—27 ноября 2009 г.). – М., 2009. – С. 30—31.
11. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилина и др. // Мед. иммунология. 2000. - Т.2, № 2. — С. 7-17.
12. Арисов М.В. Иммунный статус овец, спонтанно зараженных нематодами и цестодами /Арисов М.В. //Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2003. –С.33-35.

13. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения / Л. И. Аруин // Клинич. медицина. 2000. - № 1. - С. 5-10.
14. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод, рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. СПб: Фолиант, 2000. - С. 77-78.
15. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение — Москва, 2009. — 406 с. ISBN 978-585941-305-8.
16. Архипов И.А., Архипова А.И., Кошеваров Н.И. // Рос. паразитол. журн. - 2008. -№ 1.-С. 89-92.
17. Архипов И.А. Выбор антгельминтиков для лечения животных /И.А. Архипов, М.Б. Мусаев // Ветеринария сельскохозяйственных животных. М.: Изд-во РАСХН, 2005. – № 8. – С. 55 – 60.
18. Архипов И.А., Кармалиев Р.С., Никитин В.Ф. и др. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. - 2006. - Т. 44. - С. 260-267.
19. Архипов И.А., Кошеваров Н.И., Шемяков Д.Н. // Вет. патол. 2006.-№ 1.-С. 93-94.
20. Архипов И.А., Меланич Н.М., Кошеваров Н.И. // Ветеринария. 2001. №2. - С. 27-29.
21. Архипов И.А., Мусаев М.Б., Кошеваров Н.И. и др. // Вет. патол. - 2006. -№ 1.-С. 91-93.
22. Архипов И.А. О резистентности нематодирозов овец к действию бензимидазолов в разных хозяйствах Калмыкии. / Архипов И.А., Алексеев Е.Б., Дурдусов С.Д. //Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2002. –С.16-18.
23. Архипов И.А. Сравнение разных схем применения некоторых антгельминтиков при нематодирозе овец в условиях Юга России / Архипов И.А., Алексеев Е.Б., Дурдусов С.Д., Лазарев Г.М. //Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2003. –С.41.
24. Архипов И.А. Стандартизация методов испытаний и оценка эффективности антгельминтиков / И. А. Архипов, М. Б. Мусаев, В. Е. Абрамов // Ветеринария. – 2004. – № 5. – С. 31 – 35.
25. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология. М. - Медицина. - 2001. - 744с. Ахапкина И.Г. НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН, М.: 2012. С.16-18.
26. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденция к ее изменению // Здоров'я України. — 2006. — № 9/1.
27. Байрамгулова Г.Р. Современный подход к профилактике паразитарных болезней / Г. Р. Байрамгулова, В. Ю. Неверов, Г. Г. Игликова, Р. Т. Сабитова, И. Б. Гумерова, В. В. Мефодьев // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 73 – 75.
28. Баркалова Н.В. Биохимическое обоснование комплексной терапии при гельминтозах у жвачных животных.//Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта. 2011. Т. 3. № 63. С. 32-38.

29. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин М.: Эдиториал УРСС, 2002. - 320 с.
30. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Бекиш Л.Э. Современные аспекты терапии гельминтозов человека // Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика паразитарных заболеваний человека. Тр. III Междунар. научн.-практ. конф. – Витебск, 2002. – С. 30-37.
31. Бекиш В.Я., Дурнев А.Д. Генотоксическое и цито-токсическое воздействия белковых соматических продуктов гельминтов на лимфоциты крови доноров *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 138, № 8. С.198-201.
32. Бекиш В.Я., Дурнев А.Д. Генотоксическое и цито-токсическое воздействия метаболитов личинок токсокар на соматические и генеративные клетки хозяина // Вестник ВГМУ. 2004. Т. 3, № 4. С. 85-89.
33. Бекиш В.Я., Дурнев А.Д. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников мышей при экспериментальном трихинеллезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. . 2004. Т.138, № 9. С. 320-323.
34. Бекиш В.Я. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников при экспериментальном гименолепидозе // Вестник ВГМУ. 2004. Т. 3, № 3. С. 74-81.
35. Бекиш В.Я., Коневалова Н.Ю., Бекиш О.-Я.Л. Метаболиты гельминтов как индукторы апоптоза клеток хозяина.//ВЕСТНИК ВГМУ, 2005, ТОМ 4, №2, С. 80-84.
36. Бекиш О.-Я.Л. Генотоксические и цитотоксические эффекты в организме хозяина при гельминтозных инвазиях. / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш, В.В. Побяржин //Достижения медицинской науки Беларуси. -2006.
37. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // Арх. патологии. 2001. - № 1. - С. 51-60.
38. Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите. Аллергология и иммунология. 2005; 6(1): 38-49.
39. Беспалова Н.С. Комплексная терапия при токсокарозе собак / Н. С. Беспалова, Э. Х. Даугалиева // Тр. Всерос. Ин-та гельминтологии. – 2001. – Т.37. – С. 56 – 63.
40. Беспалова Н.С. Морфофункциональные изменения в печени плотоядных при токсокарозе. / Н.С.Беспалова//Труды Всероссийского института гельминтологии имени К.И.Скрябина, М, 2006 Т.42. - С.7478.
41. Бессонов А.С. Иммунитет и иммуносупрессия при паразитарных болезнях. /Бессонов А.С. //Труды ВИГИС.-Т.40. –М.2004. –С. 44-53.
42. Беэр С.А. Роль фактора патогенности в эволюции органического мира. В кН.: Успехи общей паразитологии. М.: Наука, 2004. С.65-80.
43. Биохимическая составляющая иммунопатологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Ворновский и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. - № 4. - С. 37-48.

44. Биохимические основы патологических процессов: учеб. пособие / под ред. Е. С. Северина. М.: Медицина, 2000. - 304 с.
45. Богоявленский Ю.К., Гришина Е.А. Реактивность почек при гельминтозах и после лечения антигельминтиками / Мед. паразитология и паразитарные болезни, М., 1995, №2, С. 27-30.
46. Богоявленский Ю.К., Мушкамбарова М.Г., Гришина Е.А. Патоморфология тканей и органов хозяина после применения антигельминтиков. Ашхабад, 1992. - 114 с.
47. Болезни сельскохозяйственных животных/ П.А.Красочко, М.В.Якубовский, А.И.Ятусевич и др.— Минск : Бизнесофсет, 2005: 798 с.
48. Борзунов В.М., Веревищников В.К., Донцов Г.И., Зверева Л.И., Кузнецов П.Л. Протозойные инвазии и гельминтозы человека. - Екатеринбург, 2004.- 400 с.
49. Боровиков В.П. STATISTICA статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. - М.: Филинь, 1998.-270 с.
50. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) // Российский медицинский журнал. — 2004. Т. 12, № 4.
51. Бронштейн А.М. Современные вопросы паразитологии, диагностики и лечения паразитарных заболеваний органов пищеварения / А. М. Бронштейн, Н. А. Малышев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – 14 (прил. № 20). – С. 60 – 66.
52. Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 207 с.
53. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002.-№4.-С. 21-25.
54. Бычков В.Г. Динамика клеточных преобразований в печени при экспериментальном описторхозе / В.Г.Бычков, Г.Г.Крылов, А.Х. Сабилов, В.П. Зуевский, Е.Д. Хадиева, А.К. Жандеков // Мед. паразитол и паразит, болезни. 2008- - №3 - С.9-12.
55. Верховский О.А. Структурные и функциональные особенности иммуноглобулинов птиц/Ю.Н. Федоров, М.М. Гараева, Т.И. Алипер// Ветеринария.- 2007.-№11.-С.18-22.
56. Ветра Я.Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематология и трансфузиология. 2000. - Т. 45, № 4. - С. 45-49.
57. Виолин Б.В. Химиотерапия при бактериальных и паразитарных болезнях / Б. В. Виолин, В. Е. Абрамов, В. Ф. Ковалев // Ветеринария. – 2001. – №1. – С. 42 – 46.
58. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журн. 2000. - Т. 6., № 12. -С. 13-20.

59. Владимирская Е.Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия / Е. Б. Владимирская // Клинич. лаб. диагностика. 2002. - № 11. С. 25-32.
60. Влияние блокаторов NO-синтаз на иммунный ответ, монооксигеназную активность и перекисное окисление липидов в селезенке мышей / Т. В. Мартынова, И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина и др. // Мед. иммунология. 2003. - № 4. - С. 206.
61. Влияние интерлейкина-1 на показатели иммунной системы здоровых людей / Н.Г. Соколова В.Г. [и др.] // Медицинская иммунология. 1999. Т.1. №3-4. С. 136.
62. Воличев А.Н. Эпизоотология основных паразитозов плотоядных в условиях города Москвы / А. Н. Воличев // Тр. Всеросс. ин-та гельминтол. – 2003. – Т. 39. – С. 55–64.
63. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: В 3т. / Под ред. А.И. Воробьева 3е издание переработанное и дополненное. - М.: Ньюдиализ; 2003. - Т.2. - 520 с.
64. Галимова В.З. Патогенетическая терапия животных при гельминтозах (микробиоценоз, микробиологические и метаболические процессы в желудочно–кишечном тракте) / В. З. Галимова, А. М. Галиуллина, И. З. Арсланова – Уфа: Изд-во БГАУ, 2008. – 151 с.
65. Гамавит – антидотная терапия при оксидативном стрессе /Санин А.В. и [и др.] // Ветеринарный доктор. 2008. №6. С. 7–8.
66. Гарбузов А.В., Смоленский В.И. О качестве лекарственных средств для животных / А. В. Гарбузов, В. И. Смоленский // Ветеринария. – 2014. № 5. С.15 – 18.
67. Глазунова А.А., Гусева О.С., Зайцев В.В. Влияние гельминтозной инвазии на гематологические показатели крови коз. Ветеринария и кормление. 2015. № 4. С. 48.
68. Гламаздин И.И. эффективность новых лекарственных форм альбендазола при гельминтозах овец / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, О. П. Курносова, М. С. Халиков, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин // Ветеринария. – 2014. – № 5. – С. 25 – 37. 30.
69. Гламаздин И.И. Антигельминтная эффективность лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии и использованием адресной доставки drug delivery system на лабораторной модели / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, И. М. Одоевская, Н. В. Хилюта // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 92 – 95.
70. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. М.: Практика, 1998.-459 с.
71. Гольденберг Е.А. Динамическая теория кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоэза / Е. А. Гольденберг, А. М. Дыгай, В. З. Жданов // Мед. иммунология. 2001. - Т. 3, № 4. - С. 487.
72. Городович Н.М. /7 Матер, докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». -М.,

2005. - Вып. 6. - С. 88-90.

73. Гришина Е.А. Антигены и метаболиты гельминтов как регулирующие факторы противопаразитарного иммунитета. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. М., 2016; №2: С. 58–63.

74. Гришина Е.А. Динамика изменений маркеров окислительного стресса у животных в острой стадии гельминтозов. «Актуальные вопросы ветеринарной биологии», 2018.-№ 1(37):С.

75. Гришина Е.А., Довгалева А.С. Некоторые механизмы вторичной иммуносупрессии в процессе хронизации геогельминтозов. Российский паразитологический журнал. - М., 2016. - №2(36). - С. 202-209

76. Гришина Е.А., Еровиченков А.А. Биохимическое обоснование применения комплексной терапии в острой фазе экспериментальных гельминтозов животных. Журнал Инфектологии, 2017, Том 9, №3, с.32-39, DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-32-39.

77. Гришина Е.А. Изменение цитокинового статуса лабораторных животных при развитии гельминтозного процесса. «Актуальные вопросы ветеринарной биологии», 2017.-№ 1(33):С.

78. Гришина Е.А. Исследование активности окислительного стресса у животных в острой стадии гельминтоза и на фоне терапии. Журнал «Ветеринария, зоотехния и биотехнология». 2017, № 10, с.84-90.

79. Гришина Е.А. Исследование показателей апоптоза лимфоцитов крови животных при гельминтозах. Российский паразитологический журнал. – 2017. – Т. 40. – Вып. 2 . – С.162–167.

80. Гришина Е.А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах. Российский паразитологический журнал. — М., 2016. — Т. 38. — Вып. 4 . — С. 521–526.

81. Гришина Е.А. Цитокиновый статус лабораторных животных при гельминтозах и их лечении Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с.332-340, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-332-340.

82. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. -2005. -Т.4, № 2.-С. 3-12.

83. Гуськов Е.П. Генетика окислительного стресса. – Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВЦ ЮФУ, 2009. – 156 с.

84. Гуськов Е.П. Т. П. Шкурят, Т. В. Вардуни и др. Генетика окислительного стресса.// Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВЦ ЮФУ, 2009. – 156 с.

85. Далгиш Р. Реализация и эффективность некоторых препаратов группы ивомека // Актуальные проблемы ветер. // Матер. Между- нар. конф. – Барнаул. – 1995. – С. 203.

86. Данилов Л.Н. Влияние рецепторного антагониста IL-1 на развитие оксидативного стресса в легких / Л.Н. Данилов, Е.С. Лебедева, И.В. Двораковская, А.С. Симбирцев, М.М. Илькович // Цитокины и воспаление.

2003. — Т. 2. -№4. -С. 14-20.

87. Даугалиева Э.Х. Иммунный статус и пути его коррекции при гельминтозах сельскохозяйственных животных / Э. Х. Даугалиева, Филиппов В. В. – М.: Агропромиздат, 1991. – 188 с.

88. Даугалиева Э.Х., Курочкина К.Г., Аринкин А.В. Особенности иммунитета при гельминтозах. // Ветеринария, 1996. - № 7. – С. 37 – 38.

89. Даугалиева Э.Х., Курочкина К. Г., Некрасов А. В. и др. // Материалы докладов науч. конф. "Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии". Москва, 5-6 дек. 1995 г. - М., 1995. - С. 58-59.

90. Даугалиева Э.Х. Иммунитет при гельминтозах. /Даугалиева Э.Х. //Труды ВИГИС.-Т.36. –М.2000. –С. 27-50.

91. Даугалиева Э.Х. Перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гельминтозов /Даугалиева Э.Х., Курочкина К.Г., Шемякова С.А. // Тр. Всеросс. ин-та гельминтологии. –М., 2003. –Т. 39. – С.82-88.

92. Деблик А.Г. Функциональная морфология периферических органов иммунитета цыплят при применении пробиотиков: автореф. дис. ...канд. вет. наук: 16.00.02/ Уфа, 2007.-19 с.

93. Демидов Н.В. Антгельминтики в ветеринарии : М.: Колос, 1982. 367 с.

94. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев//Цитокины и воспаление. -2003.-Т. 2., № 3.-С. 20-35.

95. Деркачев Д.Ю. Влияние новой лекарственной формы антгельминтика на гематологические показатели собак [Электронный ресурс] / Д. Ю. Деркачев, В. А. Оробец, И. В. Заиченко // Сетевой электронный научный журнал YoungScience [Офиц. сайт]. URL: <http://www.yscience.ru/data/...>

96. Джейнвей Ч.А. Трэверс П. Иммунобиология. Лондон.: Текущая Биология// Лтд, 1994.

97. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедтоева А.И., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов.//Фундаментальные исследования. 2014. № 7-3. С. 478-481.

98. Дмитриева Е.В. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний печени различной этиологии: автореф. дис. д-ра мед. наук. / Дмитриева Е. В. М., 2003-45 с. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К.: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006. — С. 318.

99. Дрынов Г.И. Современная методология диагностики и терапии аллергических и аллергопаразитарных заболеваний. : Диссертация ... докт. мед. наук : 03.02.11 – М., 2010.- 233 с.: ил.

100. Дрынов Г.И. Монография «Терапия аллергических заболеваний» //Москва., 2004, изд. Боргес, 398 с.

101. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве

сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. — 2001. — Т. 47, № 6. -С. 561-581.

102. Дудин Т.М. Эффективность ивомека плюс при смешанных паразитозах крупного рогатого скота // Проблемы адаптации с.-х. животных в Сибири. – Новосибирск. – 1995. – С. 236–238.

103. Дурдусов С.Д., Архипов И.А. Эффективность некоторых антгельминтиков при смешанных нематодозах молодняка крупного рогатого скота // Матер. науч. конф. ВОГ. – 1995. – С. 66–67.

104. Евглевский А.А. Модифицированный левамизол–эффективный иммунометаболический антигельминтный препарат / А. А. Евглевский, В. С. Скира, О. М. Швец, С. Т. Карелин, В. И. Зайцев //Ветеринария. – 2011. – № 8. –С. 48 – 50.

105. Егорова В.Н., Моисеев А.Н., Барышников П.И. Роль эндогенного интерлейкина-2 в регуляции иммунитета животных. //Ветеринария. 2012. № 12. с. 16-18.

106. Ездакова И.Ю. Выявление иммуноглобулинов на моноклеарных клетках лимфоидных органов мышей / Ездакова И.Ю. // «Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях»: Сб. науч. тр.- Краснодар.- 2006.- С. 400-403.

107. Ездакова И.Ю. Динамика иммунокомпетентных клеток в процессе иммунного ответа на Т-независимые и Т-зависимые антигены / Ездакова И.Ю. // Ветеринарная медицина.- 2007.-№ 1.-С. 11-12.

108. Ездакова И.Ю. Динамика показателей клеточного иммунитета при введении препаратов с иммуностропной активностью / Ездакова И.Ю., Третьякова И.В.// Материалы Международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 85-летию МГАВМ и Б им.К.И.Скрябина.- М: МГАВМиБ.-2004.-С. 190-194.

109. Ездакова И.Ю. Рецепторы иммунного узнавания у животных. – М.:Компания Спутник+.- 2008.- 88 с.

110. Ездакова И.Ю. Способ определения антител/ Ездакова И.Ю. //Патент на изобретение № 2293330 от 4.07.2005 г.

111. Ездакова И.Ю. Динамика количества Т-клеток и их взаимодействие с антигенпредставляющими клетками в процессе иммунного ответа / Ездакова И.Ю., Федоров Ю.Н., Жаданов А.И. // Цитология.- 2001.- Т. 43.- № 9.- С. 858.

112. Ездакова И.Ю. Количественное определение иммуноглобулинов А-класса в биологических жидкостях крупного рогатого скота методами иммуноферментного анализа и радиальной иммунодиффузии / Ездакова И.Ю., Борзенко Е.В., Феоктистова Т.А., Федоров Ю.Н. // Сельскохозяйственная биология.- 2002.-№ 2.-С. 118-122.

113. Елаева Э.Б. Структурно-функциональные преобразования в групповых лимфоидных узелках при воздействии иммунной сыворотки / Э.Б. Елаева, Д.Е. Григоренко// Морфология.- 2004.- №4.- С.45.

114. Ершова О.И., Коленова Т.В., Шахгильдян И.В. и др.//Сб. тезисов Всероссийской конференции «Вакцинология. 2004. Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики, диагностики и лечения актуальных инфекций». —Москва. —2004. —С. 25.
115. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 5. С. 11—16.
116. Жаров А.В. Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / А.В. Жаров, В.П. Шишков, М.С. Жаков. - 4е изд., перераб. и доп. - М.: Колос, 2003. - С. 568-573.
117. Жданов К.В. Предварительные результаты терапевтической эффективности ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев // Материалы симпозиума «Дни иммунологии». -СПб., 2003.-С. 44-45.
118. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. Медицинская иммунология 2002; 4 (4-5): 515-534.
119. Жернова Е.В. Апоптоз лейкоцитов периферической крови у лиц с аддиктивными расстройствами в динамике терапии // Науки о человеке: материалы X конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск: СибГМУ, 2009. – С. 80–81.
120. Жлоба А.А. Лабораторная диагностика нарушений свободно-радикального метаболизма: метод, пособие / А.А. Жлоба СПб.: Изд. СпбМУ им. И.П. Павлова, 2001. - С. 25-27.
121. Жуленко В.Н. Общая и клиническая ветеринарная рецептура: справочник / В.Н. Жуленко, О.И. Волкова, Б.В. Уша; ред. В.Н. Жуленко. - М.: Колос, 2000. - С.9-97.
122. Журкин А.Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С/А.Т.Журкин, С.Л. Фирсов, М.В.Маркова//Эпидемиология и инфекционные болезни.2001.-№5.-С.28-31.
123. Зайченко И.Ю. Значение цитокинов (альфа- интерферона, альфа-ФНО) при трипаносомозе животных, изучение их лечебной эффективности.- Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук, Санкт-Петербург -1998.
124. Запруднов А.М., Сельникова С.И., Мазанкова Л.Н. Гельминтозы у детей: Практич. рук-во для врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 128 с.
125. Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей и медицинской паразитологии: Учеб.-метод. пособие. – Мн.: БГМУ, 2002. – 184 с.
126. Зенков Н.К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». - 2001. - 343 с.
127. Зорина В.В. Апоптоз клеток хозяина при миграционном

аскаридозе. / В.В. Зорина, В.Я. Бекиш //Мат. Докл. Научн. Конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». — Вып 9. -2008. М. - С.205-208.

128. Зорина В.В. Повреждение генома хозяина при аскаридозе. / В.В. Зорина, Е.Ю. Стуканова, В.Я. Бекиш //Труды VI Межд. научно-практ. конф. «Паразитарные болезни человека, животных и растений». — Витебск. 2008. - С.222-230.

129. Зубова С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. 2001. - №5.-С. 18-22.

130. Иванова С.А., Вялова Н. М., Жернова Е. В. Оценка апоптоза клеток периферической крови при фармакотерапии психических расстройств – Учебно-методическое пособие. – Томск, 2009. – 46 с.

131. Иванов В.С. Гистогенез лимфоидных органов при воздействии некоторых иммуномодуляторов: Автореф. дисс. к.в.н. СПб., 2003.-19с.

132. Иммуномодулятор - метаболит- детоксикант- адаптоген- радиопротектор // Патент РФ № 2194502/27.12.2000.

133. Кажаров А.З., Шахбиев И.Х., Берсанукаева И.Х., Шахбиев Х.Х., Мантаева С.Ш., Кишტიкова Ф.И., Биттиров А.М. Гематологические и биохимические показатели коров при фасциолезной инвазии. Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2013. № 2. С. 104-105.

134. Калюжный С.И. Деструктивные изменения в лимфоидных органах лимфатических узлах, селезенке и тимусе при криптоспориidioзе поросят. // Современные иммуноморфологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использовании для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. М.,2001.С.179-181.

135. Калюжный С.И. Динамика Т-Е-РОК-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-ЕАС-лимфоцитов в крови, лимфатических узлах, селезенке и тимусе при криптоспориidioзе поросят. // Современные иммуноморфологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использовании для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 2001. – С. 183-185.

136. Калюжный С.И. Динамика Т - лимфоцитов и его субпопуляций в крови поросят, больных криптоспориidioзным заболеванием и методы их коррекции. // Иммунобиологические, технологические, экономические факторы повышения производства продукции сельского хозяйства. - Москва-Уфа, 2002. - С. 133-138.

137. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике, 3-е изд., Москва: «МЕД пресс-информ». 2009. 196 с.

138. Карамендин К.О. К иммунодиагностике дитиокаулеза овец с помощью реакции непрямой гемагглютинации. /Карамендин К.О. //Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2005. –С.149-151.
139. Карбышева Н.В., Трунов А.Н., Киушкина И.Н. и соавт. Иммунный ответ у больных хроническим описторхозом. Консилиум. 2001; 6:15-18.
140. Карелин С.Т. Повышение эффективности лечения нематодозов свиней / С. Т. Карелин, В. И. Зайцев, Н. В. Воробьева // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 81 – 83.
141. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гумморального иммунитета // Иммунология. 2002. № 2. С. 77—79.
142. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992.
143. Кетлинский С.А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика / С.А. Кетлинский, А.М. Ищенко // Медицинская иммунология. 1999. - Т.1. - №3-4.-С. 16.
144. Кленова И.Ф., Мальцев К.Л., Яременко Н.А., Архипов И.А. Ветеринарные препараты России: Справочник в 2-х т. - М., 2004. -1040 с.
145. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хайтова. — М.: МЕДпрес-информ, 2002. — С. 293-295.
146. Ковальчук Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуоцитокны в локальной иммунокоррекции / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Intern. J. Immunorehabilitation. 1997. - №6. - С. 57-60.
147. Колесникова Н.А. Аспекты безопасного применения препаратов на основе авермектинов у собак и кошек :дисс. ... канд. биол. наук. / Коленикова Наталья Александровна. – Москва, 2006. – 128 с.
148. Колычев Н.М. Ветеринарная микробиология и иммунология / Н.М. Колычев. М.: КолосС. - 2003. - 432 с.
149. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека / В. И. Коненков, И. Г. Ракова, В. В. Авдошина и др. // Цитокины и воспаление. -2005.-Т. 4, №2.-С. 33-37.
150. Кондрашова М.Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты / М. Н. Кондрашова. – Пушино, 1976. – 234 с.
151. Коничев А.С., Севастьянова Г.А. Молекулярная биология. . М.: Издательский центр «Академия»,2003. 400 с.
152. Копанев Ю.А. Глистные инвазии у детей // Паразитология. 2006. № 10.
153. Копанев Ю.А. Клинико-микробиологические особенности современного течения аскаридоза и энтеробиоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07, 14.00.09 / Российская медицинская академия последиplomного образования. – М., 2001. – 27 с.

154. Кочеткова А.Ю., Колмакова Т.С., Колодий И.В., Ермаков А.М. Некоторые показатели состояния функциональных проб печени у собак при *Dirofilaria immitis* (Leydi, 1856). Ветеринарная патология. 2012. № 4 (42). С. 52-54.
155. Крыжановский В.А. Взаимосвязь между содержанием макрофагов и деструктивно измененных клеток в диффузной лимфоидной ткани тонкой и толстой кишок / В. А. Крыжановский, А.Г.Билич // Морфология.- 2004.- №4.-С.64.
156. Кузнецова Э.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». - М., 2002.-С. 181-182.
157. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. / Б.И. Кузник. — Чита: Ваша реклама. 2002. - 319 с.
158. Кузьмин А.А. Антгельминтики в ветеринарной медицине. - М.: Аквариум, 2000. - 142 с.
159. Куликова С.В., Хадиева Е.Д., Орлов С.А., Соловьева О.Г., Золотухин В.М., Сабиров А.Х., Бычков В.Г.. Поражение сердца при суперинвазионном описторхозе. «Медицинская наука и образование Урала», 2011, №1, с. 51-55.
160. Курманова А.М. Опыт применения ронколейкина при хроническом вирусном гепатите С / А. М. Курманова, Г. М. Курманова // Материалы городской конфер. «Успехи иммунотерапии в клинической практике», Алматы. -2003.-С. 42-44.
161. Куропатенко М.В., Безушкина Н.А., Желенина Л.А. Распространенность энтеробиоза, аскаридоза и лямблиоза у детей, больных бронхиальной астмой // Аллергология. — 2002. — № 4. — С. 38-41.
162. Куропатенко М.В., Желенина Л.А. Бронхиальная астма и паразитозы у детей // Аллергология. — 2005. — № 2. — С. 28-33.
163. Куропатенко М.В., Желенина Л.А., Безушкина Н.А. Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитозами // Аллергология. — 2006. — № 3. — С. 22-28.
164. Курочкина К.Г. Влияние комбинированного противопаразитарного препарата аверсект плюс на организм собак / К. Г. Курочкина, З. Г. Мусаев // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 78 – 82.
165. Лазарева Ю.Б., Филиппова А.В., Романова Л.М., Гришина Е.А. Актуальные проблемы подавления иммунитета при гельминтозах //Фундаментальные науки и практика. Сборник научных трудов, Москва, РФ, 2010, вып. 2, С. 70 – 71.
166. Лебедев Л.Р. Изучение цитокинового профиля при иммунизации геном интерлейкина-2 человека в составе рекомбинантной плазмиды / Л.Р. Лебедев, Л.Е. Булычев, И.В. Бабин // Иммунология. 2007. - № 3. — С. 143-147.
167. Лейкина Е.С. Итоги и перспективы развития исследований по

иммунологии эхинококкозов // Мед. Паразитология и паразитарные болезни. –М., 1987. –С.3-7.

168. Лесков В.П. Лимфоциты образующие розетки с аутологичными эритроцитами // Иммунология. –1984. № 6. –С.22-26.

169. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Григорьева Е.С. и др. Изменение продукции ИЛ-4 иммунокомпетентными клетками при хроническом описторхозе // Науч. труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19—23 сент. 2005 / Под ред. Р.И. Сепиашвили. Т. 2. С. 118—119.

170. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Рязанцева Н.В. Иммунорегуляторная роль интерлейкина-4 при гемобластозах // Материалы междунар. конгр. «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». Москва, 3—7 окт. 2005. С. 170.

171. Литвинова М.А. Описторхоз с позиций биологической медицины// Паразитар. болезни. 2003. № 2. С. 32—37.

172. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас.- М.: Триада-Х, 2004 - 227с.

173. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001, 192 с.

174. Малеев В.В., Соловьева О.Г., Беляева М.И., Хадиева Е.Д., Куликова С.В., Гарчук И.В., Сабиров А.Х., Бычков В.Г.. Патогенетические аспекты осложненных форм суперинвазионного описторхоза./ Журнал «Инфекционные болезни», 2011, №2, с. 28-32.

175. Малютина Т.А. Взаимоотношения в системе паразит-хозяин: биохимические и физиологические аспекты адаптации (ретроспективный обзор) // Российский паразитологический журнал. 2008. № 1. С. 1—17.

176. Мамыкова О.И. Методические указания по испытанию схем комплексного применения антгельминтных и иммуностимулирующих препаратов /Мамыкова О.И. // Тр. Всеросс. ин-та гельминтологии. М., 2003. – Т. 39. –С.353-361.

177. Мамыкова О.И. Терапевтическая и иммунологическая оценка комбинированного лечения стронгилятозов желудочно-кишечного тракта овец. /Мамыкова О.И. // Тр. Всеросс. ин-та гельминтологии. М., 2004. –Т. 40. –С.163-176.

178. Мамыкова О.И. Особенности метаболизма фенбендазола на фоне иммуномодуляции Т-активинном. /Мамыкова О.И., Русакова С.В. // Тр. Всеросс. ин-та гельминтологии. – М., 2004. –Т. 40. –С.176-190.

179. Манько В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / В. М. Манько, Р. В. Петров, Р. М. Хайтов // Иммунология. 2002. - Т. 23, № 3. - С. 132-137.

180. Маркин А.В. Медико-социальное значение, эпидемиология и профилактика энтеробиоза на современном этапе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1993. – № 3. – С. 12 -17.

181. Матанина Н. В. Роль апоптоза при вирусных гепатитах А, В и С / Н. В. Матанина // Инфекционные болезни. 2005. - Т. 3, № 1. — С. 51-54.

182. Маянский Н.А. Состояние каспазы-3 при подавлении апоптоза нейтрофилов гранулоцитарно-макрофагальным колониеобразующим фактором / Н. А. Маянский // Иммунология. 2001. - № 2. - С. 22-25.

183. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. Т. 2. 656 с.: ил.

184. Медуницын Н.В.//Сб. тезисов Всероссийской конференции «Вакцинология».2004.Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики, диагностики и лечения актуальных инфекций. Москва. 2004.С. 46-47.

185. Мельникова М.Ю. Изучение острой токсичности комбинированного препарата на основе БМК и аверсектина С1 / М. Ю. Мельникова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф /М. – 2011. – № 12. – С. 299 – 300.

186. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. М.: Слово, 2006.- 556 с.

187. Меньшиков В.В. Критерии оценки методик и результатов клинических лабораторных исследований, справочное пособие: Москва, изд. Лабора, 2011. 328 с.

188. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека// Лабораторная медицина. 2005. № 7. С. 19–24.

189. Метельская В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова. // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.

190. Методические основы получения иммуноглобулинов животных/И.Ю. Ездакова, Т.А. Чеботарева, М.С. Ефремова, И.С. Гончарова, В.Г. Окунева, Е.В. Попова // Ветеринария и кормление. - 2013. -№4.-С.32-33.

191. Митрейкин В.Ф. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов. / В.Ф. Митрейкин, Н.М. Калинина, С.В. Фабричников, Н.И. Фабричникова. Изд. СПбГМУ, С.-П., 2000. - 64 с.

192. Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Котова А.А., Наумова Т.Е. и др. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 11. – С. 18-23.

193. Мошковский Ш.Д. Элемент патогенеза гельминтозов//Мед. паразитол.-1959.-№28(6).-С.717-727.

194. Мурашова А.С. Методологические подходы к оценке эффективности применения ветеринарных препаратов / А. С. Мурашова // Актуальные проблемы и перспективы инновационной агроэкономики: материалы док. Всер. Науч. конф. / СГАУ им. Н.И. Вавилова. – Саратов, 2009. – С. 171–174.

195. Нагоев Б.С. Активность компонентов антиоксидантной системы в динамике инфекционного процесса бактериальной и вирусной этиологии / Б.

С. Нагоев, З. Ф. Хараева, М. Р. Иванова // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. - № 2. - С. 50-53.

196. Нагоев Б.С. Состояние свободнорадикального окисления у больных вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Материалы VI Рос. съезда врачей-инфекц. СПб., 2003. - С. 266-267.

197. Найт Р. Паразитарные болезни: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. - 416с.

198. Нестерова И.В. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И. В. Нестерова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. 2000. - Т. 1, № 3. - С. 18.

199. Нестерова И.В. Нейтрофильные гранулоциты и цитокиновая сеть / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко // Цитокины и воспаление. — 2005. - Т.4, №2.-С. 86.

200. Никитина, Е. А. Токсокароз собак в г. Воронеже: эпизоотология, терапия и профилактика :автореф. дисс. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Никитина Елена Александровна. – Воронеж, 2004. – 22 с.

201. Никитина Т.Н., Авдеева Ж. И.//Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология. 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». —Москва. —2006. —С. 73.

202. Никитина Т.Н., Авдеева Ж. И., Карпова Е. В.//Материалы 6-й Межд. конференции «Клинические исследования лекарственных средств». — Москва. —2007. — С. 82-83.

203. Никитин О.А. Терапевтическая эффективность гамавита при лечении мелких домашних животных// Зооиндустрия. 2003. №5. С. 28.

204. Николаева З.К. Ронколейкин рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: пособие для врачей / З. К. Николаева, В. Н. Егорова, В. К. Козлов. - СПб: изд-во СПбГУ, 2002. - 34с.

205. Новак М.Д. Симптомы, гематологические показатели и патоморфологические изменения при экспериментальном токсокарозе собак / М. Д. Новак, А. Г. Михин // Всероссийский ветеринарный конгресс: материалы Всерос. науч. конф. (Москва 22–24 апреля 2004 г.) /М.,– С.25 – 27.

206. Новиков Д.К. Клиническая иммунопатология. Руководство./ Д.К.Новиков, П.Д. Новиков.- М.: Мед. лит., 2009.- 464 с.: ил.

207. Новиков Д.К. Обоснование и принципы иммунокорректирующей терапии и иммунореабилитация / Д. К. Новиков // Материалы симпозиума «Дни иммунологии». СПб., 2003. - С. 12-37.

208. Новиков Д.К. Основы иммунологии. Учебное пособие. /Д.К. Новиков, И.И. Генералов, Н.В. Железняк. - Витебск, - ВГМУ, 2007. - 160 с.

209. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях. / Н.Н. Носик // Вопросы вирусологии. 2000. - №1. - С. 4-10.

210. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии

тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2000. – № 3. – С. 3-8.

211. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитол. и параз. болезни. — 2000. — № 4. — С. 9-14.

212. Озерецковская Н.Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия E: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 2. – С. 3-9.

213. Оковитый С.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения препаратов с метаболическим и иммуотропным действием при различной патологии печени: автореф. дисс. д-ра мед. наук / Оковитый С. В. СПб., 2004. - 40 с.

214. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко и др. // Патолог, физиология и эксперим. терапия. 2000. - № 2.-С. 6-9.

215. Октябрьский О. Н. Редокс - регуляция клеточных функций / О. Н. Октябрьский, Г. В. Смирнова // Биохимия. 2007. - Т. 72, вып. 2. - С. 158174.

216. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: пособие для врачей / О. И. Киселев, В. И. Мазуров, В. В. Малиновская и др. СПб.: изд-во СПбГУ, 2002. - 25 с.

217. Осипова Н.И. Показатели крови диких кабанов и лосей при гельминтозах. Ветеринария. Реферативный журнал. 2006. № 2. С. 598.

218. Оценка процессов перекисного окисления липидов больных хроническим вирусным гепатитом С / Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, А. В. Нагайцев и др. // Материалы 9-й нед. по гастроэнтерологии. М., 2003. - С. 82.

219. Патент № 2445089, Российская Федерация, Суспензия, содержащая карбаматбензимидазола и полисорбат / Э. Б. Дешам, К. Шмидт, М. Аллан: пат; заявл. 20.07.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8.

220. Патология при гельминтозах /Ю.К.Богоявленский, Т.К. Раисов, Н.В.Чебышев, Е.А.Гришина и др./ . Алма-Ата - 1991, 182 с.

221. Пашинская Е.С. Влияние белкового секреторно-экскреторно-соматического продукта личинок трихинелл на соматические клетки самок крыс и их эмбрионы на стадиях раннего органогенеза при сенсibilизации // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2010. – Вып. 11. – С. 353–356. 67.

222. Пашинская Е.С. Воздействие трихинеллезной инвазии на геном хозяина при беременности // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 144–152.

223. Пашинская Е.С. Окислительный стресс и изменение содержания микроэлементов в тканях эмбрионов самок крыс при экспериментальном

трихинеллезе // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2012. - Т. 11. № 2. - С. 109-115.

224. Пашинская Е.С., Побяржин В.В., Бекиш В.Я. Влияние белкового секреторно-эксреторно-соматического продукта личинок трихинелл на соматические клетки самок крыс и их эмбрионы на стадиях раннего органогенеза при сенсibiliзации. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2010. – Вып. 11. – С. 353–356.

225. Петерс Я. Х., Gieseler P., Тиле Б., Штайнбах Ф. Дендритные клетки // иммунология сегодня, 1996, т. 17, стр. 273-278.

226. Петров Ю.Ф. Эффективность антигельминтиков при микстинвазиях собак / Ю. Ф. Петров, В. И. Роменский, А. Ю. Гудкова [и др.] // Тр. Всерос. ин-та гельминтологии. – 2006. – Т. 42. – С. 239 – 243.

227. Пилип Л.В., Бякова О.В. Биохимические изменения и показатели естественной резистентности организма при нематодозах лошадей. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2014. № 3. С. 43-46.

228. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. М.: Изд-во РАМН, 2000.-218 с.

229. Показатели запрограммированной гибели лимфоцитов и нейтрофилов у лиц с алкогольной интоксикацией в динамике терапии препаратом с антиоксидантными свойствами / Е. В. Жернова, Н. М. Вялова, Н. А. Бохан, С. А. Иванова // Вестник ТГПУ. – 2009. – № 3 (81). – С. 59—62.

230. Полетаева О.Г. Серологические методы в оценке пораженности тканевыми гельминтами детей в экстремальных природных условиях Севера / О. Г. Полетаева, Т. В. Старкова, Е. А. Коврова [и др.] // Мед. паразитол. и паразит. бол. – М., 1998. – № 3. – С. 29 – 32.

231. Полетаева О.Г. Эффективность серологических реакций с соматическим антигеном *Trichinella spiralis* в диагностике трихинеллеза человека, вызываемом при заражении природными синантропными изолятами трихинелл / О. Г. Полетаева, Н. Н. Красовская // Мед. паразитол. и паразит. бол. – М., 1995. – № 2. – С.33 – 35.

232. Попович А.М. Достижения и перспективы клинического применения ронколейкина при лечении иммунодефицитов различной этиологии / А. М. Попович // Материалы симпозиума «Дни иммунологии». — СПб., 2003. С. 3.

233. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. 2002. - № 4. - С. 235-242.

234. Прогностическое значение цитокинов при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, Серова Т. И., Л. Ю. Ильченко и др. // Мед. иммунология. 2002. - Т. 4, № 2. - С. 167.

235. Прохорова И.А. Новые отечественные препараты для терапии и профилактики паразитарных болезней животных (противопаразитарные и

фармако - токсикологические свойства). Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – М. – 2010. – 44 с.

236. Рабинович М.И. Практикум по ветеринарной фармакологии и рецептуре / М.И. Рабинович. - М.: Колос, 2003 - С.11-16.

237. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Руководство для практических врачей /Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова — М.: Литтерра, 2007. — С. 204-207.

238. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. «МедиаСфера» - 2002. - 312 с.

239. Ремизова С.Е. Реакция костного мозга при ассоциативном аскаридозно-гетеракидозном заболевании. // Современные иммуноморфологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использовании для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 2001. – С.214-216.

240. Ремизова С.Е. Фагоцитоз и его коррекция при ассоциативном аскаридозно - гетеракидозном заболевании птиц и разных методах лечения. // Иммунобиологические, технологические, экономические факторы повышения производства продукции сельского хозяйства. - Москва-Уфа, 2002. - С. 272-274.

241. Ремизова С.Е., Маннапова Р.Т., Ларионов С.В. Реакция В-лимфоцитов в сумке Фабрициуса птиц при аскаридозно - гетеракидозном заболевании. // Материалы Всероссийской научно-методической конференции патологоанатомов ветеринарной медицины. - Москва, 2003 - С. 113-114.

242. Ремизова С.Е., Ларионов С. В. Восстановление иммунной реактивности селезенки при аскаридозно - гетеракидозном заболевании птиц // Современные проблемы иммуногенеза, теории и практики борьбы с паразитарными и инфекционными болезнями сельскохозяйственных животных: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Х. В. Аюпова. – Москва – Уфа, 2004. - С. 237-241.

243. Ройтман В.А., Беэр С. А. Паразитизм как форма симбиотических отношений. М.: Товарищество научных изданий КМК. -2008.-310с.

244. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестопалов и др. // Вопр. мед. химии. 2000. - Т. 46, № 2. - С. 100-116.

245. Романенко Н.А., Падченко И.К., Чебышев Н.В. Санитарная паразитология. - М.: Медицина, 2000. - 320 С.

246. Ронколейкин: методические рекомендации для ветеринарных врачей. Санкт-Петербург: изд-во "Альтер Эго". 2009. 28 с.

247. Рябыкина Н.В. Исследование апоптоза клеток белой крови и изменение лейкоцитарной формулы у старых самцов мышей при действии

гипогидратационного стресса и α -токоферол - ацетата // Молодой ученый. — 2010. — №12. Т.1. — С. 57-59.

248. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Роль нарушения регуляции апоптотической гибели в механизмах развития вирусиндуцированной цитогенетической нестабильности лимфоцитов крови // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141. № 5. С. 544—549.

249. Рындина Е.И. Состояние перекисного окисления липидов у больных хроническими гепатитами / Е. И. Рындина // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Нальчик, 2001. - С. 51.

250. Сабиров А.Х., Крылов Г.Г., Бычков В.Г. и др. Нарушения генома при суперинвазионном описторхозе. Актуальные аспекты паразитарных заболеваний: Тезисы докладов. Тюмень, 2008. С. 178-179.

251. Сажин Ю.В. Многомерные статистические методы / Ю. В. Сажин, В. А. Басова М.: Спутник, 2000. - 189 с.

252. Сазонова Е.В. Механизмы реализации регуляторного влияния интерлейкина -2 на апоптоз лимфоцитов крови: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.03.03 / Сазонова Елена Викторовна; - Кемерово, 2010.- 129 с.

253. Сайтбаталова А.И. Иммуноморфологическая активность тимуса при токсокарозе собак // Иммунобиологические, технологические, экономические факторы повышения производства продукции сельского хозяйства. Москва – Уфа, 2002. – С. 239-294.

254. Сайтбаталова А.И. Гистологическая картина восстановительной терапии после дегельминтизации // Материалы Всероссийской научно-методической конференции патологоанатомов ветеринарной медицины. – М., 2003. – С. 119-121.

255. Санин А.В., Васильев И.К. Парадоксы дегельминтизации, или Третий лик Януса // Ветеринарный доктор. 2007. №10. С. 13–14.

256. Санин А. В. О применении гамавита при дегельминтизации животных «тяжелыми» антигельминтиками. // Эффективные и безопасные лекарственные средства: материалы Международного конгресса ветеринарных фармакологов. СПб, 2008. С. 112 – 113.

257. Сафиуллин Р.Т. Фармако - токсикологическая характеристика и терапевтическая эффективность комплексного препарата на основе ивермектина и клозантела при паразитарных болезнях крупного рогатого скота. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М. – 2003, 20 с.

258. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты гиперэозинофилии // Клинич. медицина. № 2. 2004. С. 28—31.

259. Сенников С.В. Альтернативный сплайсинг в формировании структуры системы цитокинов / С.В. Сенников, С.В. Силков В.А. Козлов // Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты. — Новосибирск. — 2004. -С.7-23.

260. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М.,

Медицина - Здоровье, 2003, 237 с.

261. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Особенности цитокиновой регуляции иммунного ответа при гельминтозах // Цитокины и воспаление. 2016. Т. 15. № 2. С. 148–153.

262. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. М.: Наука, 2006, 572 с.

263. Сергиев В.П. Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие/ Центр исследования проблем безопасности РАН.- М.: Наука, 2010.- 398 с.

264. Сергиев В.П., Пальцев М.А. Физиология паразитизма и проблема биологической безопасности. М.: Медицина, 2008, 144 с.

265. Сибиряк С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты / С. В. Сибиряк // Цитокины и воспаление. 2003. - Т. 2, № 2. - С. 12-21.

266. Сивкова Т.Н., Татарникова Н.А., Бережко В.К., Бенедиктов И.И. Медицинская паразитология и паразитарные болезни.- 2013.-N 3.-С.33-35.

267. Симбирцев А.С.//Иммунология. —2004. —№ 4. — С. 247-251.

268. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А. С. Симбирцев // Мед. иммунология. 2001. - Т. 3, № 3. - С. 431-438.

269. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2004. - Т. 3, № 2. - С. 16- 21.

270. Симбирцев А.С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2002. - Т. 1., № 1.1. С. 9-16.

271. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / под ред. В.А. Козлова, С.И.Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. — 324 с.

272. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. И. Маммаев, Е. А. Лукина и др. // Иммунология. — 2001. -№ 1.-С. 46-49.

273. Скляр Л.Ф. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим гепатитом С / Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. 2002. - Т. 1, № 4. - С. 43-45.

274. Скрябин К. И. Строительство советской гельминтологии / К. И. Скрябин. – М–Л.: Изд–во АН СССР, 1946. – 212 с.

275. Скулачев В.П. Механизмы эшелонированной защиты от кислорода: митоптоз, апоптоз и феноптоз / В. П. Скулачев // Материалы междунар. конф. «Митохондрии, клетки и активные формы кислорода». Пуццино, 2000. - С. 140-141.

276. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский Образовательный Журнал. 2001. -Т. 7, № 6. - С. 410.

277. Соколова Н.Г. Влияние интерлейкина-1 на показатели иммунной

системы здоровых людей / Н.Г. Соколова, В.Г. Конусова, Н.В. Пигарева, И.Л. Бабкина, Е.А. Варюшина, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. 1999. - Т.1. -№3-4. - С. 136.

278. Соколов В.Д. Эффективные и безопасные лекарственные средства / В. Д. Соколов // Эффективные и безопасные лекарственные средства: материалы Междунар. конгр. вет. фармакологов. – СПб, 2008. – С. 3 – 4.

279. Соловьева Э.Ю. Хроническая ишемия и окислительный стресс. Клинико - патогенетические и прогностические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Ю. Соловьева. – М., 2009. – 276 с.

280. Соловьева О.Г., Бычков В.Г., Медведева И.В. и др. /Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит) в сочетании с бронхиальной астмой на фоне суперинвазионного описторхоза./ Медицинская наука и образование Урала, Тюмень №2, 2010, с.110-113.

281. Соловьева О.Г., Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Баранов С.В. Легочная патология при суперинвазионном описторхозе (клинико-экспериментальное исследование). «Медицинская наука и образование Урала», 2010, №3, С.66-70.

282. Соловьева О.Г. Морфофункциональные особенности тромбоцитов при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких на фоне описторхозной суперинвазии. «Медицинская наука и образование Урала», Тюмень, №1, 2011, с. 69-73.

283. Соловьева О.Г., Хадиева Е.Д., Бычков В.Г. Роль метаболитов паразита в патогенезе легких при суперинвазионном описторхозе./Пермский медицинский журнал, №2, 2011, с.32-35.

284. Соловьева О.Г., Хадиева Е.Д., Бычков В.Г., Соловьев Г.С. Деструкция и ремоделирование компонентов аэрогематического барьера на фоне суперинвазионного описторхоза. «Медицинская наука и образование Урала», 2010, №4, С.57-59.

285. Соловьев Д.А. Изменения в пищеварительной трубке овец при диктиокаулезе/ Соловьев Д.А., Беспалова Н.С. //Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. – М., 2005. –С.339-341.

286. Ставинская О.А. Апоптоз иммуноцитов крови у лиц с метаболическими нарушениями в зависимости от показателей иммунологической реактивности / О.А. Ставинская, С.Н. Балашова // Адаптация человека на Севере: медико-биологические аспекты: Мат-лы Всероссийской молодежной науч.-практ. конф. – Архангельск, 2012. – С. 296–300.

287. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований: Учебное пособие/Молчанова Л.Ф., Кудрина Е.А., Муравьева М.М., Жарина М.В.//Под ред. Молчановой Л.Ф.- Ижевск, 2004. - 96 с.

288. Субботин В.М. Современные лекарственные средства в ветеринарии/ В.М. Субботин, С.Г. Субботина, И.Д. Александров. - Ростов

н/Д.: Феникс, 2000. - С.16 - 525.

289. Сурай П.Ф., Мельничук С.Д. Механизмы защиты от стрессов в свиноводстве. От витаминов к витагенам. Свиноводство Украины 2012, 2, с. 10-15.

290. Сурай П.Ф., Фисинин В.И. Современные методы борьбы со стрессами в птицеводстве: от антиоксидантов к вита - генам. Сельскохозяйственная Биология, 2012, N4, с. 3-13.

291. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Абдукаева Н.С. Паразитарные инвазии в практике детского врача. — СПб.: ЭЛБИ - СПб, 2005. — 288 с.

292. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 1996. № 1. С. 3–9.

293. Тищенко М.С. Ронколейкин в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С / М. С. Тищенко, М. Ю. Серебряков, И. Н. Беляевская // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы съезда. СПб., 2003. — С. 380.

294. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.

295. Третьяков А.Д. Система апробации и регистрации лекарственных средств / А Д. Третьяков, В. И. Дорожкин // Ветеринария. – 2001. – № 1. – С.11– 14.

296. Труфакин В.А. Функциональная морфология клеток иммунной системы в эксперименте и клинике / В.А. Труфакин, А.В. Шурлыгина, М.В. Робинсон// Морфология,- 2005.-Т.128, №4.-С. 20-23.

297. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica - 5. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 218 с.

298. Турицына Е.Г. Иммунодефициты птиц: этиология, патогенез, морфологическая диагностика, способы коррекции/Е.Г. Турицына – Красноярск.- 2012.- 283 с.

299. Уша Б.В. Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова; ред. В.Н. Жуленко. - М.: Колос, 2003. - С.32-34; 207-235.

300. Федоров Ю.Н. Методические рекомендации по количественному определению и оценке функциональной активности иммуно - компетентных клеток животных / Федоров Ю.Н., Ездакова И.Ю. //Сборник « Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины».-2008.-4.- С. 144-158

301. Федоров Ю.Н. Способ получения секреторного иммуноглобулина А из биологической жидкости животных/ Федоров Ю.Н., Ездакова И.Ю., Чеботарева Т.А. //Патент на изобретение № 2288008 от 5.04. 2006 г.

302. Феоктистова Т.А. Иммуноферментный метод количественного определения IgA- изотипа в биологических жидкостях крупного рогатого скота / Феоктистова Т.А., Ездакова И.Ю., Федоров Ю.Н., Борзенко Е.В. // Научные основы производства ветеринарных биологических препаратов: Сб. науч. тр. – Щелково: ВНИИТИБП.- 2000. - С. 279-281.

303. Фильченков А.А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // Биохимия. – 2003 – Т. 68 – С.453-466.
304. Фисинин В.И., Сурай П.Ф. Иммуниетет в современном животноводстве и птицеводстве: новые открытия и перспективы. Товарищество Сьогодні , 2011, №9, с.40-47.
305. Фисинин В.И., Сурай П.Ф. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам. Птица и Птицепродукты, 2011а, №5, с. 23-26.
306. Фисинин В.И., Сурай П.Ф. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам. Птица и Птицепродукты, 2011б, №6, с.10-13.
307. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. - Пер. с англ. - М.:Медиасфера, 3-е изд., 2004. - 347 с.
308. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции про- воспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вест. РАМН. 1999. - №5. - С.28-32.
309. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
310. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин// Иммунология.-2003.- Т.24,№4.-С. 196-203.
311. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин// Иммунология.- 2000.-№5.-С.4-7.
312. Халиуллина О.Х. Показатели крови кроликов при эймериозно-трихостронгилидозной инвазии. Ветеринария. 2008. № 11. С. 33-37.
313. Худов Г. Н., Ларионов С. В. Т-хелперы и Т-супрессоры в крови при смешанной инвазии лошадей // Современные проблемы иммуногенеза, теории и практики борьбы с паразитарными и инфекционными болезнями сельскохозяйственных животных: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Х. В. Аюпова. – Москва – Уфа, 2004. - С. 302-304.
314. Чава С.В. Реактивные изменения иммунных структур в стенке тонкой кишки / С.В.Чава// Морфологические ведомости.- 2004.-№1-2.-С.114.
315. Чава С.В. Влияние иммуномодуляторов на иммунные структуры групповых лимфоидных узелков /С.В.Чава// Морфология.-2004.-№4.-С.133.
316. Чебышев Н.В., Богоявленский Ю.К., Гришина Е.А.Гельминтозы: органно-системные процессы в их патогенезе и лечении М.: Медицина, 1998, 240 с.
317. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. 2001. - Т.3. - №3. - С. 361-368.
318. Черногорюк Г.Э. Эозинофилия при хроническом описторхозе как

фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (клинико-морфологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук., Томск, 2002. 215 с.

319. Черных Е.И., Языков К.Г., Семке В.Я.. Апоптоз лейкоцитов периферической крови, индуцированный действием гипертермии и преднизолона, у лиц с расстройствами адаптации //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134, № 12. С.617-619.

320. Четвертных В. А. Морфофункциональные особенности лимфоидной ткани у кроликов 10-12 дневного возраста /В.А. Четвертных// Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.-1981.-Т.8, №1.-С.64-65.

321. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Терапевтический архив. — 2003. — № 3. — С. 5-15.

322. Шамова Е. Н. Гепатотропные эффекты человеческого рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина) у крыс / Е. Н. Шамова, С. В. Сибиряк, Э. А. Нигматуллина // Цитокины и воспаление. 2005. - Т. 4, №2. - С.125-126.

323. Шевкопляс В.Н., Лопатин В.Г. Влияние гельминтозов на течение иммунологических процессов у животных // Российский паразитологический журнал. 2008. № 4. С. 94–101.

324. Шемякова С. А., Акбаев М. Ш., Есаулова Н. В. Иммуитет при гельминтозах животных: Учебное пособие. - М.: ФГОУ ВПО МГАВМиБ, 2005, 55 с.

325. Широкова Е.П., Гришина Е.А. Микроструктурные изменения органов кролика при пассалурозе. «Мед. паразитология и паразитарные болезни», М., 1996, № 3, С. 18-21.

326. Эозинофил и его роль в патологии /Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др./Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011, №2:6-13.

327. Эффективность ронколейкина в лечении хронических рецидивирующих инфекций /Старостина Н. М. [и др.] // Медицинская иммунология. 2011.Т. 13. Выпуск № 2-3.

328. Эффективность ронколейкина при бактериальных и вирусных инфекциях в эксперименте / А. В. Степанов, В. М. Добрынин, Г. В. Цикаришвили и др. // Материалы симпозиума «Дни иммунологии». СПб., 2003. - С. 37-39.

329. Юсупова Р.А. Испытание новых лекарственных форм албендазола и нилверма при гельминтозах овец /Юсупова Р.А. //Труды ВИГИС.-Т.36. –М. 2000. –С. 173-180.

330. Якубовский М.В. Достижения и проблемы профилактики паразитозов // Ученые записки УО «ВГАВМ». – Витебск, 2004. – Т. 40, ч. 1. – С. 331–332.

331. Якубовский М.В. Применение новых технологий и препаратов для диагностики, лечения и профилактики паразитарных болезней животных // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология, санитария. 2008. № 1. С. 45–53.

332. Якушкина С.Н. (Балашова С.Н.) Апоптоз нейтрофильных гранулоцитов при инфекционно-аллергических процессах у человека / С.Н. Якушкина, О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 436–437.

333. Якушкина С.Н. (Балашова С.Н.) Взаимосвязь активности апоптоза нейтрофилов и содержания цитокинов крови у больных сахарным диабетом типа / С.Н. Якушкина, О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева // Мат-лы XI Всероссийской молодежной науч. конф. Института физиологии Коми НЦ УрО РАН. – Сыктывкар, 2012. – С. 268–271.

334. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010, 752 с.: ил.

335. Яруллин А.К. Патогистологические изменения тонкого отдела кишечника при аскаридозе. / А.К. Яруллин // Мат. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». — Вып 9. -2008. М. - С.547-549.

336. Ястреб В.Б. Эффективность аверсекта плюс при цестодозах и нематодозах собак и кошек / В. Б. Ястреб, Т. С. Новик, Ж. М. Валиева // Российский паразитологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 121 – 124.

337. Adewusi O.I., Nix N.A., Lu X. e.a. Schistosoma mansoni: relationship of tumor necrosis factor- α to morbidity and collagen deposition in chronic experimental infection // Exp. Parasitol. . 1996. Vol. 84. . P. 115.123.

338. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // Blood. — 2012. — Vol. 119, N 3. — P. 651-665.

339. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation / T. Akaike // Rev. Med. Viral. 2001. - Vol. 11, N 2. - P. 87-101.

340. Alam M. S., M. A. Z. Chowdhury, Q. A. Khaliq and S. Yasmin, 1999. Stability analysis for seed yield and its components in soybean (*Glycine max* (L.) Merrill). Annals of Banglades Agriculture, 9: 43-48.

341. Allen J.E., Sutherland T.E. (2014) Host protective roles of type 2 immunity: parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. Semin Immunol 26: 329–340. pmid:25028340

342. Andy J.J., Ogunowo P.O., Akpan N.A Helminth associated hypereosinophilia and tropical endomyocardial fibrosis (EMF) in Nigeria. Acta Trop. 1998; 69: 127-40.

343. Annis M.G., Yethon J.A., Leber B. et.al. There is more to life and death than mitochondria: Bcl-2 proteins at the endoplasmic reticulum. // Biochim. Biophys. Acta. – 2004 – Vol. 1644 – P. 115-123.

344. Antonsson B. Bax and other pro-apoptotic Bcl-2 family "killer-proteins" and their victim the mitochondrion / B. Antonsson // Cell Tissue Res. - 2001.-Vol. 306, N3.-P. 347-361. Du C. et al., 2000.

345. Baeza M.L. Characterization of allergens secreted by *Anisakis simplex*/ M.L. Baeza //Clinical &experimental allergy. 2004. - Vol.34. -N2. - P.269-302.

346. Baines C.P., Molkentin J.D. Stress signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis // *J. of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005. V. 38. P. 47—62.
347. Baixench M.G., Magnaval J.F. Eosinophiles, IgE et helminthiases // *Rev. med. vet (Fr.)*. - 1993. - 144. - N 12. - P. 967-974.
348. Bekish V.Ja., Durnev A.D. Genotoksicheskoe i cito- toksicheskoe vozdejstvija belkovyh somaticheskikh produktov gel'mintov na limfocity krovi donorov in vitro Rjabykina N. V. Issledovanie apoptoza kletok beloju krovi i izmenenie lejkocitarnoj formuly u staryh samcov myshej pri dejstvii gipogidratacionnogo stressa i α - tokoferolacetata // *Molodoj uchenyj*. — 2010. — №12. T.1. — S. 57-59.
349. Bekish V.J. The alterations in genetic apparatus of somatic and generative cells of the host caused by helminthes metabolites // *Wiadomosci Parazytologiczne (Poland)*. 2001. T. 47, Zt. 4. P. 891-896.
350. Bergqvist A. Transcriptional activation of the interleukin-2 promoter by hepatitis C virus core protein / A Bergqvist, C.M. Rice // *J. Virol*. 2001. — №75.-P. 772-781.
351. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex /C.Bianco, R. Prilrick, V. A. Nussenzweig//*J. Exp. Med*, 1970, Vol, 134, № 4, p.702-720.
352. Bilyy R., Stoika R. Search for novel cell surface markers of apoptotic cells // *Autoimmunity*. – 2007 – Vol. 40 – P. 249-53.
353. Bredesen D. E. Apoptosis: overview and signal transduction pathways / D. E. Bredesen // *J. Neurotrauma*. 2000. - Vol. 17 - P. 801 -810.
354. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – С. 754-758.
355. Candolfi M., Zaldivar V., De Laurentiis A. etal. TNF-alpha induces apoptosis of lactotropes from female rats // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143 – P. 3611-3617.
356. Carneiro-Santos P., Martins-Filho O., Alves-Oliveira L.F. e.a. Apoptosis: a mechanism of immunoregulation during human schistosomiasis mansoni // *Parasite Immunol*. 2000. Vol. 22. . P. 267-277.
357. Chen L., Grabowski K.A., Xin J.P., Coleman J., Huang Z., Espiritu B., Alkan S., Xie H.B., Zhu Y., White F.A., Clancy J. Jr., Huang H. (2004) IL-4 induces differentiation and expansion of Th2 cytokine-producing eosinophils. *J Immunol* 172: 2059–2066. pmid:14764670
358. Chen L., Kakuturu V., Rao N. e.a. Skin-stage schistosomula of *Schistosoma mansoni* produce an apoptosis-inducing factor that can cause apoptosis of T cells // *J. Biol. Chem.* . 2002. Vol. 277, Issue 37. P. 34329-34335.
359. Chernikova E. A., Kovalenko F.P., Legonkov Yu., A., Musaev G.X., Bessonov A. S., Gorovaya N. S. Susceptibility of laboratory rodents to parenteral infection *Echinococcus multilocularis* larval cysts of human origin. // *The tenth international Congress of Parasitology. Vancouver. - Canada., 2002. - p. 300 –304.*
360. Chow S.C., Brown A., Pritchard D. The human hookworm pathogen

Necator americanus induces apoptosis in T lymphocytes // *Parasite Immunology*. 2000. Vol. 22. P. 29-37.

361. Chung E.J., Jeong Y-I, Lee M-R, et al. Heat shock proteins 70 and 90 from *Clonorchis sinensis* induce Th1 response and stimulate antibody production. *Parasites & Vectors*. 2017;10: 118. Doi:10.1186/s13071-017-2026-7.

362. Cnop M., Welsh N., Jonas J.C. et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities // *Diabetes*. 2005. Vol. 54 (Suppl 2). S. 97-107.

363. Cooper P.J. Intestinal worms and human allergy // *Parasite Immunology*. — 2004. — Vol. 26. — № 11–12. — P. 455-457.

364. Cory S., The Bcl -2 family: regulators of the cellular life-or-death switch / S. Cory J. M. Adams // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. - Vol. 2. - P. 647-656.

365. Davies S.J., Lim K.C., Blank R.B. e.a. Involvement of TNF in limiting liver pathology and promoting parasite survival during schistosome infection // *Int. J. for Parasitol*. 2004. Vol. 34, № 1. . P. 27-36.

366. Dick S.A., Megeney L.A. Cell death proteins: an evolutionary role in cellular adaptation before the advent of apoptosis // *Bioessays*. – 2013 Vol. 35(11). – P. 974–83.

367. Dimmeler S., Zeiher A.M. Nitric Oxide and apoptosis: another paradigm for the double-edged role of nitric oxide // *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. 1997. Vol. 1, №. 4. P. 275-281.

368. Dinarello C.A. *The Cytokine Handbook* / Ed. A.A. Thomson. London: Academic Press, 2003. P. 643-668.

369. Dixon F. J. *Advances in Immunology* / F. J. Dixon // Academic Press. 2001. -Vol. 77.-P. 226-231.

370. Dold S., Heinrich J., Wichmann H.E. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort school children in the former East Germany // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102, № 3. — P. 414-420.

371. Dorchie P. // *Bull, des G.T.V.* - 1987. - N 4. - P. 55-62.

372. Eymin B., Claverie P., Salon- C., et al: PI4arf Triggers G2 Arrest through. *Oncogene*, 1999. Vol. 18. p. 1411-1418.

373. Estaquier J., Marguerite M., Sahuc F. e.a. Interleukin 10-mediated T cell apoptosis during the T helper type 2 cytokine response in murine *Schistosoma mansoni* parasite infection // *Eur. Cytokine Netw.* 1997. Vol. 8. P. 153-160.

374. Fallon P.G., Smith P., Dunne D.W. Type 1 type 2 cytokine producing mouse CD4+ and CD8+ cells in acute *Schistosoma mansoni* infection // *Eur. J. Immunol.* . 1998. Vol. 28. . P. 1408-1416.

375. Feldmann A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart fail ure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— № 35.— P. 537—544.

376. Fernando H.C., Luketich J.D., Christie N.A., Ikramuddin S., Schauer P.R. Outcomes of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication // *Surg. Endosc.* 2002. Vol.16. P. 905-908.

377. Friedman P., Platzer E. / *The Host Invader Interplay* (ed. H.V.

Bossche). - 1980.-604 p.

378. Garside P., Sands W.A., Kusel J.R. e.a. Is the induction of apoptosis the mechanism of the protective effects of TNF alpha in helminth infection? // *Parasite Immunol.* 1996. Vol. 18, № 3. P. 111-113.

379. Gaur U., Aggarwal B.B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily // *Biochem Pharmacol.* — 2003. — Vol. 66, N 8. — P. 1403—1408.

380. Geiger S.M., Massara C.L., Bethony J. e.a. Cellular responses and cytokine production in post-treatment hookworm patients from an endemic area in Brazil // *Clin. Exp. Immunol.* . 2004. . Vol. 136, № 2. . P. 334-340.

381. Go N.F. Interleukin-10, a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosomelinked immunodeficiency B cells / N. F. Go, B.E. Castle, R. Barrett// *J. Exp. Med.* 1990. - Vol. 172.-P. 1625-1631.

382. Gondal M.A. Laser photoacoustic spectrometer for remote monitoring of atmospheric pollutants, *Applied Optics.* 1997. Vol. 36, No. 15 ISSN: 1559-128X (print) ISSN: 2155-3165 (online).

383. Green D.R. Apoptotic pathways: ten minutes to dead // *Cell.* 2005. Vol. 121. P. 671-674.

384. Green D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science.* 1998.-Vol. 281.-P. 1309-1312.

385. Grecis R.K., Humphreys N.E., Bancroft A.J. (2014) Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths. *Immunol Rev* 260: 183–205. pmid:24942690

386. Hamelmann E., Gelfand E.W. IL 5-induced airway eosinophilia — the key to asthma? // *Immunol. Rev.* 2001. V. 5. № 2. P. 179—182.

387. Harada C., Nakamura K. Role of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Stress-Induced Neural Cell Apoptosis in Vivo / C. Harada, K. Nakamura// *Am. J. Pathol.* 2006. - Vol. 168, N 1. - P. 262-269.

388. Harvie M., Camberis M., Le G.G. (2013) Development of CD4 T Cell Dependent Immunity Against *N. brasiliensis* Infection. *Front Immunol* 4: 74. pmid:23518620

389. Herbein G. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis / G. Herbein, W. A. O'Brien // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000. -Vol. 223.-P. 241-257.

390. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical & Experimental Allergy.* 2008; 38: 709-750.

391. Human Protein Reference Database / T.S. Prasad, R. Goel, K. Kandasamy et al. // *Nucleic Acids Res.* 2009. - P. 767-772.

392. IL-4 and interferon gamma regulate expression of inducible nitric oxide synthase in chronic lymphocytic leukemia cells / M. C. Levesque, M. A. Misukonis, C. W. O'Loughlin et al. // *Leukemia.* 2003. - Vol. 17. - P. 442-450.

393. Interleukin-2 expression in human carcinoma cell lines and its role in cell cycle progression / T.E. Reichert, S. Nagashima, Y. Kashii et al. // *Oncogene.*

— 2000. -Vol 19, №4.-514-25.

394. Jenson J.S., O'Connor R., Osborne J., Devaney E. Infection with *Brugia microfilariae* induced apoptosis of CD4⁺ T - lymphocytes: a mechanism of immune unresponsiveness in filariasis // *Eur. J. Immunol.* 2002. . Vol. 32. . P. 858-863.

395. Jerome K.R. Viral Modulation of T-Cell Receptor Signaling / K.R. Jerome // *J. Virol.* 2008. - Vol. 2, № 9. - P. 4194-4204.

396. Joza N. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery / N. Joza, G. Kroemer, J. M. Penninger // *Trends Genet.* 2002. - Vol. 18, N 3. - P. 142-149.

397. Juius M., Марун С., Haughn L. Различные роли для CD4 и CD8 как Со-рецепторов. // *иммунология*, 1993, т. 14, стр. 177-182.

398. Kam P. C. Apoptosis: mechanisms and clinical implications / P. C. Kam, N. J. Ferch // *Anaesthesia.* 2000. - Vol. 55. - P. 1081-1093.

399. Keen C.L. et al. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome // *Am. J. of Clin. Nutr.* 1998. P. 1003–1011.

400. Kennedy P. M., Lowry J. B., Conlan L. L. Isolation of grass cell walls as neutral detergent fibre increases their fermentability for rumen micro-organisms. *J. Sci. Food Agric.*, 1999,79 (4): 544-548.

401. King C.L., Malhotra I., Mungai P. e.al. *Schistosoma haematobium*-induced urinary tract morbidity correlates with increased tumor necrosis factor-alpha and diminished interleukin-10 production // *J. Infect. Dis.* 2001.Vol. 184, № 9. P. 1176-1182.

402. Klion A.D., Nutman T.B. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 30-37.

403. Kroemer G. Mitochondrial control of cell death / G. Kroemer, J. C. Reed//*Nat. Med.* 2000. - Vol. 6.-P. 513-519.

404. Lampinen M., Carlson M., Hakansson L.D. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease // *Allergy.* 2004. V. 8. № 10. P. 425—430.

405. Lancas G.R., Gordon L.R. Toxicology / In Ivermectin and abamectin. Edit. W.C. Campbell. - 1989. - P. 89-113.

406. Li L. Y. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria / L. Y. Li, X. Luo, X. Wang // *Nature.* 2001. - Vol. 412. - P. 9599.

407. Liu Q., Huang S.Y., Yue D.M., Wang J.L. et al. Proteomic analysis of *Fasciola hepatica* excretory and secretory products (FhESPs) involved in interacting with host PBMCs and cytokines by shotgun LC-MS/MS. *Parasitol Res.* 2017 Feb;116(2):627-635. Doi: 10.1007/s00436-016-5327-4. Epub 2016 Nov 19.

408. Lopez-Briones S., Scuitto E., Ventura J.L. e.a. CD4⁺ and CD19⁺ splenocytes undergo apoptosis during an experimental murine infection with *Taenia crassiceps*./ S. Lopez-Briones, E. Scuitto, J.L. Ventura, A. Zentella, J. Fragoso // *Parasitol. Res.* 2003. - Vol.90. - N2. - P.157-163.

409. Los M., Stroh C., Jänicke R.U. et al. Caspases: more than just killers? // *Trends Immunol.* - 2001. - Vol. 22. - № 1. - P.31-34.

410. Lundy S.K., Lerman S.P., Boros D.L. Soluble egg antigen-stimulated T helper lymphocyte apoptosis and evidence for cell death mediated by FasL+ T and B cells during murine *Schistosoma mansoni* infection // *Infection and Immunity*. Vol. 69, № 1. 2001. P. 271-280.
411. Mann D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // *Heart Failure Reviews*.—2001.— N 6.— P. 71—80.
412. Meeusen E.N., Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? // *Parasitol. Today*. — 2000. — Vol. 16, № 3. — P. 95-101.
413. Mordvinov V.A., Sanderson C.J. Regulation of IL 5 expression // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2001. V. 5. № 1. P. 345—351.
414. Morgan M.J., Liu Z.G. Reactive oxygen species in TNF-alpha-induced signaling and cell death // *Mol Cells*. — 2010. — Vol. 30, N 1. — P. 1-12.
415. Nair M.G., Herbert D.R. (2016) Immune polarization by hookworms: taking cues from T helper type 2, type 2 innate lymphoid cells and alternatively activated macrophages. *Immunology* 148: 115–124. pmid:26928141
416. Ndlovu H., Brombacher F. (2014) Role of IL-4R-alpha during acute schistosomiasis in mice. *Parasite Immunol* 36: 421–427. pmid:24127774
417. Niederbichler A.D., Westfall MV, Su GL, et al. Cardiomyocyte function after burn injury and lipopolysaccharide exposure: single-cell contraction analysis and cytokine secretion profile. *Shock*. 2006; 25(2):176–83.
418. Nono J.K., Ndlovu H., Abdel Aziz N., Mpotje T., Hlaka L., Brombacher F. (2017) Interleukin-4 receptor alpha is still required after Th2 polarization for the maintenance and the recall of protective immunity to Nematode infection. *PLoS Negl Trop Dis* 11(6): e0005675. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005675>
419. Okuyama M., Yamaguchi, Yamaoka M. et al. Nitric oxide enhances expression and shedding of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in endothelial cells // *Arteriosclerosis*.—2000.— Vol. 20.— P. 1506—1511.
420. Passos S.A., Gazzinelli-Guimarães P.H., Oliveira Mendes T.A. de, et al. Regulatory monocytes in helminth infections: insights from the modulation during human hookworm infection. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17:253. Doi:10.1186/s12879-017-2366-0.
421. Perkins N. D. NF-kB: tumor promoter or suppressor? / N. D. Perkins // *Trends Cell Biol*. 2004. - Vol. 14. - P. 64-69.
422. Ricken F.J., Nell J., Grüner B., Schmidberger J., Kaltenbach T., Kratzer W. et al. (2017) Albendazole increases the inflammatory response and the amount of Em2-positive small particles of *Echinococcus multilocularis* (spems) in human hepatic alveolar echinococcosis lesions. *PLoS Negl Trop Dis* 11(5): e0005636. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005636>.
423. Robertson J.D., Orrenius S. and Zhivotovsky B., *J. Struct. Biol.*, 2000. 129, 346–358.
424. Rothenberg M.E. The eosinophil / M.E. Rothenberg, S.P. Hogan // *Annu Rev Immunol*. - 2006. - Vol. 24, № 1. - P. 147-174.
425. Rumbley C.A., Zekavat S.A., Sugaya H. e.a. The schistosome

granulema: characterization of lymphocyte migration, activation and cytokine production // *J. Immunol.* . 1998. Vol. 161. . P. 4129 -4137.

426. Sanchez M.C., Krasnec K.V., Parra A.S., von Cabanlong C., Gobert G.N., Umylny B. et al. (2017) Effect of praziquantel on the differential expression of mouse hepatic genes and parasite ATP binding cassette transporter gene family members during *Schistosoma mansoni* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 11(6): e0005691. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005691>

427. Sedgwick J.D., Riminton D.S., Cyster J.G., Korner H. Tumor necrosis factor- α master-regulator of leukocyte movement // *Immunol. Today.* 2000. N 21. P. 110-113.

428. Shin M.H. Excretory-secretory product of newly excysted metacercariae of *Paragonimus westermani* directly induces eosinophil apoptosis // *Korean J. Parasitol.* . 2000. Vol. 38, № 1. . P. 17-23.

429. Simon H.-U., Haj-Yehia A., Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction // *Apoptosis.* . 2000. Vol. 5. . P. 415-418.

430. Simon D., Simon H.-U. Eosinophilic disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007; 119:1291-1300.

431. Steinke J.W. Interleukin-3, but not granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5, inhibits apoptosis of human basophils through phosphatidylinositol 3-kinase: requirement of NF- κ B dependent and -independent pathways // *Immunology.* 2002. V. 3. № 5. P. 306—309.

432. Sulaiman A.A., Zolnierczyk K., Japa O. et al. A Trematode Parasite Derived Growth Factor Binds and Exerts Influences on Host Immune Functions via Host Cytokine Receptor Complexes. Gause WC, ed. *PLoS Pathogens.* 2016;12(11):e1005991. doi:10.1371/journal.ppat.1005991.

433. Tallima H., Dvořák J., Kareem S., Abou El Dahab M., Abdel Aziz N., Dalton J.P. et al. (2017) Protective immune responses against *Schistosoma mansoni* infection by immunization with functionally active gut-derived cysteine peptidases alone and in combination with glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. *PLoS Negl Trop Dis* 11(3): e0005443. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005443>.

434. Tato P., Fernandez A.M., Solano S. et al. A cysteine protease from *Taenia solium* metacestodes induce apoptosis in human CD4+ T-cells // *Parasitol. Res.* 2004. Vol. 92, № 3. P. 197-204.

435. To be, or not to be: NF- κ B is the answer role of Rel/NF- κ B in the regulation of apoptosis / J. Kucharczak, M.J. Simmons, Y.J. Fan et al. // *Oncogene.* -2003. - Vol. 22. - P. 8961-8982.

436. Wanji S., Eyong E.J., Tendongfor N. et al. Ivermectin treatment of *Loa loa* hyper-microfilaraemic baboons (*Papio anubis*): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes following treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 7; 11(7):e0005576. Doi: 10.1371/journal.pntd.0005576. e Collection 2017 Jul.

437. WHO. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis—Coordinated Use of Anthelmintic Drugs in Control Interventions: A Manual for

Health Professionals and Programme Managers 1–62 (World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2006).

438. Wilson M.S., Taylor M.D., Balic A., Finney C.A.M., Lamb J.R., Maizels R.M., Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *JEM*. 2005. V. 202. P. 1199-1212.

439. Zhu H. Signal transduction. How do cells sense oxygen? / H. Zhu, H. F. Bunn // *Science*. 2001. - Vol. 292. - P. 449-451.

Список иллюстративного материала

Рисунок 1. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе сифациоза

Рисунок 2. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе трихоцефалеза

Рисунок 3. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе пассалуроза

Рисунок 4. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

Рисунок 5. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза

Рисунок 6. Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза

Рисунок 7. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

Рисунок 8. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза

Рисунок 9. Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза

Рисунок 10. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

Рисунок 11. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза

Рисунок 12. Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза

Рисунок 13. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза

Рисунок 14. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза

Рисунок 15. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза

Рисунок 16. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза

Рисунок 17. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе трихоцефалеза

Рисунок 18. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в острой фазе пассалуроза

Рисунок 19. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Рисунок 20. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Рисунок 21. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Рисунок 22. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Рисунок 23. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Рисунок 24. Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Рисунок 25. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Рисунок 26. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Рисунок 27. Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Рисунок 28. Динамика активности ферментов крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Рисунок 29. Динамика активности ферментов крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Рисунок 30. Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Рисунок 31. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Рисунок 32. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Рисунок 33. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Рисунок 34. Изменение лейкоцитарной формулы мышей при хроническом течении сифациоза

Рисунок 35. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в хронической фазе трихоцефалеза

Рисунок 36. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в хронической фазе пассалуроза

Рисунок 37. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении моно- и комплексной терапии

Рисунок 38. Динамика содержания некоторых провоспалительных цитокинов в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Рисунок 39. Динамика содержания некоторых противовоспалительных цитокинов в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Рисунок 40. Уровень иммуноглобулинов IgG, IgE в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Рисунок 41. Изменение молекулярных показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии (Caspase-3, Bcl-2)

Рисунок 42. Изменение цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии

Рисунок 43. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении моно- и комплексной терапии

Рисунок 44. Динамика содержания провоспалительных цитокинов в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комбинированной терапии (IL-1, IL-5)

Рисунок 45. Динамика содержания противовоспалительных цитокинов в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комбинированной терапии (IL-4, IL-10)

Рисунок 46. Уровень иммуноглобулинов IgG, IgE в крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии

Рисунок 47. Изменение молекулярных показателей апоптоза в крови цыплят при хроническом течении аскаридиоза и проведении моно- и комбинированной терапии (Caspase-3, Bcl-2)

Рисунок 48. Изменение цитологических показателей апоптоза в крови при хроническом течении гетеракидоза и проведении моно- и комбинированной терапии (лимфоциты, лимфоциты с признаками апоптоза)

Рисунок 49. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комбинированной терапии (общее число лейкоцитов, лимфоциты)

Рисунок 50. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении моно- и комбинированной терапии (Т-лимфоциты, В-лимфоциты)

Рисунок 51. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 3 сутки при сифациозе

Рисунок 52. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 14 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 53. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 10 сутки при пассалурозе

Рисунок 54. Микрофотография участка печени мыши на 7 сутки при сифациозе

Рисунок 55. Электронная микрофотография участка печени мыши на 10 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 56. Микрофотография участка печени кролика на 14 сутки при пассалурозе

Рисунок 57. Микрофотография участка легких мыши на 3 сутки при сифациозе

Рисунок 58. Микрофотография участка легких мыши на 14 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 59. Микрофотография участка легких кролика на 14 сутки при пассалурозе

Рисунок 60. Электронная микрофотография участка легких кролика на 10 сутки при пассалурозе

Рисунок 61. Микрофотография участка сердца мыши на 17 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 62. Микрофотография участка сердца кролика на 14 сутки при пассалурозе

Рисунок 63. Микрофотография участка сердца кролика на 21 сутки при пассалурозе

Рисунок 64. Электронная микрофотография участка сердца кролика на 10 сутки при пассалурозе

Рисунок 65. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 17 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 66. Микрофотография участка почки мыши на 7 сутки при сифациозе

Рисунок 67. Микрофотография участка почки мыши на 14 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 68. Микрофотография участка почки кролика на 21 сутки при пассалурозе

Рисунок 69. Электронная микрофотография участка почки мыши на 7 сутки при сифациозе

Рисунок 70. Электронная микрофотография участка почки мыши на 21 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 71. Электронная микрофотография участка почки кролика на 17 сутки при пассалурозе

Рисунок 72. Микрофотография участка селезенки мыши на 7 сутки при сифациозе

Рисунок 73. Микрофотография участка селезенки мыши на 14 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 74. Микрофотография участка селезенки кролика на 21 сутки при пассалурозе

Рисунок 75. Электронная микрофотография участка селезенки мыши на 7 сутки при сифациозе

Рисунок 76. Электронная микрофотография участка селезенки мыши на 10 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 77. Электронная микрофотография участка селезенки кролика на 14 сутки при пассалурозе

Рисунок 78. Микрофотография участка тимуса мыши на 7 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 79. Микрофотография участка тимуса кролика на 21 сутки при пассалурозе

Рисунок 80. Электронная микрофотография участка тимуса кролика на 14 сутки при пассалурозе

Рисунок 81. Микрофотография участка тонкого кишечника мыши на 35 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 82. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 42 сутки при пассалурозе

Рисунок 83. Электронная микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 56 сутки при пассалурозе

Рисунок 84. Микрофотография участка печени мыши на 21 сутки при сифациозе

Рисунок 85. Микрофотография участка печени мыши на 49 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 86. Микрофотография участка печени кролика на 54 сутки при пассалурозе

Рисунок 87. Электронная микрофотография участка печени мыши на 49 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 88. Электронная микрофотография участка печени кролика на 49 сутки при пассалурозе

Рисунок 89. Электронная микрофотография участка печени кролика на 56 сутки при пассалурозе

Рисунок 90. Микрофотография участка легких мыши на 56 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 91. Микрофотография участка легких цыплят при аскаридиозе

Рисунок 92. Электронная микрофотография участка легких кролика на 56 сутки при пассалурозе

Рисунок 93. Микрофотография участка сердца мыши на 49 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 94. Микрофотография участка сердца кролика на 63 сутки при пассалурозе

Рисунок 95. Микрофотография участка сердца цыплят при гетеракидозе

Рисунок 96. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 56 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 97. Электронная микрофотография участка сердца мыши на 56 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 98. Электронная микрофотография участка сердца цыплят при аскаридиозе

Рисунок 99. Микрофотография участка почки мыши на 28 сутки при сифациозе

Рисунок 100. Микрофотография участка почки кролика на 63 сутки при пассалурозе

Рисунок 101. Электронная микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе

Рисунок 102. Микрофотография участка селезенки мыши на 56 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 103. Микрофотография участка селезенки цыплят при аскаридиозе

Рисунок 104. Электронная микрофотография участка селезенки цыплят при гетеракидозе

Рисунок 105. Микрофотография участка тимуса мыши на 42 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 106. Микрофотография участка тимуса кролика на 63 сутки при пассалурозе

Рисунок 107. Микрофотография участка тимуса кролика на 70 сутки при пассалурозе

Рисунок 108. Электронная микрофотография участка тимуса мыши на 63 сутки при трихоцефалезе

Рисунок 109. Электронная микрофотография участка тимуса кролика на 56 сутки при пассалурозе

Рисунок 110. Электронная микрофотография участка тимуса цыплят при аскаридиозе

Рисунок 111. Микрофотография участка тонкого кишечника кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 112. Микрофотография участка тонкого кишечника цыплят при аскаридиозе и монотерапии медамином

Рисунок 113. Микрофотография участка тонкого кишечника цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Рисунок 114. Микрофотография участка печени мыши на 56 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом

Рисунок 115. Микрофотография участка печени кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 116. Электронная микрофотография участка печени цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Рисунок 117. Микрофотография участка легких мыши на 42 сутки при сифациозе и монотерапии альбендазолом

Рисунок 118. Микрофотография участка легких кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 119. Электронная микрофотография участка легкого цыплят при аскаридиозе и монотерапии медамином

Рисунок 120. Микрофотография участка сердца мыши на 49 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом

Рисунок 121. Электронная микрофотография участка сердца кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 122. Электронная микрофотография участка сердца цыплят при аскаридиозе и монотерапии медамином

Рисунок 123. Микрофотография участка почки мыши на 49 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом

Рисунок 124. Микрофотография участка почки кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 125. Микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Рисунок 126. Электронная микрофотография участка почки мыши на 56 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом

Рисунок 127. Электронная микрофотография участка почки кролика на 63 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 128. Электронная микрофотография участка почки цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Рисунок 129. Микрофотография участка селезенки кролика на 56 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 130. Микрофотография участка селезенки цыплят на 49 сутки при аскаридиозе и монотерапии медамином

Рисунок 131. Микрофотография участка селезенки цыплят на 42 сутки при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Рисунок 132. Микрофотография участка тимуса мыши на 42 сутки при трихоцефалезе и монотерапии левамизолом

Рисунок 133. Микрофотография участка тимуса кролика на 49 сутки при пассалурозе и монотерапии мебендазолом

Рисунок 134. Электронная микрофотография участка тимуса цыплят при гетеракидозе и монотерапии пирантелом памоатом

Таблица 1. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Таблица 2. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Таблица 3. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

**ГРИШИНА
Елена Анатольевна**

**ИММУНО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ПАТОГЕНЕЗА КИШЕЧНЫХ НЕМАТОДОЗОВ**

03.02.11 – Паразитология

**ПРИЛОЖЕНИЕ
к диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Научный консультант:
Довгалёв А. С.,
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ

Москва – 2019

Оглавление	2
1. Таблицы №1-80.....	15
Таблица 1. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе сифациоза.....	15
Таблица 2. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе трихоцефалеза.....	15
Таблица 3. Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в периферической крови мышей в острой фазе пассалуроза.....	15
Таблица 4. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза.....	16
Таблица 5. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза.....	17
Таблица 6. Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза.....	18
Таблица 7. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза.....	19
Таблица 8. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза.....	19
Таблица 9. Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза.....	20
Таблица10. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза.....	20
Таблица11. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза.....	21
Таблица12. Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза.....	21
Таблица 13. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза.....	22
Таблица 14. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза	

в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза....	22
Таблица 15.	
Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза.....	23
Таблица 16.	
Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза.....	23
Таблица 17.	
Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе трихоцефалеза.....	24
Таблица 18.	
Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в острой фазе пассалуроза.....	25
Таблица 19.	
Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза.....	26
Таблица 20.	
Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза.....	27
Таблица 21.	
Изменение показателей оксидативного стресса (ОС) в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза.....	27
Таблица 22.	
Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза.....	27
Таблица 23.	
Динамика содержания цитокинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза	28
Таблица 24.	
Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза.....	29
Таблица 25.	
Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза.....	30
Таблица 26.	
Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза.....	30
Таблица 27.	
Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза.....	31
Таблица 28.	
Динамика активности ферментов крови мышей в процессе хронического течения сифациоза.....	31

Таблица 29.	
Динамика активности ферментов крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза.....	32
Таблица 30.	
Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза.....	32
Таблица 31.	
Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза.....	33
Таблица 32.	
Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза.....	33
Таблица 33.	
Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза.....	34
Таблица 34.	
Изменение лейкоцитарной формулы мышей при хроническом течении сифациоза.....	34
Таблица 35.	
Изменение лейкоцитарной формулы мышей в хронической фазе трихоцефалеза.....	35
Таблица 36.	
Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в хронической фазе пассалуроза.....	36
Таблица 37.	
Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении моно- и комплексной терапии.....	37
Таблица 38.	
Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комплексной терапии.....	38
Таблица 39.	
Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении моно- и комплексной терапии.....	39
Таблица 40.	
Динамика содержания цитокинов в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	40

Таблица 41. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	43
Таблица 42. Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	47
Таблица 43. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	50
Таблица 44. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	52
Таблица 45. Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	53
Таблица 46. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	55
Таблица 47. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	57
Таблица 48. Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	58
Таблица 49. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	60
Таблица 50. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	62

Таблица 51. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	63
Таблица 52. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	65
Таблица 53. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	68
Таблица 54. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	72
Таблица 55. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении моно- и комплексной терапии.....	75
Таблица 56. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комплексной терапии.....	75
Таблица 57. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении моно- и комплексной терапии.....	76
Таблица 58. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении моно- и комплексной терапии.....	77
Таблица 59. Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови цыплят при хроническом течении гетеракидоза и проведении моно- и комплексной терапии.....	78
Таблица 60. Динамика содержания цитокинов в крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	79

Таблица 61. Динамика содержания цитокинов в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	81
Таблица 62. Динамика содержания цитокинов в крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	82
Таблица 63. Динамика содержания цитокинов в крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	84
Таблица 64. Динамика содержания цитокинов в крови цыплят при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	87
Таблица 65. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	90
Таблица 66. Уровень иммуноглобулинов в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	91
Таблица 67. Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	92
Таблица 68. Уровень иммуноглобулинов в крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	93
Таблица 69. Уровень иммуноглобулинов в крови цыплят при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	95
Таблица 70. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	96

Таблица 71. Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	98
Таблица 72. Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	99
Таблица 73. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	100
Таблица 74. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	101
Таблица 75. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	102
Таблица 76. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови цыплят при хроническом течении аскаридиоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	103
Таблица 77. Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	105
Таблица 78. Изменение лейкоцитарной формулы мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	106
Таблица 79. Изменение лейкоцитарной формулы мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	108
Таблица 80. Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии.....	109

2. Рисунки № 135-222.....	111
Рисунок 135.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на OxyStat.....	111
Рисунок 136.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на IL-1.....	112
Рисунок 137.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на IL-2.....	112
Рисунок 138.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на IL-5.....	113
Рисунок 139.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на TNF.....	113
Рисунок 140.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на Casp3.....	114
Рисунок 141.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на Vcl-2.....	114
Рисунок 142.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на "L".....	115
Рисунок 143.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на "LT".....	115
Рисунок 144.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя AOPP на "LB".....	116
Рисунок 145.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на AOPP.....	116
Рисунок 146.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на IL-1.....	117
Рисунок 147.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на IL-2.....	117
Рисунок 148.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на IL-5.....	118

Рисунок 149.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на TNF.....	118
Рисунок 150.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на Casp3.....	119
Рисунок 151.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на Bcl-2.....	119
Рисунок 152.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на "L".....	120
Рисунок 153.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на "LT".....	120
Рисунок 154.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя OxyStat на "LB".....	121
Рисунок 155.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на AOPP.....	121
Рисунок 156.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на OxyStat.....	122
Рисунок 157.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на IL-2.....	122
Рисунок 158.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на IL-5.....	123
Рисунок 159.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на TNF.....	123
Рисунок 160.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на Casp3.....	124
Рисунок 161.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на Bcl-2.....	124
Рисунок 162.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на "L".....	125
Рисунок 163.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние	

показателя IL-1 на "LT"	125
Рисунок 164.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-1 на "LB"	126
Рисунок 165.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на AOPP	126
Рисунок 166.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на OxyStat	127
Рисунок 167.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на IL-1	127
Рисунок 168.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на IL-5	128
Рисунок 169.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на TNF	128
Рисунок 170.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на Casp3	129
Рисунок 171.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на Vcl-2	129
Рисунок 172.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на "L"	130
Рисунок 173.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на "LT"	130
Рисунок 174.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-2 на "LB"	131
Рисунок 175.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на AOPP	131
Рисунок 176.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на OxyStat	132
Рисунок 177.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на IL-1	132

Рисунок 178.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на IL-2.....	133
Рисунок 179.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на TNF.....	133
Рисунок 180.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на Casp3.....	134
Рисунок 181.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на Vcl-2.....	134
Рисунок 182.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на "L".....	135
Рисунок 183.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на "LT".....	135
Рисунок 184.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя IL-5 на "LB".....	136
Рисунок 185.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на AOPP.....	136
Рисунок 186.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на OxyStat.....	137
Рисунок 187.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на IL-1.....	137
Рисунок 188.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на IL-2.....	138
Рисунок 189.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на IL-5.....	138
Рисунок 190.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на Casp3.....	139
Рисунок 191.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на Vcl-2.....	139
Рисунок 192.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние	

показателя TNF на "L"	140
Рисунок 193.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на "LT"	140
Рисунок 194.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя TNF на "LB"	141
Рисунок 195.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на AOPP	141
Рисунок 196.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на OxyStat	142
Рисунок 197.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на IL-1	142
Рисунок 198.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на IL-2	143
Рисунок 199.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на IL-5	143
Рисунок 200.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на TNF	144
Рисунок 201.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на Vcl-2	144
Рисунок 202.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на "L"	145
Рисунок 203.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на "LT"	145
Рисунок 204.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Casp3 на "LB"	146
Рисунок 205.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на AOPP	146
Рисунок 206.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на OxyStat	147

Рисунок 207.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на IL-1.....	147
Рисунок 208.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на IL-2.....	148
Рисунок 209.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на IL-5.....	148
Рисунок 210.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на TNF.....	149
Рисунок 211.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на Casp3.....	149
Рисунок 212.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на "L".....	150
Рисунок 213.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на "LT".....	150
Рисунок 214.	
График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя Vcl-2 на "LB".....	151
Рисунок 215.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "AOPP и Oxystat" на IL-1.....	151
Рисунок 216.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "AOPP и Oxystat" на IL-2.....	152
Рисунок 217.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Caspase-3".....	152
Рисунок 218.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Vcl-2" в острой фазе гельминтозов.....	153
Рисунок 219.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Caspase-3" в хронической фазе гельминтозов.....	153
Рисунок 220.	
График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Vcl-2" в хронической фазе гельминтозов.....	154
АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	155

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в периферической крови мышей в острой фазе сифациоза**

Контр. группа мышей n=10	Экспериментальная группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
уровень АОРР (мкмоль/л) (M±m, p)							
409,51 ± 2,33	421,04± 2,32 *	480,22± 3,12 *, **	511,34± 3,32 *, **	541,19± 2,18 *, **	611,43± 3,06 *, **	680,35± 3,72 *, **	712,87± 4,33 *, **
уровень ОхуStat (мкмоль/л) (M±m, p)							
16,50 ± 0,21	16,62 ± 0,30	16,71 ± 0,25 *	16,80 ± 0,35 *, **	17,50 ± 0,31 *, **	17,80 ± 0,28 *, **	18,23 ± 0,39 *, **	18,75 ± 0,59 *, **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 2.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в периферической крови мышей в острой фазе трихоцефалеза**

Контр. группа мышей n=10	Экспериментальная группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
уровень АОРР (мкмоль/л) (M±m, p)							
409,51 ± 2,34	621,84± 4,33 *	822,91± 5,34 *, **	1013,74± 4,88 *, **	1053,68± 5,49 *, **	1116,59± 6,24 *, **	877,51± 5,09 *, **	823,31 ± 5,43 *, **
уровень ОхуStat (мкмоль/л) (M±m, p)							
16,50 ± 0,22	17,93 ± 0,36 *	19,63 ± 0,56 *, **	20,29 ± 0,48 *, **	18,18 ± 0,30 *, **	15,11 ± 0,17 **	12,65 ± 0,23 *, **	12,15 ± 0,13 *, **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 3.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в периферической крови мышей в острой фазе пассалуроза**

Контр. группа кроликов n=5	Экспериментальная группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=35						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5

уровень АОРР (мкмоль/л) (M±m, p)							
609,57 ± 2,38	919,57± 2,98 *	1011,74± 3,78 *, **	1302,40± 4,52 *, **	1553,43± 4,47 *, **	1731,95± 6,57 *, **	1689,50± 7,01 *, **	1645,43± 5,61 *, **
уровень ОхуStat (мкмоль/л) (M±m, p)							
86,50 ± 0,23	96,59 ± 0,93 *	106,82± 0,77 *, **	188,35± 0,38 *, **	187,24± 0,68 *, **	195,63± 0,25 *, **	185,23± 0,85 *, **	165,43± 0,72 *, **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 4.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в процессе развития острой фазы сифациоза**

Контр. группа мышей n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,51± 0,16	6,88 ± 0,27	8,14 ± 0,13 *, **	9,18 ± 0,17 *, **	9,98 ± 0,32 *, **	10,18 ± 0,57 *, **	10,95 ± 0,21 *, **	11,34 ± 0,29 *, **
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
20,76± 0,28	20,16 ± 0,28	21,96 ± 0,34 *, **	30,75 ± 0,36 *, **	38,66 ± 0,29 *, **	51,26 ± 0,74 *, **	60,84 ± 0,69 *, **	78,57 ± 0,86 *, **
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,50± 0,16	6,10 ± 0,16 *	8,54 ± 0,26 *, **	8,91 ± 0,27 *, **	9,50 ± 0,19 *, **	10,34 ± 0,23 *, **	10,10 ± 0,45 *, **	9,24 ± 0,19 *, **
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
12,84 ± 0,21	14,64 ± 0,21 *	15,86 ± 0,19 *, **	17,54 ± 0,27 *, **	18,94 ± 0,31 *, **	20,73 ± 0,44 *, **	22,66 ± 0,38 *, **	24,91 ± 0,56 *, **
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
18,43 ± 0,19	18,96 ± 0,34	18,84 ± 0,51	19,91 ± 0,32 *, **	19,94 ± 0,76 *, **	28,73 ± 0,27 *, **	37,94 ± 0,44 *, **	48,64 ± 0,41 *, **
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
2,50± 0,26	4,51 ± 0,21 *	5,67 ± 0,17 *, **	7,30 ± 0,27 *, **	7,53 ± 0,55 *, **	6,80 ± 0,30 *, **	6,52 ± 0,24 *, **	5,27 ± 0,48 *, **
ПБК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							

1,18±0,23	1,13 ± 0,11	1,01 ± 0,14 *,**	1,03 ±0,12 *,**	1,10 ± 0,09	0,98 ± 0,07 *,**	1,08 ± 0,11	1,23 ±0,09 *,**
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
1,62± 0,11	1,66 ± 0,13	1,90 ± 0,12	2,37 ± 0,15 *,**	2,82 ± 0,18 *,**	2,38 ± 0,16 *,**	2,06 ± 0,14 *,**	2,18 ± 0,12 *,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 5.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в процессе развития острой фазы трихоцефалеза**

Контр. группа мышей n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,51 ± 0,16	8,58 ± 0,19 *	10,17 ± 0,22 *,**	12,93 ± 0,51 *,**	13,67 ± 0,52 *,**	15,39 ± 0,45 *,**	16,26 ± 0,37 *,**	18,31 ± 0,44 *,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
18,56± 0,20	20,46 ± 0,43 *	28,87 ± 0,32 *,**	40,36 ± 0,28 *,**	48,52 ± 0,24 *,**	51,26 ± 0,50 *,**	58,57 ± 0,53 *,**	63,32 ± 0,33 *,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,50± 0,16	6,94 ± 0,22*	8,24 ± 0,18 *,**	9,74 ± 0,34 *,**	11,56 ± 0,28 *,**	13,04 ± 0,31 *,**	16,21 ± 0,17 *,**	17,36 ± 0,27 *,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
9,72± 0,24	10,32 ± 0,45 *	12,87 ± 0,94 *,**	15,67 ± 0,38 *,**	17,44 ± 0,64 *,**	18,56 ± 0,61 *,**	19,42 ± 0,35 *,**	20,45 ± 0,47 *,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
15,67± 0,38	15,90 ± 0,18	21,87 ± 0,3 *,**	32,61 ± 0,41 *,**	38,57 ± 0,30 *,**	42,34 ± 0,58 *,**	50,46 ± 0,67 *,**	58,89 ± 0,43 *,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
4,56± 0,16	6,50 ± 0,26 *	7,15 ± 0,19 *,**	7,89 ± 0,31 *,**	8,51 ± 0,44 *,**	8,96 ± 0,35 *,**	9,30 ± 0,46 *,**	9,59 ± 0,67 *,**
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
1,18±0,35	1,25 ±0,15 *	1,23 ±0,05 *	1,33 ±0,13 *,**	1,20 ±0,15	1,20 ±0,11	1,01 ±0,08 *,**	1,05 ±0,06 **
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							

1,89±0,13	1,96 ±0,20 *	2,11 ±0,18 *	1,88 ±0,16	1,83 ±0,14	1,78 ±0,19 *,**	1,67 ±0,12 *,**	1,55 ±0,15 *,**
-----------	--------------------	--------------------	---------------	---------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 6.

**Динамика содержания цитокинов в крови кроликов
в процессе развития острой фазы пассалуроза**

Контрольная группа кроликов n=5	Группа зараженных кроликов, n=35						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
2,39 ±0,20	2,58 ±0,26 *	3,60 ±0,41 *,**	3,82 ±0,51 *,**	3,50 ±0,42 *,**	3,15 ±0,32 *,**	2,87 ±0,43 *,**	2,77 ±0,32 *,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,83 ±0,85	10,50 ±2,36 *	18,69 ±3,29 *,**	20,49 ±3,09 *,**	18,36 ±2,86 *,**	14,37 ±3,19 *,**	12,59 ±2,10 *,**	11,37 ±2,31 *,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
1,83 ±0,82	0,86 ±0,62 *	1,63 ±0,52 *	1,17 ±0,34 *,**	1,60 ±0,72 **	1,51 ±0,61 *,**	2,06 ±0,63 **	2,26 ±0,33 **
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
3,80 ±0,62	4,16 ±0,33 *,**	5,86 ±0,54 *,**	6,45 ±0,37 *,**	6,88 ±0,45 *,**	7,46 ±0,30 *,**	7,96 ±0,34 *,**	8,10 ±0,61 *,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
7,81 ±0,69	8,76 ±1,08 *	13,67 ±2,07 *,**	12,43 ±2,11 *,**	10,47 ±1,97 *,**	8,77 ±2,12 *,**	7,83 ±0,96 **	6,89 ±0,76 **
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,92 ±0,62	2,84 ±0,88 *	3,85 ±1,14 *,**	4,80 ±1,21 *,**	4,25 ±1,24 *,**	2,65 ±1,19 *,**	1,51 ±0,70 *,**	1,38 ±0,15 *,**
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
1,30 ±0,16	3,02 ±0,17 *	2,20 ±0,21 *,**	3,25 ±0,13 *,**	2,19 ±0,16 *,**	2,09 ±0,11 *,**	1,39 ±0,14 **	1,23 ±0,12 **
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
1,94 ±0,18	1,82 ±0,19	1,90 ±0,27	2,34 ±0,23 *,**	2,49 ±0,17 *,**	2,29 ±0,16 *,**	2,19 ±0,18 **	2,25 ±0,13 **

Примечание:

- * – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;
 ** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 7.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в процессе развития острой фазы сифациоза**

Класс Ig	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
		1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Ig M (мг/мл)	1,54 ±0,11	1,62 ±0,13	3,10 ±0,22 *, **	5,49 ± 0,26 *, **	3,88 ±0,19 *, **	2,08 ±0,20 *, **	1,68 ±0,16 *	1,59 ± 0,31
Ig G (мг/мл)	5,60 ± 0,22	5,83 ± 0,17	9,84 ± 0,32	12,20 ± 0,19 *, **	15,10 ± 0,33 *, **	17,45 ± 0,34 *, **	22,67 ± 0,21 *, **	27,87 ± 0,27 *, **
Ig E (нг/мл)	3,13 ± 0,19	8,20 ± 0,14 *, **	17,24 ± 0,21 *, **	25,16 ± 0,19 *, **	31,28 ± 0,30 *, **	32,75 ± 0,25 *, **	33,20 ± 0,19 *, **	34,16± 0,17 *, **
Ig A (мг/мл)	0,41 ± 0,19	0,61 ± 0,12	0,90 ± 0,18 *	1,22 ± 0,14 *, **	1,60 ± 0,21 *, **	2,24 ± 0,15 *, **	3,03 ± 0,10 *, **	3,20 ± 0,17 *, **

Примечание:

- * – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;
 ** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 8.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в процессе развития острой фазы трихоцефалеза**

Класс Ig	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
		3 сут n= 10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n= 10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Ig M (мг/мл)	2,58 ±0,12	4,68 ±0,17 *	10,18 ±0,32 *, **	8,41 ± 0,25 *, **	3,88 ±0,19 *, **	3,08 ±0,22 *, **	2,68 ±0,31 **	2,53 ± 0,41 **
Ig G (мг/мл)	7,60 ± 0,23	11,53 ± 0,19 *	18,44 ± 0,42 *, **	20,40 ± 0,12 *, **	22,10 ± 0,31 *, **	26,45 ± 0,44 *, **	28,67 ± 0,51 *, **	29,87 ± 0,37 *, **
Ig E (нг/мл)	4,63 ± 0,23	6,22 ± 0,19 *, **	8,40 ± 0,12 *, **	10,53 ± 0,32 *, **	20,44 ± 0,24 *, **	30,40 ± 0,16 *, **	37,60 ± 0,23 *, **	38,40 ± 0,12 *, **
Ig A (мг/мл)	0,40 ± 0,19	0,82 ± 0,13	1,22 ± 0,17 *	1,90 ± 0,10 *, **	2,26 ± 0,13 *, **	2,55 ± 0,19 *, **	2,84 ± 0,18 *, **	3,22 ± 0,14 *, **

Примечание:

- * – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;
 ** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 9.

**Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов
в процессе развития острой фазы пассалуроза**

Класс Ig	Контр. группа кроликов n=5	Группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=35						
		3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Ig M (мг/мл)	2,56 ±0,10	4,60 ±0,15 *	10,34 ±0,30 *,**	6,41 ±0,25 *,**	5,88 ±0,19 *,**	4,08 ±0,22 *,**	3,38 ±0,31 *,**	2,73 ±0,41 **
Ig G (мг/мл)	7,60 ±0,23	9,53 ±0,19 *	15,44 ±0,42 *,**	21,40 ±0,12 *,**	22,10 ±0,31 *,**	24,45 ±0,44 *,**	26,67 ±0,51 *,**	26,87 ±0,37 *,**
Ig E (нг/мл)	4,18 ±0,22	8,08 ±0,20 *	24,11 ±0,12 *,**	32,23 ±0,16 *,**	40,07 ±0,21 *,**	42,11 ±0,35 *,**	43,34 ±0,28 *,**	45,06 ±0,22 *,**
Ig A (мг/мл)	0,61 ±0,11	0,91 ±0,14 *	1,54 ±0,12 *,**	2,11 ±0,19 *,**	2,90 ±0,15 *,**	3,31 ±0,12 *,**	3,77 ±0,22 *,**	4,11 ±0,20 *,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 10.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в процессе развития острой фазы сифациоза**

Контрольная группа мышей, n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
АЛТ, Ед/л, (M ± m, P)							
28,58 ±0,26	28,63 ±0,24	28,13 ±0,35	30,36 ± 0,19*,**	31,23 ± 0,44*,**	31,53 ± 0,36*,**	32,03 ± 0,14*,**	32,13 ± 0,34*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
37,39 ±0,14	37,89 ± 0,21	38,09 ± 0,34*	39,87 ± 0,28*,**	40,19 ± 0,75*,**	40,65 ± 0,43*,**	41,84 ± 0,22*,**	41,24 ± 0,48*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
31,34 ±0,24	31,40 ± 0,18	31,84 ± 0,24	33,44 ± 0,28*,**	34,89 ± 0,52*,**	35,23 ± 0,33*,**	35,77 ± 0,29*,**	36,14 ± 0,16*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
11,04 ±0,23	11,14 ± 0,41	11,86 ± 0,53	12,14 ± 0,43*,**	12,88 ± 0,47*,**	13,56 ± 0,22*,**	13,85 ± 0,45*,**	14,27 ± 0,36*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица11.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в процессе развития острой фазы трихоцефалеза**

Контрольная группа мышей n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
28,58 ±0,26	31,34 ± 0,14*	33,19 ± 0,32*,**	38,48 ± 0,61*,**	40,96 ± 0,51*,**	43,48 ± 0,38*,**	43,81 ± 0,37*,**	45,74 ± 0,56*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
37,39 ±0,14	40,69 ± 0,26*	45,28 ± 0,14*,**	49,94 ± 0,37*,**	51,73±0,5 1*,**	54,26 ± 0,48*,**	54,39 ± 0,21*,**	56,71 ± 0,24*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
31,34 ±0,24	35,84 ± 0,26*	38,74 ± 0,17*,**	40,46 ± 0,31*,**	43,43±0,4 0*,**	42,68 ± 0,52*,**	44,35 ± 0,44*,**	46,38 ± 0,33*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
11,04 ±0,23	13,74 ± 0,13*	15,07 ± 0,26*,**	15,93 ± 0,47*,**	17,43±0,3 8*,**	18,49 ± 0,48*,**	19,05 ± 0,17*,**	21,35 ± 0,41*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица12.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов
в процессе развития острой фазы пассалуроза**

Контрольная группа кроликов, n=5	Группа зараженных кроликов, n=35						
	Сроки (сут) развития инвазии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
35,31 ±0,10	36,81 ± 0,71	37,09 ± 0,38*	37,87 ± 0,24*,**	38,19 ± 0,74*,**	39,65 ± 0,42*,**	40,84 ± 0,62*,**	41,70± 0,78*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
37,13 ±0,19	37,90 ± 0,23	38,19 ± 0,36*,**	39,97 ± 0,23*,**	41,22 ± 0,71*,**	41,55 ± 0,53*,**	42,80 ± 0,82*,**	43,21± 0,46*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
27,35 ±0,19	27,79 ± 0,21	28,09 ± 0,64*,**	29,85 ± 0,38*,**	30,39 ± 0,55*,**	31,60 ± 0,63*,**	33,14 ± 0,82*,**	35,22± 0,68*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
17,30 ±0,74	17,86 ± 0,27	18,35 ± 0,44*,**	19,87 ± 0,24*,**	20,19 ± 0,65*,**	22,67 ± 0,41*,**	24,88 ± 0,29*,**	25,63± 0,58*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 13.

**Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза
в крови мышей в процессе развития острой фазы сифациоза**

Молекулярные клеточные показатели крови мышей	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
		1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	2,58 ±0,12	2,68 ±0,17	3,18 ±0,32 *,**	3,41 ±0,25 *,**	3,88 ±0,19 *,**	4,08 ±0,22 *,**	4,38 ±0,31 *,**	4,53 ±0,41 *,**
Уровень Bcl-2 (нг/мл)	7,60 ±0,23	7,53 ±0,19	7,44 ±0,42	7,40 ±0,12	6,10 ±0,31 *,**	6,45 ±0,44 *,**	6,67 ±0,51 *,**	6,87 ±0,37 *,**
Количество лимфоцитов M(*10 ⁹ /л) ±m, %	5,80 ±0,32	6,52 ±0,12 *	7,95 ±0,22 *,**	8,78 ±0,31 *,**	10,85 ±0,12 *,**	12,20 ±0,25 *,**	12,85 ±0,41 *,**	12,69 ±0,43 *,**
	61,0 %	64,1%	61,7%	61,7%	62,3%	59,2%	62,3%	62,3%
Кол-во лимфоцитов с признаками апоптоза (*10 ⁹ /л) ±m, %	1,88± 0,24	2,33 ±0,14*	2,78 ±0,1 **,**	3,48 ±0,28 **,**	3,90 ±0,37 **,**	5,28 ±0,24 **,**	5,44 ±0,26 **,**	5,78 ±0,38 **,**
	32,4%	35,7%	35,0%	39,6%	35,9%	43,3%	42,3%	45,5%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 14.

**Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза
в крови мышей в процессе развития острой фазы трихоцефалеза**

Молекулярные и клеточные показатели крови мышей	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=70						
		3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	2,41 ±0,02	3,13 ±0,08	3,53 ±0,02 *,**	4,13 ±0,06 *,**	4,48 ±0,02 *,**	5,23 ±0,07 *,**	5,61 ±0,03 *,**	6,50 ±0,10 *,**
Уровень Bcl-2 (нг/мл)	8,63 ±0,03	8,10 ±0,05	7,40 ±0,02 *,**	6,49 ±0,04 *,**	6,21 ±0,02 *,**	6,09 ±0,03 *,**	5,84 ±0,02 *,**	5,42 ±0,06 *,**
Количество лимфоцитов M (*10 ⁹ /л) ±m, %	5,80 ±0,32	7,10 ±0,23 *	7,89 ±0,43 *,**	9,04 ±0,21 *,**	10,45 ±0,53 *,**	12,20 ±0,34 *,**	13,12 ±0,28 *,**	14,21 ±0,19 *,**
	61,0 %	67,2%	73,4%	70,4%	67,2%	69,0%	69,6%	71,4%
Кол-во лимфоцитов с признаками	1,05 ±0,04	1,45 ±0,12 *	2,28 ±0,04 *	2,89 ±0,09 **,**	3,41 ±0,07 **,**	4,44 ±0,14 **,**	4,92 ±0,06 **,**	6,05 ±0,11 **,**

апоптоза (*10 ⁹ /л) ±m, %	18,1%	20,4%	28,8%	32,0%	32,6%	36,4%	37,5%	42,6%
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 15.

**Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза
в крови кроликов в процессе развития острой фазы пассалуроза**

Молекулярные и клеточные показатели крови кроликов	Контр. группа n=5	Группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n=35						
		3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	3,87 ± 0,03	4,07 ± 0,08	4,41 ± 0,02 *, **	4,87 ± 0,11 *, **	4,97 ± 0,07 *, **	5,07 ± 0,12 *, **	5,27 ± 0,03 *, **	5,86 ± 0,10 *, **
Уровень Bcl-2 (нг/мл)	10,01 ± 0,04	9,84 ± 0,02	9,31 ± 0,03 *	8,90 ± 0,06 *, **	8,47 ± 0,02 *, **	7,91 ± 0,05 *, **	7,34 ± 0,01 *, **	6,88 ± 0,06 *, **
Количество лимфоцитов M (*10 ⁹ /л) ±m, %	3,73 ± 0,04	4,83 ± 0,03 *	5,77 ± 0,05 *, **	6,61 ± 0,06 *, **	7,42 ± 0,2 *, **	8,66 ± 0,04 *, **	9,03 ± 0,02 *, **	9,88 ± 0,07 *, **
	49,1%	50,0%	50,4%	50,9%	51,2%	51,7%	52,5%	53,0%
Кол-во лимфоцитов с признаками апоптоза (*10 ⁹ /л) ±m, %	0,31 ± 0,01	0,40 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,58 ± 0,03 *, **	0,68 ± 0,02 *, **	0,81 ± 0,04 *, **	1,13 ± 0,03 *, **	1,31 ± 0,04 *, **
	8,3 %	8,3%	8,3 %	8,8%	9,2 %	9,4%	12,5 %	13,3%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 16.

**Изменение лейкоцитарной формулы мышей
в острой фазе сифациоза**

Компоненты белой крови M ±m (*10 ⁹ /л), %	Контр. группа мышей n= 10	Группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (сут) развития инвазии, n= 70						
		1 сут n= 10	2 сут n= 10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7сут n=10
Общее число лейкоцитов	9,51± 0,34	10,58 ± 0,44 *	12,91 ± 0,36 *, **	14,23 ± 0,3 *, **	17,44 ± 0,28 *, **	19,59 ± 0,46 *, **	20,63 ± 0,30 *, **	20,75 ± 0,35 *, **
Базофилы	0,14± 0,01	0,16 ± 0,02	0,20 ± 0,02 *	0,22 ± 0,03 *, **	0,25 ± 0,01 *, **	0,29 ± 0,02 *, **	0,33 ± 0,01 *, **	0,33 ± 0,04 *, **
	1,5 %	1,5%	1,5%	1,5%	1,4%	1,5%	1,6%	1,6%
Эозинофилы	0,23± 0,03	0,25 ± 0,03	0,32 ± 0,02 *	0,38 ± 0,01 *, **	0,52 ± 0,03 *, **	0,58 ± 0,02 *, **	0,62 ± 0,03 *, **	0,64 ± 0,02 *, **
	2,4%	2,4%	2,5%	2,7%	2,9%	3,0%	3,0%	3,1%

Моноциты	0,25± 0,02	0,26 ± 0,01	0,34 ± 0,02 *	0,37 ± 0,01 *, **	0,45 ± 0,03 *, **	0,51 ± 0,04 *, **	0,54 ± 0,02 *, **	0,91 ± 0,01 *, **
	2,6%	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Гетерофилы (нейтрофилы) палочко- ядерные	0,24± 0,01	0,23 ± 0,02	0,29 ± 0,01 *, **	0,32 ± 0,02 *, **	0,38 ± 0,01 *, **	0,51 ± 0,03 *, **	0,51 ± 0,02 *, **	0,58 ± 0,03 *, **
	2,0 %	2,1%	2,2%	2,3%	2,4%	2,6%	2,5%	3,5%
Гетерофилы (нейтрофилы) сегменто- ядерные	2,85± 0,06	3,16 ± 0,03	3,81 ± 0,02 *, **	4,16 ± 0,04 *, **	4,99 ± 0,06 *, **	5,50 ± 0,05 *, **	5,78 ± 0,03 *, **	5,60 ± 0,04 *, **
	30,0%	29,9%	29,5%	29,2%	28,6%	28,1%	28,0%	26,9%
Общее число гетерофилов (нейтрофилов) M (*10 ⁹ /л) ±m	3,09± 0,06	3,39 ± 0,03	4,10 ± 0,06 *, **	4,48 ± 0,02 *, **	5,37 ± 0,06 *, **	6,01 ± 0,05 *, **	6,29 ± 0,01 *, **	6,18 ± 0,05 *, **
	32,5%	32,0%	31,7%	31,5%	30,8%	30,7%	30,5%	30,4%
Лимфоциты	5,80± 0,32	6,52 ± 0,12 *	7,95 ± 0,22 *, **	8,78 ± 0,31 *, **	10,85 ± 0,12 *, **	12,20 ± 0,25 *, **	12,85 ± 0,41 *, **	12,69 ± 0,43 *, **
	61,0 %	64,1%	61,7%	61,7%	62,3%	59,2%	62,3%	62,3%
Т-лимфоциты	4,06± 0,12	4,13 ± 0,14	4,15 ± 0,22 *	4,27 ± 0,11 *, **	4,46 ± 0,16 *, **	4,68 ± 0,14 *, **	4,70 ± 0,18 *, **	4,82 ± 0,09 *, **
	42,7%	39,0%	32,1%	30,0%	25,6%	23,9%	22,8%	23,3%
В-лимфоциты	1,36± 0,09	1,88 ± 0,1 *	1,95 ± 0,1 *	2,46 ± 0,10 *, **	2,73 ± 0,08 *, **	3,54 ± 0,04 *, **	3,94 ± 0,07 *, **	3,86 ± 0,13 *, **
	14,3%	17,9%	15,1%	17,3%	15,7%	18,1%	19,1%	18,6%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 17.

**Изменение лейкоцитарной формулы мышей
в острой фазе трихоцефалеза**

Компоненты белой крови M ±m (*10 ⁹ /л), %	Контр. группа мышей n= 10	Группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки развития инвазии, n= 70						
		3 сут n= 10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n= 10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Общее число лейкоцитов	9,51± 0,34	10,56 ±0,23 *	10,75± 0,33 *	12,84 ±0,31 *, **	15,54 ± 0,12 *, **	17,68 ±0,28 *, **	18,86 ± 0,23 *, **	19,90 ± 0,43 *, **
Базофилы	0,14± 0,01	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,21 ± 0,02 *, **	0,25 ± 0,01 *, **	0,28 ± 0,02 *, **	0,28 ± 0,01 *, **	0,35 ± 0,02 *, **
	1,5 %	1,5%	1,5%	1,6%	1,6%	1,6%	1,5%	1,7%
Эозинофилы	0,23± 0,03	0,34 ± 0,02 *	0,49 ± 0,02 *, **	0,52 ± 0,03 *, **	0,58 ± 0,08 *, **	0,63 ± 0,04 *, **	0,67 ± 0,09 *, **	0,78 ± 0,06 *, **
	2,4%	3,2%	4,6%	4,0%	3,7%	3,6%	3,6%	3,9%

Моноциты	0,25± 0,02	0,32 ± 0,03 *	0,39 ± 0,02 *, **	0,40 ± 0,04 *, **	0,43 ± 0,03 *, **	0,45 ± 0,08 *, **	0,46 ± 0,02 *, **	0,47 ± 0,03 *, **
	2,6%	3,0%	3,6%	3,1%	2,8%	2,6%	2,4%	2,4%
Гетерофилы (нейтрофилы) палочко- ядерные	0,24± 0,01	0,26 ± 0,01	0,28 ± 0,01 *, **	0,33 ± 0,02 *, **	0,40 ± 0,03 *, **	0,47 ± 0,01 *, **	0,50 ± 0,02 *, **	0,51 ± 0,05 *, **
	2,5 %	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,7%	2,6%	2,6%
Гетерофилы (нейтрофилы) сегменто- ядерные	2,85± 0,06	3,18 ± 0,03	3,19 ± 0,06 *	3,17 ± 0,02 *	3,28 ± 0,04 *	3,43 ± 0,03 *, **	3,53 ± 0,05 *, **	3,58 ± 0,03 *, **
	30,0%	30,1%	29,6%	24,7%	21,1%	19,4%	18,7%	18,0%
Общее число гетерофилов (нейтрофилов)	3,09± 0,06	3,44 ± 0,04	3,46 ± 0,05 *	3,51 ± 0,03 *, **	3,68 ± 0,04 *, **	3,90 ± 0,02 *, **	4,01 ± 0,03 *, **	4,10 ± 0,02 *, **
	32,5%	32,6%	32,2%	27,3%	23,7%	22,1%	21,3%	20,6%
Лимфоциты	5,80± 0,32	7,10 ± 0,23 *	7,89 ± 0,43 *, **	9,04 ± 0,21 *, **	10,45 ± 0,53 *, **	12,20 ± 0,34 *, **	13,12 ± 0,28 *, **	14,21 ± 0,19 *, **
	61,0 %	67,2%	73,4%	70,4%	67,2%	69,0%	69,6%	71,4%
Т-лимфоциты	4,06± 0,12	4,12 ± 0,06	4,09 ± 0,07	4,11 ± 0,09 *	4,13 ± 0,04 *	4,18 ± 0,07 *, **	4,21 ± 0,08 *, **	4,22 ± 0,06 *, **
	42,7%	39,0%	38,0%	32,0%	26,6%	23,6%	22,3%	21,2%
В-лимфоциты	1,36± 0,09	2,08 ± 0,07 *	3,10 ± 0,06 *, **	3,35 ± 0,3 *, **	4,32 ± 0,04 *, **	4,40 ± 0,05 *, **	4,80 ± 0,05 *, **	5,13 ± 0,08 *, **
	14,3%	19,7%	28,8%	26,1%	27,8%	24,9%	25,5%	25,8%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 18.

**Изменение лейкоцитарной формулы кроликов
в острой фазе пассалуроза**

Компоненты белой крови М (*10 ⁹ /л) ±m, %	Контр. группа кроликов n= 5	Группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки развития инвазии, n= 35						
		3 сут n= 5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n= 5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Общее число лейкоцитов	7,61±0,21	9,65 ±0,13 *	11,45 ±0,20 *, **	12,98 ±0,18 *, **	14,50 ±0,15 *, **	16,76 ±0,22 *, **	17,20 ±0,19 *, **	18,64 ±0,23 *, **
Базофилы	0,16± 0,02	0,20 ± 0,03	0,24 ± 0,02 *	0,29 ± 0,01 *, **	0,32 ± 0,01 *, **	0,39 ± 0,02 *, **	0,40 ± 0,03 *, **	0,43 ± 0,04 *, **
	2,1%	2,1%	2,1%	2,2%	2,2%	2,3%	2,3%	2,3%
Эозинофилы	0,13± 0,01	0,18 ± 0,02	0,27 ± 0,01 *, **	0,32 ± 0,01 *, **	0,39 ± 0,02 *, **	0,43 ± 0,03 *, **	0,46 ± 0,03 *, **	0,48 ± 0,02 *, **
	1,7%	1,9%	2,4%	2,5%	2,7%	2,6%	2,7%	2,6%

Моноциты	0,14± 0,03	0,16 ± 0,0	0,19 ± 0,02 *	0,21 ± 0,01 *, **	0,24 ± 0,03 *, **	0,27 ± 0,03 *, **	0,29 ± 0,04 *, **	0,30 ± 0,01 *, **
	1,8%	1,7%	1,7%	1,6%	1,7%	1,6%	1,7%	1,6%
Гетерофилы (нейтрофилы) палочко- ядерные	0,25± 0,03	0,32 ± 0,04 *	0,38 ± 0,02 *, **	0,44 ± 0,05 *, **	0,51 ± 0,03 *, **	0,59 ± 0,04 *, **	0,60 ± 0,07 *, **	0,62 ± 0,06 *, **
	3,3%	3,3%	3,3%	3,4%	3,5%	3,5%	3,4%	3,3%
Гетерофилы (нейтрофилы) сегменто- ядерные	3,20± 0,07	3,96 ± 0,05 *	4,60 ± 0,03 *, **	5,11 ± 0,04 *, **	5,62 ± 0,03 *, **	6,42 ± 0,06 *, **	6,42 ± 0,05 *, **	6,93 ± 0,03 *, **
	42,0%	41,0%	40,1%	39,4%	38,7%	38,3%	37,4%	39,2%
Общее число гетерофилов (нейтрофилов)	3,45± 0,06	4,28 ± 0,04 *	4,98 ± 0,03 *, **	5,55 ± 0,05 *, **	6,13 ± 0,02 *, **	7,01 ± 0,04 *, **	7,02 ± 0,03 *, **	7,55 ± 0,02 *, **
	45,3%	44,3%	43,4%	42,8%	42,2%	41,8%	40,8%	40,5%
Лимфоциты	3,73± 0,04	4,83 ± 0,03 *	5,77 ± 0,05 *, **	6,61 ± 0,06 *, **	7,42 ± 0,2 *, **	8,66 ± 0,04 *, **	9,03 ± 0,02 *, **	9,88 ± 0,07 *, **
	49,1%	50,0%	50,4%	50,9%	51,2%	51,7%	52,5%	53,0%
Т-лимфоциты	2,61± 0,05	3,38 ± 0,09 *	3,50 ± 0,14 *	3,70 ± 0,11 *, **	3,44 ± 0,13 *	3,77 ± 0,09 *, **	3,89 ± 0,14 *, **	3,60 ± 0,12 *, **
	34,3%	35,0%	30,6%	28,5%	23,7%	22,5%	22,6%	19,3%
В-лимфоциты	0,75± 0,07	0,96 ± 0,04	1,36 ± 0,05 *	1,90 ± 0,04 *, **	2,45 ± 0,06 *, **	2,74 ± 0,09 *, **	2,87 ± 0,07 *, **	3,28 ± 0,06 *, **
	9,9%	10,0%	11,9%	14,6%	16,9%	16,3%	16,7%	17,6%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 19.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза**

Контрольная группа животных n=10	Группа зараженных животных, n=70						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
409,51± 2,33	1011,65± 5,37 *	997,48 ±5,16 *, **	653,28 ± 5,38 *, **	590,47 ± 6,43 *, **	519,64 ± 4,83 *, **	488,26 ± 5,94 *, **	462,48 ± 6,30 *, **
ОхуStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
16,50± 0,21	15,13± 0,27 *	14,78± 0,1 *, **	17,25 ± 0,34 *, **	16,78 ± 0,65 **	16,57 ± 0,42 **	16,46 ± 0,53 **	16,38 ± 0,67 **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 20.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза**

Контрольная группа животных	Группа зараженных животных						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
409,51± 2,34	823,31 ± 5,43 *	756,38 ± 4,42 *, **	682,60 ± 5,31 *, **	623,39 ± 3,70 *, **	546,53 ± 3,82 *, **	485,45 ± 4,41 *, **	443,47 ± 5,53 *, **
ОхуStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
16,50± 0,22	12,15 ± 0,13 *	12,46 ± 0,21 *, **	13,17 ± 0,18 *, **	14,84 ± 0,33 *, **	15,16 ± 0,40 *, **	15,66 ± 0,54 *, **	16,13 ± 0,35 **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 21.

**Изменение показателей оксидативного стресса (ОС)
в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза**

Контрольная группа животных	Группа зараженных животных						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
609,57± 2,38	1419,57 ± 2,98 *	1311,74± 3,77 *, **	1202,40± 4,53 **	1053,43± 4,49 **	931,95±6 55 *, **	889,50±7 06 *, **	766,34 ±5,28 *, **
ОхуStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
86,50± 0,23	96,55 ± 0,90 *	106,81± 0,75 *, **	128,34± 0,34 *, **	137,27± 0,64 *, **	145,65± 0,25 *, **	155,24± 0,86 *, **	164,20± 0,63 *, **

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 22.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в процессе хронического течения сифациоза**

Контрольная группа мышей	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						

n=10	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,87± 0,43	14,99± 0,48*,**	17,98± 0,39*,**	13,78± 0,31*,**	11,95± 0,43*,**	9,65± 0,25*,**	7,47± 0,28*,**	7,08± 0,49**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
20,76± 0,28	67,51± 0,86*,**	49,54± 1,87*,**	40,41± 2,13*,**	38,57± 2,42*,**	30,01± 1,93*,**	27,56± 1,53*,**	27,24± 1,38*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,50± 0,16	10,89± 0,41*,**	12,29± 0,77*,**	12,89± 0,44*,**	13,27± 0,53*,**	13,64± 0,48*,**	13,77± 0,61*,**	13,60± 0,52*,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
12,84 ± 0,21	20,90± 0,56*,**	16,80± 0,21*,**	13,89± 0,35*,**	12,78± 0,42**	12,64± 0,29**	12,42± 0,37**	12,28± 0,24*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
18,43 ± 0,19	40,62 ± 0,40*,**	38,54± 0,31*,**	36,78± 0,28*,**	28,44 ± 0,45*,**	26,61± 0,37*,**	20,46 ± 0,56*,**	20,63 ± 0,66*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
2,50± 0,26	4,22± 0,44*,**	4,13± 0,38*	3,87± 0,29*,**	3,26± 0,42*,**	3,07± 0,31*,**	2,79± 0,46*,**	2,67± 0,33*,**
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
1,25±0,23	1,38± 0,13*,**	1,46± 0,11*	1,07± 0,20**	0,90± 0,17**	0,71± 0,12*,**	0,54± 0,08*,**	0,52± 0,06*,**
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
1,50±0,28	2,13± 0,10*,**	1,86± 0,11*,**	1,58± 0,14**	1,89± 0,13*,**	1,61± 0,10**	1,85± 0,14*,**	1,79± 0,12*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 23.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза**

Контрольная группа мышей, n=10	Группа зараженных мышей, n=60						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,87± 0,43	16,38± 0,14*	14,30 ± 0,23*,**	13,47± 0,40*,**	12,56± 0,32*,**	11,31± 0,18*,**	10,31± 0,22*,**	8,39± 0,41*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
20,76± 0,28	63,32± 0,23*	55,31± 1,53*,**	49,02± 1,03*,**	42,76± 1,30*,**	38,43± 1,49*,**	34,01± 2,01*,**	30,51± 2,15*,**

IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,50± 0,16	16,36± 0,24*	15,41± 0,17*,**	15,06± 0,21*,**	14,36± 0,37*,**	12,88± 0,23*,**	11,84± 0,19*,**	10,16± 0,25*,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
12,84 ± 0,21	28,45± 0,27*	24,53± 0,40*,**	22,05± 0,31*,**	19,67± 0,29*,**	17,45± 0,17*,**	15,98± 0,42*,**	13,45± 0,33*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
18,43 ± 0,19	44,62± 0,30*	42,82± 0,24*,**	39,56± 0,27*,**	35,36± 0,31*,**	32,18± 0,19*,**	29,37± 0,22*,**	24,60± 0,34*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
2,50± 0,26	4,29± 0,32*	3,89± 0,31*,**	3,25± 0,27*,**	3,09± 0,19*,**	2,79± 0,14**	2,56± 0,22**	2,49± 0,25**
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
1,25±0,23	1,00± 0,07*	0,93± 0,11*	0,89± 0,04*	0,87± 0,02*	0,88± 0,09*	0,87± 0,06*	0,83± 0,04*
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
1,50±0,28	1,88± 0,05*	2,10± 0,04*,**	1,66± 0,07**	1,65± 0,03**	1,63± 0,04**	1,59± 0,05**	1,68± 0,07*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 24.

**Динамика содержания цитокинов в крови кроликов
в процессе развития хронической фазы пассалурыза**

Контрольная группа кроликов, n=5	Группа зараженных кроликов, n=35						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
2,39 ± 0,20	2,78± 0,25*	2,60± 0,21*,**	2,52± 0,30*,**	2,40± 0,22*,**	2,25± 0,19*,**	2,17± 0,11*,**	2,02± 0,14*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
6,83 ± 0,85	11,50± 2,42*	10,67± 2,26*,**	9,48± 3,01*,**	8,26± 2,82*,**	7,54± 2,17*,**	6,36± 2,15*,**	5,27± 0,20*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
1,83 ± 0,82	2,46 ± 0,42*	2,63 ± 0,12*	3,17 ± 0,30*,**	3,60 ± 0,22*,**	4,51 ± 0,11*,**	5,06 ± 0,33*,**	5,17± 0,26*,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
3,80 ± 0,62	7,96± 0,34*	7,60 ± 0,22*,**	6,84 ± 0,35*,**	6,40 ± 0,28*,**	5,95 ± 0,31*,**	5,50 ± 0,18*,**	5,16± 0,14*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							

7,81 ±0,69	7,76± 1,05	7,67± 1,17*	7,40± 1,11*,**	7,27± 1,23*,**	7,10± 1,12*,**	6,93± 0,96*,**	6,70± 1,16*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
5,92 ±0,62	1,31 ± 0,10*,**	1,25 ± 0,12*,**	1,11 ± 0,07*,**	1,03 ± 0,04*,**	0,81 ± 0,02*,**	0,58 ± 0,05*,**	0,51 ± 0,03*,**
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
1,31 ±0,16	1,13± 0,17*	0,99± 0,20*	0,79± 0,11*,**	0,67± 0,16*,**	0,50± 0,07*,**	0,43± 0,04*,**	0,39± 0,01*,**
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
1,94 ±0,18	2,01± 0,19	1,89± 0,27	1,77± 0,23*,**	1,61± 0,17*,**	1,49± 0,16*,**	1,31± 0,18*,**	1,16± 0,14*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 25.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в процессе хронического течения сифациоза**

Класс Ig	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=70						
		2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Ig M (мг/мл)	1,54± 0,11	1,62± 0,12	2,10± 0,21*,**	1,49± 0,23**	1,38± 0,17*,**	1,18± 0,2*,**	1,10± 0,15*,**	1,22± 0,26*,**
Ig G (мг/мл)	5,60± 0,22	28,83± 0,16*	29,84± 0,26*,**	31,20± 0,18*,**	32,10± 0,30*,**	32,45± 0,25*,**	33,17± 0,27*,**	33,87± 0,22*,**
Ig E (нг/мл)	3,13± 0,18	35,21± 0,15*,**	37,27± 0,21*,**	38,15± 0,19*,**	38,24± 0,27*,**	39,75± 0,26*,**	40,10± 0,18*,**	40,56± 0,17*,**
Ig A (мг/мл)	0,41± 0,14	2,61± 0,12*	2,40± 0,15*	2,12± 0,13*,**	2,05± 0,20*,**	1,94± 0,11*,**	1,83± 0,16*,**	1,70± 0,12*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 26.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза**

Класс Ig	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=70						
		4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Ig M (мг/мл)	2,58± 0,12	2,53± 0,41	2,48± 0,33	2,41± 0,22*,**	2,18± 0,17*,**	2,08± 0,20*,**	1,88 ± 0,32*,**	1,53± 0,24*,**

Ig G (мг/мл)	7,60± 0,20	29,87± 0,17*	30,14± 0,32*,**	30,40± 0,28*,**	30,80± 0,33*,**	32,15± 0,41*,**	32,65± 0,21*,**	32,87± 0,27*,**
Ig E (нг/мл)	4,63± 0,23	38,40± 0,12*	38,60± 0,10*	39,23± 0,22*,**	39,65± 0,26*,**	39,99± 0,19*,**	40,10± 0,21*,**	40,40± 0,14*,**
Ig A (мг/мл)	0,40± 0,19	3,22± 0,14*	3,02± 0,15*	2,94± 0,13*	2,26± 0,20*,**	1,85± 0,17*,**	1,24± 0,16*,**	1,02± 0,14*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 27.

**Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов
в процессе развития хронической фазы пассалуроза**

Класс Ig	Контр. группа кроликов n=5	Группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=35						
		4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
Ig M (мг/мл)	2,58± 0,12	2,73± 0,41	2,98± 0,22*,**	3,41± 0,27*,**	2,88± 0,17*,**	2,38± 0,21*,**	2,18± 0,30*,**	2,13± 0,21*,**
Ig G (мг/мл)	7,60± 0,23	26,87± 0,37*	27,41± 0,22*,**	27,90± 0,16*,**	28,15± 0,21*,**	28,49± 0,46*,**	28,67± 0,31*,**	29,07± 0,34*,**
Ig E (нг/мл)	4,18± 0,22	45,06± 0,22*	45,11± 0,14*	45,23± 0,15*	45,77± 0,24*,**	46,11± 0,31*,**	46,34± 0,26*,**	46,48± 0,20*,**
Ig A (мг/мл)	0,61± 0,11	4,11± 0,21*	4,54± 0,16*	3,11± 0,18*,**	2,90± 0,13*,**	2,31± 0,12*,**	2,17± 0,20*,**	1,51± 0,10*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 28.

**Динамика активности ферментов крови мышей
в процессе хронического течения сифациоза**

Контрольная группа мышей, n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
АЛТ, Ед/л, (M ± m, P)							
28,58 ± 0,26	32,35 ± 0,24*,**	32,83 ± 0,31*,**	33,12 ± 0,44*,**	33,23 ± 0,38*,**	33,20 ± 0,34*,**	33,24 ± 0,33*,**	33,23 ± 0,27*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
37,39 ± 0,14	41,84 ± 0,38*,**	42,11 ± 0,40*,**	42,25 ± 0,36*,**	42,66 ± 0,42*,**	43,14 ± 0,33*,**	43,28 ± 0,25*,**	43,24 ± 0,37*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							

31,34 ± 0,24	36,24 ± 0,26*,**	36,20 ± 0,18*,**	36,04 ± 0,14*,**	35,74 ± 0,21*,**	35,53 ± 0,19*,**	35,34 ± 0,23*,**	35,10 ± 0,31*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (М ± m, P)							
11,04 ± 0,23	14,17 ± 0,22*,**	14,05 ± 0,31*,**	13,80 ± 0,34*,**	13,56 ± 0,26*,**	13,27 ± 0,33*,**	13,00 ± 0,29*,**	13,07 ± 0,25*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 29.

**Динамика активности ферментов крови мышей
в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза**

Контрольная группа мышей, n=10	Группа зараженных мышей, n=70						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АлАТ, Ед/л, (М ± m, P)							
28,58 ± 0,26	45,34 ± 0,46*,**	44,74 ± 0,51*,**	44,36 ± 0,42*,**	44,08 ± 0,49*,**	43,54 ± 0,50*,**	42,79 ± 0,35*,**	40,44 ± 0,38*,**
АсАТ, Ед/л, (М ± m, P)							
37,39 ± 0,14	54,60 ± 0,20*,**	53,80 ± 0,14*,**	53,65 ± 0,19*,**	53,21 ± 0,23*,**	53,04 ± 0,17*,**	52,71 ± 0,22*,**	52,21 ± 0,24*,**
ЩФ, Ед/л, (М ± m, P)							
31,34 ± 0,24	45,31 ± 0,30*,**	45,08 ± 0,23*,**	44,44 ± 0,33*,**	43,26 ± 0,27*,**	42,58 ± 0,19*,**	41,62 ± 0,31*,**	40,36 ± 0,25*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (М ± m, P)							
11,04 ± 0,23	21,22 ± 0,31*,**	21,05 ± 0,40*,**	20,48 ± 0,34*,**	19,38 ± 0,28*,**	18,30 ± 0,35*,**	17,67 ± 0,22*,**	16,34 ± 0,16*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 30.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов
в процессе развития хронической фазы пассалуроза**

Контрольная группа кроликов, n=5	Группа зараженных кроликов, n=35						
	Сроки (нед) развития инвазии						
	4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
АлАТ, Ед/л, (М ± m, P)							
35,31 ± 0,10	41,23 ± 0,68*,**	40,66 ± 0,54*,**	40,15 ± 0,37*,**	39,74 ± 0,29*,**	39,03 ± 0,38*,**	38,70 ± 0,41*,**	38,26 ± 0,74*,**
АсАТ, Ед/л, (М ± m, P)							

37,13 ± 0,19	42,91 ± 0,36*,**	42,34 ± 0,40*,**	41,73 ± 0,24*,**	41,20 ± 0,29*,**	40,36 ± 0,32*,**	39,55 ± 0,46*,**	38,67 ± 0,37*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
27,35 ± 0,19	34,64 ± 0,28*,**	34,02 ± 0,36*,**	33,58 ± 0,45*,**	34,20 ± 0,39*,**	33,66 ± 0,41*,**	32,28 ± 0,37*,**	31,44 ± 0,40*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
17,30 ± 0,74	24,33 ± 0,51*,**	23,60 ± 0,48*,**	22,88 ± 0,53*,**	21,63 ± 0,38*,**	20,86 ± 0,36*,**	20,03 ± 0,44*,**	19,67 ± 0,47*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 31.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе хронического течения сифациоза

Молекулярные и клеточные показатели крови мышей	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=70						
		2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	2,58 ± 0,12	5,61 ± 0,11*,**	8,40 ± 0,03*,**	8,63 ± 0,39*,**	8,88 ± 0,40*,**	9,28 ± 0,29*,**	9,45 ± 0,44*,**	9,63 ± 0,37*,**
Уровень Vcl-2 (нг/мл)	7,60 ± 0,23	4,99 ± 0,13*,**	3,48 ± 0,06*,**	3,17 ± 0,27*,**	2,70 ± 0,30*,**	2,61 ± 0,22*,**	2,53 ± 0,31*,**	2,37 ± 0,29*,**
Количество лимфоцитов M(*10 ⁹ /л) ± m, %	5,80 ± 0,32	6,15 ± 0,53*,**	6,14 ± 0,52*,**	5,11 ± 0,27*,**	4,80 ± 0,34*,**	3,66 ± 0,43*,**	1,52 ± 0,30*,**	0,73 ± 0,35*,**
	61,0 %	48,0%	41,3%	37,6%	37,5%	32,8%	17,9%	11,8%
Кол-во лимфоцитов с признаками апоптоза (*10 ⁹ /л) ± m, %	1,88 ± 0,24	2,46 ± 0,05*,**	2,57 ± 0,07*,**	2,71 ± 0,28*,**	2,88 ± 0,45*,**	2,26 ± 0,18*,**	1,13 ± 0,16*,**	0,58 ± 0,07*,**
	32,4%	40,0%	41,8%	53,0%	60,0%	61,7%	74,3%	79,4%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 32.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в процессе развития хронической фазы трихоцефалеза

Молекулярные и клеточные показатели крови мышей	Контр. группа мышей n=10	Группа мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=70						
		4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	2,41 ± 0,02	6,45 ± 0,07*,**	6,95 ± 0,06*,**	7,39 ± 0,03*,**	8,40 ± 0,03*,**	9,61 ± 0,04*,**	9,85 ± 0,05*,**	10,15 ± 0,04*,**

Уровень Vcl-2 (нг/мл)	8,63 ± 0,03	5,22 ± 0,05*,**	4,45 ± 0,07*,**	3,49 ± 0,02*,**	3,01 ± 0,05*,**	2,46 ± 0,06*,**	2,35 ± 0,04*,**	2,18 ± 0,07*,**
Количество лимфоцитов М (*10 ⁹ /л) ± m, %	6,50 ± 0,38	4,10 ± 0,33*,**	4,30 ± 0,43*,**	4,15 ± 0,23*,**	2,71 ± 0,18*,**	2,25 ± 0,15*,**	2,18 ± 0,52*,**	1,44 ± 0,43*,**
	68,0%	40,5%	40,1%	35,6%	27,7%	27,9%	40,7%	49,8%
Кол-во лимфоцитов с признаками апоптоза (*10 ⁹ /л) ± m, %	1,05 ± 0,04	1,42 ± 0,06*,**	1,64 ± 0,06*,**	1,62 ± 0,06*,**	1,48 ± 0,04*,**	1,60 ± 0,07*,**	1,68 ± 0,06*,**	1,15 ± 0,09*,**
	16,1%	34,6%	38,1%	39,0%	54,6%	71,1%	77,0%	79,8%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 33.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в процессе развития хронической фазы пассалуроза

Молекулярные и клеточные показатели крови кроликов	Контр. группа n=5	Группа кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (нед) развития инвазии, n=35						
		4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
Уровень Caspase-3 (мкг/мл)	3,87 ± 0,09	5,44 ± 0,13*,**	6,14 ± 0,15*,**	6,83 ± 0,24*,**	7,69 ± 0,14*,**	9,53 ± 0,23*,**	9,84 ± 0,17*,**	10,12 ± 0,15*,**
Уровень Vcl-2, (нг/мл)	10,01 ± 0,04	7,20 ± 0,11*,**	6,47 ± 0,13*,**	5,98 ± 0,09*,**	4,64 ± 0,08*,**	3,28 ± 0,07*,**	3,04 ± 0,11*,**	2,74 ± 0,15*,**
Количество лимфоцитов М (*10 ⁹ /л) ± m, %	3,73 ± 0,04	9,88 ± 0,07*,**	8,85 ± 0,11*,**	8,46 ± 0,09*,**	6,61 ± 0,17*,**	5,74 ± 0,13*,**	4,14 ± 0,10*,**	3,27 ± 0,07*,**
	49,1%	53,0%	54,1%	58,2%	57,1%	57,8%	55,0%	52,6%
Кол-во лимфоцитов с признаками апоптоза (*10 ⁹ /л) ± m, %	0,31 ± 0,01	0,94 ± 0,33*,**	1,04 ± 0,07*	1,18 ± 0,04*,**	1,38 ± 0,03*	1,60 ± 0,05*,**	1,74 ± 0,10*,**	1,99 ± 0,11*,**
	8,3 %	9,5%	11,8%	13,9%	20,9%	27,8%	42,0%	60,8%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 34.

Изменение лейкоцитарной формулы мышей при хроническом течении сифациоза

Компоненты белой крови	Контр. группа мышей М (*10 ⁹ /л) ± m, n= 10	Число лейкоцитов у мышей, зараженных сифациозом в разные сроки (нед) развития инвазии М (*10 ⁹ /л) ± m, n= 70						
		2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Общее число лейкоцитов	9,51 ± 0,34	12,54 ± 0,12*,**	14,86 ± 0,23*,**	13,56 ± 0,21*,**	12,84 ± 0,19*,**	11,34 ± 0,31*,**	8,54 ± 0,24*,**	6,23 ± 0,15*,**

Базофилы	0,14±0,01	0,15± 0,01**	0,10± 0,01*,**	0,09± 0,01*,**	0,08± 0,01*,**	0,06± 0,01*,**	0,08± 0,01*,**	0,14± 0,02**
	1,5 %	1,2%	0,7%	0,7%	0,6%	0,5%	0,9%	2,2%
Эозинофилы	0,23±0,03	2,80± 0,08*,**	5,67± 0,09*,**	5,58± 0,05*,**	5,37± 0,07*,**	5,21± 0,08*,**	4,78± 0,06*,**	3,68± 0,03*,**
	2,4%	22,3%	38,2%	41,2%	41,8%	45,9%	55,9%	59,0%
Моноциты	0,25±0,02	0,96± 0,03*,**	0,64± 0,02*,**	0,60± 0,02*,**	0,58± 0,02*,**	0,56± 0,01*,**	0,53± 0,01*,**	0,44± 0,02*,**
	2,6%	7,6%	4,3%	4,4%	4,5%	4,9%	6,2%	7,0%
Гетерофилы палочко- ядерные	0,24±0,01	0,34± 0,01*,**	0,28± 0,02**	0,30± 0,05*,**	0,25± 0,04**	0,31± 0,02*,**	0,40± 0,01*,**	0,26± 0,01**
	2,0 %	2,7%	1,9%	2,2%	1,9%	2,7%	4,7%	4,2%
Гетерофилы сегменто- ядерные	2,85±0,06	2,28± 0,04*,**	2,02± 0,05*,**	1,88± 0,05*,**	1,76± 0,03*,**	1,50± 0,04*,**	1,23± 0,05*,**	1,09± 0,03*,**
	30,0%	18,2%	13,6%	13,9%	13,7%	13,2%	14,4%	17,5%
Общее число гетерофилов	3,09±0,06	2,48± 0,04*,**	2,31± 0,03*,**	2,18± 0,03*,**	2,01± 0,04*,**	1,85± 0,02*,**	1,63± 0,02*,**	1,24± 0,01*,**
	32,5%	20,9%	15,5%	16,1%	15,6%	15,9%	19,1%	21,7%
Лимфоциты	5,80±0,32	6,15± 0,53*,**	6,14± 0,52*,**	5,11± 0,27*,**	4,80± 0,34*,**	3,66± 0,43*,**	1,52± 0,30*,**	0,73± 0,35*,**
	61,0 %	48,0%	41,3%	37,6%	37,5%	32,8%	17,9%	11,8%
Т-лимфоциты	4,06±0,12	3,71± 0,04*,**	3,24± 0,05*,**	2,63± 0,06*,**	2,19± 0,04*,**	1,54± 0,05*,**	0,38± 0,03*,**	0,24± 0,04*,**
	42,7%	29,6%	21,8%	19,4%	17,1%	13,6%	4,4%	3,8%
В-лимфоциты	1,36±0,09	2,44± 0,04*,**	2,90± 0,02*,**	2,61± 0,04*,**	2,61± 0,03*,**	2,12± 0,02*,**	1,14± 0,03*,**	0,49± 0,04*,**
	14,3%	18,4%	19,5%	20,4%	20,4%	19,2%	13,5%	8,0%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 35.

Изменение лейкоцитарной формулы мышей в хронической фазе трихоцефалеза

Компоненты белой крови	Контр. группа мышей М (*10 ⁹ /л) ±m, n= 10	Число лейкоцитов у мышей, зараженных трихоцефалезом в разные сроки (нед) развития инвазии М (*10 ⁹ /л) ±m, n= 70						
		4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Общее число лейкоцитов	9,51±0,38	10,15± 0,21 *,**	10,75± 0,33 *,**	11,65 ± 0,30 *,**	9,56 ± 0,19 **	7,43 ± 0,1 *,**1	5,36 ± 0,23 *,**	4,42 ± 0,19 *,**
Базофилы	0,05±0,01	0,10± 0,02*,**	0,11± 0,01*,**	0,08± 0,01*,**	0,09± 0,01*,**	0,12± 0,01*,**	0,06± 0,01**	0,05± 0,01**
	0,5 %	0,9%	1,0%	0,7%	0,9%	1,6%	1,1%	0,7%
Эозинофилы	0,21±0,08	2,75± 0,05*,**	2,89± 0,02*,**	5,12± 0,05*,**	4,63± 0,04*,**	3,49± 0,02*,**	1,67± 0,09*,**	1,56± 0,05*,**
	2,2 %	27,1%	26,8%	43,9%	48,4%	47,0%	31,2%	21,0%
Моноциты	0,41±0,02	0,75± 0,01*,**	0,89± 0,02*,**	0,59± 0,01*,**	0,54± 0,01*,**	0,43± 0,04**	0,34± 0,02*,**	0,27± 0,03*,**

	4,0 %	7,4%	8,3%	5,1%	5,6%	5,8%	6,3%	3,6%
Гетерофилы палочко-ядерные	0,22±0,01	0,30±0,02*,**	0,35±0,01*,**	0,23±0,02**	0,32±0,02*,**	0,11±0,08*,**	0,18±0,02**	0,15±0,01*,**
	2,0 %	2,9%	3,3%	1,9%	3,3%	1,5%	3,6%	3,4%
Гетерофилы сегменто-ядерные	2,23±0,07	2,15±0,04*,**	2,21±0,06**	1,48±0,02*,**	1,27±0,03*,**	1,03±0,05*,**	0,93±0,05*,**	0,95±0,01*,**
	23,0 %	21,2%	20,5%	12,8%	13,3%	13,8%	17,1%	21,5%
Общее число гетерофилов	2,40±0,06	2,45±0,04*,**	2,56±0,05*,**	1,71±0,08*,**	1,59±0,01*,**	1,14±0,01*,**	1,11±0,03*,**	1,10±0,02*,**
	25,0 %	24,1%	23,8%	14,7%	16,6%	15,3%	20,7%	24,9%
Лимфоциты	6,50±0,38	4,10±0,33*,**	4,30±0,43*,**	4,15±0,23*,**	2,71±0,18*,**	2,25±0,15*,**	2,18±0,52*,**	1,44±0,43*,**
	68,0 %	40,5%	40,1%	35,6%	27,7%	27,9%	40,7%	49,8%
Т-лимфоциты	5,06±0,12	3,18±0,33*,**	3,03±0,43*,**	2,14±0,23*,**	1,21±0,18*,**	1,05±0,15*,**	0,98±0,52*,**	0,44±0,43*,**
	52,9%	31,3%	28,2%	18,4%	12,7%	14,1%	18,2%	10,0%
В-лимфоциты	1,44±0,09	0,92±0,16*,**	1,27±0,14*,**	2,01±0,11*,**	1,50±0,18**	1,20±0,15*,**	1,20±0,14*,**	1,00±0,17*,**
	15,1%	9,2%	11,9%	17,2%	15,0%	13,4%	22,5%	39,8%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 36.

**Изменение лейкоцитарной формулы кроликов
в хронической фазе пассалуроза**

Компоненты белой крови	контр. группа кроликов М(*10 ⁹ /л) ±m, n= 5	Число лейкоцитов у кроликов, зараженных пассалурозом в разные сроки (нед) развития инвазии М (*10 ⁹ /л) ±m, n= 35						
		4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
Общее число лейкоцитов	7,61 ±0,21	18,64±0,23*,**	16,37±0,21*,**	14,56±0,13*,**	11,61±0,34*,**	9,94±0,28*,**	7,55±0,25*,**	6,24±0,43*,**
Базофилы	0,16 ± 0,02	0,43±0,04*,**	0,36±0,02*,**	0,29±0,04*,**	0,23±0,03*,**	0,19±0,02*,**	0,16±0,05*,**	0,13±0,04*,**
	2,1%	2,3%	2,2%	1,9%	1,9%	1,9%	2,1%	2,0%
Эозинофилы	0,13 ± 0,01	0,48±0,02*,**	0,40±0,03*,**	0,36±0,02*,**	0,34±0,04*,**	0,31±0,02*,**	0,29±0,05*,**	0,28±0,03*,**
	1,7%	2,6%	2,4%	2,4%	2,9%	3,1%	3,8%	4,5%
Моноциты	0,14 ± 0,03	0,30±0,01*,**	0,28±0,01*,**	0,20±0,03*,**	0,16±0,02*,**	0,12±0,03*,**	0,10±0,01*,**	0,08±0,01*,**
	1,8%	1,6%	1,7%	1,4%	1,4%	1,2%	1,3%	1,2%
Гетерофилы палочко-ядерные	0,25±0,03	0,62±0,06*,**	0,56±0,04*,**	0,52±0,03*,**	0,47±0,02*,**	0,41±0,05*,**	0,38±0,06*,**	0,32±0,06*,**
	3,3%	3,3%	3,4%	3,5%	4,0%	4,1%	5,0%	5,1%
Гетерофилы сегменто-ядерные	3,20±0,07	6,93±0,03*,**	5,92±0,03*,**	4,73±0,03*,**	3,80±0,03*,**	3,17±0,03*,**	2,48±0,03*,**	2,16±0,03*,**
	42,0%	37,2%	36,2%	32,6%	32,7%	31,9%	32,8%	34,6%
Общее	3,45±	7,55±	6,48±	5,25±	4,27±	3,58±	2,86±	2,48±

число гетерофилов	0,06	0,02*,**	0,05*,**	0,08*,**	0,04*,**	0,03*,**	0,02*,**	0,04*,**
	45,3%	40,5%	39,6%	36,1%	36,7%	36,0%	37,8%	39,7%
Лимфоциты	3,73±	9,88±	8,85±	8,46±	6,61±	5,74±	4,14±	3,27±
	0,04	0,07*,**	0,11*,**	0,09*,**	0,17*,**	0,13*,**	0,10*,**	0,07*,**
	49,1%	53,0%	54,1%	58,2%	57,1%	57,8%	55,0%	52,6%
Т-лимфоциты	2,61± 0,05	3,60±	2,45±	2,09±	1,60±	1,22±	0,96±	0,83±
		0,12*,**	0,10*,**	0,14*,**	0,11*,**	0,12*,**	0,08*,**	0,06*,**
	34,2%	19,3%	14,9%	14,4%	13,8%	12,3%	12,6%	13,3%
В-лимфоциты	1,12± 0,07	6,28±	6,40±	6,37±	5,01±	4,02±	3,18±	2,44±
		0,06*,**	0,05*,**	0,03*,**	0,02*,**	0,06*,**	0,07*,**	0,05*,**
	14,9%	33,7%	39,2%	43,8%	43,3%	45,5%	42,4%	39,3%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 37.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные животные)	409,51 ± 2,33	411,30 ± 2,21	407,54 ± 2,45	410,42 ± 2,20	408,21 ± 2,37	409,28 ± 2,43	410,56 ± 2,31
Зараженные животные	421,04 ± 2,32*	480,22 ± 3,12*,**	511,34 ± 3,32*,**	541,19 ± 2,18*,**	611,43 ± 3,06*,**	680,35 ± 3,72*,**	712,87 ± 4,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	534,36 ± 2,38*	597,35 ± 3,14*,**	639,40 ± 3,29*,**	710,37 ± 3,66*,**	765,86 ± 4,06*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	451,24 ± 3,28*	468,17 ± 2,77*,**	470,41 ± 3,14*,**	490,32 ± 3,55*,**	510,67 ± 4,21*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	460,18 ± 3,09*	488,45 ± 3,24*,**	501,17 ± 2,33*,**	531,48 ± 3,21*,**	583,32 ± 3,76*,**	610,37 ± 4,55*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	420,64 ± 3,09*	438,40 ± 3,24*,**	442,50 ± 2,33*,**	449,33 ± 3,21*,**	431,34 ± 3,76*,**	440,60 ± 4,51*,**
OxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	16,50 ± 0,21	16,45 ± 0,21	16,53 ± 0,21	16,51 ± 0,21	16,48 ± 0,21	16,52 ± 0,21	16,46 ± 0,21
Зараженные животные	16,62 ± 0,30	16,71 ± 0,25*	16,80 ± 0,35*,**	17,50 ± 0,31*,**	17,80 ± 0,28*,**	18,23 ± 0,39*,**	18,75 ± 0,59*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	17,64 ± 0,33*	19,52 ± 0,36*,**	20,84 ± 0,24*,**	22,28 ± 0,35*,**	24,70 ± 0,50*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	16,84 ± 0,24*	17,12 ± 0,46*,**	17,34 ± 0,27*,**	17,48 ± 0,31*,**	17,60 ± 0,39*,**

Незараженные, получавшие альбендазол	-	16,61± 0,23	16,84± 0,31*,**	17,10± 0,34*,**	17,66± 0,25*,**	18,01± 0,30*,**	18,50± 0,44*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	16,61± 0,23	16,74± 0,30*,**	16,88± 0,32*,**	16,66± 0,26*,**	16,51± 0,34*,**	16,60± 0,42*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 38.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышечной в острой фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	409,51 ± 2,34	410,56 ± 2,31	412,36 ± 2,30	411,29 ± 2,21	410,88 ± 2,40	408,51 ± 2,38	411,34 ± 2,41
Зараженные животные	621,84 ± 4,33*	822,91 ± 5,34*,**	1013,74 ± 4,88*,**	1053,68 ± 5,49*,**	1116,59 ± 6,24*,**	877,51 ± 5,09*,**	823,31 ± 5,43*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	916,54 ± 3,85*	976,60 ± 4,39*,**	994,55 ± 3,20*,**	820,80 ± 4,17*,**	633,26 ± 3,45*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	645,66 ± 3,64*	636,60 ± 4,65*,**	590,43 ± 3,37*,**	570,84 ± 4,56*,**	503,21 ± 3,39*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	470,77 ± 4,28*	456,50 ± 3,39*,**	476,65 ± 4,44*,**	494,34 ± 3,67*,**	480,54 ± 4,55*,**	475,16 ± 3,68*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	450,63 ± 4,23*	439,56 ± 3,44*,**	426,34 ± 4,09*,**	422,14 ± 3,55*,**	416,50 ± 4,37*,**	418,24 ± 3,56*,**
OxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	16,50 ± 0,22	16,70 ± 0,20	16,58 ± 0,24	16,64 ± 0,19	16,55 ± 0,23	16,51 ± 0,32	16,66 ± 0,25
Зараженные животные	17,93 ± 0,36*	19,63 ± 0,56*,**	20,29 ± 0,48*,**	18,18 ± 0,30*,**	15,11 ± 0,17**	12,65 ± 0,23*,**	12,15 ± 0,13*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	19,94 ± 0,40*	17,16 ± 0,31*,**	16,90 ± 0,27**	16,65 ± 0,21*,**	15,45 ± 0,43*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	17,56 ± 0,40*	16,90 ± 0,31*,**	16,52 ± 0,27**	16,34 ± 0,21*,**	16,40 ± 0,43*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	17,62 ± 0,32*	17,70 ± 0,41*,**	17,65 ± 0,21*,**	16,82 ± 0,24**	16,70 ± 0,33*,**	16,74 ± 0,47*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	16,62 ± 0,33*	16,58 ± 0,41*,**	16,97 ± 0,36*,**	16,50 ± 0,28**	16,30 ± 0,23*,**	16,44 ± 0,40*,**

гамавит ронколейкином	с						
--------------------------	---	--	--	--	--	--	--

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 39.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови кроликов в острой фазе пассивной инфекции при проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	609,57 ± 2,38	611,94 ± 3,72	612,47 ± 4,53	653,83 ± 4,49	631,65 ± 5,17	649,56 ± 6,09	632,26 ± 6,11
Зараженные животные	819,57± 2,98*	1011,74± 3,78*,**	1302,40± 4,52*,**	1553,43± 4,47*,**	1731,95± 6,57*,**	1689,50± 7,01*,**	1620,33± 6,15*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	1412,70± 5,59*	1759,49± 6,48*,**	1833,90± 6,97*,**	1984,57± 7,71*,**	1996,39± 5,88*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	-	1010,42± 4,52*	1120,31± 4,47*,**	1160,98± 6,57*,**	1035,56± 7,01*,**	1019,33± 6,21*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	970,73± 3,66*	1008,33± 4,32*,**	990,68± 4,49*,**	986,98± 5,52*,**	995,34± 6,13*,**	1019,35± 5,34*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	934,66± 3,44*	955,39± 4,27*,**	962,56± 4,55*,**	934,77± 5,42*,**	920,90± 6,26*,**	904,66± 6,32*,**
ОxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	86,50± 0,23	86,80± 0,37	88,75± 0,58	87,26± 0,48	85,13± 0,27	85,03± 0,15	87,22± 0,18
Зараженные животные	96,59± 0,93*	106,82± 0,77*	188,35± 0,38*,**	187,24± 0,68*,**	195,63± 0,25*,**	185,23± 0,85*,**	190,34± 0,31*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	198,30± 0,36*	197,94± 0,18*,**	205,13± 0,24*,**	205,27± 0,35*,**	213,43± 0,28*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	-	134,37± 0,30*	150,93± 0,13*,**	137,22± 0,28*,**	124,35± 0,35*,**	110,48± 0,24*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	96,77± 0,72*	113,30± 0,35*,**	124,29± 0,62*,**	140,56± 0,29*,**	149,77± 0,86*,**	153,39± 0,33*,**

Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	92,70± 0,64*	106,34± 0,53*,**	96,21± 0,69*,**	90,54± 0,51*,**	88,75± 0,46*,**	90,39± 0,37*,**
--	---	-----------------	---------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 40.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	6,51± 0,16	6,58± 0,14	6,50± 0,18	6,53± 0,16	6,54± 0,12	6,60± 0,17	6,57± 0,14
Зараженные животные	6,88± 0,27	8,14± 0,13*,**	9,18± 0,17*,**	9,98± 0,32*,**	10,18± 0,57*,**	10,95± 0,21*,**	11,34± 0,29*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	9,67± 0,14*	10,22± 0,30*,**	11,10± 0,27*,**	12,72± 0,26*,**	13,54± 0,22*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	7,90± 0,21*	8,28± 0,26*,**	8,55± 0,17*,**	9,30± 0,24*,**	9,45± 0,32*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	7,10± 0,16*	7,65± 0,15*,**	8,30± 0,28*,**	8,58± 0,34*,**	9,22± 0,24*,**	9,64± 0,19*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,04± 0,12*	7,22± 0,20*,**	7,58± 0,18*,**	8,02± 0,24*,**	8,26± 0,22*,**	8,40± 0,19*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	20,76± 0,28	20,22± 0,25	20,67± 0,24	20,52± 0,18	20,44± 0,20	20,63± 0,26	20,56± 0,21
Зараженные животные	20,16± 0,28	21,96± 0,34*,**	30,75± 0,36*,**	38,66± 0,29*,**	51,26± 0,74*,**	60,84± 0,69*,**	78,57± 0,86*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	31,25± 0,28*	40,44± 0,26*,**	52,35± 0,37*,**	61,48± 0,61*,**	80,60± 0,50*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	21,20± 0,19*	21,48± 0,16*,**	22,56± 0,30*,**	23,60± 0,41*,**	26,12± 0,30*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	21,28± 0,22*	22,60± 0,20*,**	24,48± 0,16*,**	26,60± 0,21*,**	28,36± 0,17*,**	30,50± 0,19*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	20,20± 0,20*	21,10± 0,14*,**	21,22± 0,16*	21,48± 0,22*,**	22,13± 0,24*,**	22,56± 0,18*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							

Контрольная группа (интактные)	5,50± 0,16	5,38± 0,14	5,55± 0,18	5,51± 0,16	5,47± 0,13	5,42± 0,15	5,53± 0,17
Зараженные животные	6,10± 0,16*	8,54± 0,26*	8,91± 0,27*,**	9,50± 0,19*,**	10,34± 0,23*,**	10,10± 0,45*,**	9,24± 0,19*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	8,80± 0,22*	9,48± 0,16*,**	10,54± 0,18*,**	10,80± 0,16*,**	10,64± 0,11*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	6,42± 0,20*	6,67± 0,19*,**	7,49± 0,16*,**	7,62± 0,17*,**	7,94± 0,14*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	5,88± 0,17	6,70± 0,16*,**	8,20± 0,2*,**	8,49± 0,31*,**	9,68± 0,15*,**	10,22± 0,18*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	5,70± 0,15	6,10± 0,19*,**	6,45± 0,21*,**	6,97± 0,30*,**	7,38± 0,17*,**	7,50± 0,23*,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	12,84± 0,21	12,76± 0,27	12,80± 0,24	12,62± 0,20	12,88± 0,28	12,68± 0,36	12,70± 0,31
Зараженные животные	14,64± 0,21*	15,86± 0,19*,**	17,54± 0,27*,**	18,94± 0,31*,**	20,73± 0,44*,**	22,66± 0,38*,**	24,91± 0,56*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	17,78± 0,21*	19,44± 0,30*,**	20,90± 0,34*,**	23,46± 0,32*,**	25,20± 0,29*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	15,60± 0,20*	16,43± 0,24*,**	16,92± 0,30*,**	17,10± 0,18*,**	17,58± 0,16*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	14,08± 0,20*	14,29± 0,16*	14,56± 0,27*,**	15,24± 0,30*,**	15,70± 0,41*,**	16,37± 0,32*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	13,22± 0,21*	13,44± 0,18*	13,60± 0,20*,**	13,89± 0,24*,**	14,10± 0,35*,**	14,36± 0,30*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	18,43± 0,19	18,66± 0,17	18,54± 0,14	18,48± 0,20	18,60± 0,16	18,53± 0,18	18,49± 0,21
Зараженные животные	18,96± 0,34	18,84± 0,51	19,91± 0,32*,**	19,94± 0,76*,**	28,73± 0,27*,**	37,94± 0,44*,**	48,64± 0,41*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	20,34± 0,30*	20,80± 0,36*,**	28,90± 0,47*,**	39,68± 0,24*,**	50,23± 0,38*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	19,24± 0,31*	19,65± 0,34*,**	20,22± 0,45*,**	24,08± 0,28*,**	24,36± 0,32*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	18,48± 0,42	19,68± 0,34*,**	20,15± 0,32*,**	24,20± 0,40*,**	25,16± 0,26*,**	26,80± 0,30*,**

Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	18,22± 0,32	18,60± 0,37	18,79± 0,30*,**	19,15± 0,43*,**	19,39± 0,29*,**	20,44± 0,33*,**	
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)								
Контрольная группа		2,50± 0,26	2,58± 0,21	2,61± 0,16	2,48± 0,24	2,54± 0,18	2,70± 0,25	
Зараженные животные		4,51± 0,21*	5,67± 0,17*,**	7,30± 0,27*,**	7,53± 0,35*,**	6,80± 0,30*,**	5,27± 0,48*,**	
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	7,69± 0,14*	8,34± 0,37*,**	7,50± 0,25*,**	6,82± 0,20*,**	6,44± 0,34*,**	
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	6,50± 0,16*	7,64± 0,27*,**	8,10± 0,24*,**	7,85± 0,20*,**	7,40± 0,31*,**	
Незараженные, получавшие альбендазол	-	3,43± 0,11*	4,28± 0,15*,**	5,10± 0,20*,**	5,38± 0,22*,**	6,12± 0,18*,**	6,36± 0,24*,**	
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,88± 0,13	3,11± 0,17*	3,59± 0,21*,**	3,80± 0,16*,**	3,99± 0,19*,**	3,66± 0,21*,**	
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)								
Контрольная группа		1,18± 0,23	1,22± 0,26	1,17± 0,14	1,19± 0,11	1,20± 0,13	1,22± 0,22	1,19± 0,24
Зараженные животные		1,13± 0,11	1,01± 0,14*,**	1,03± 0,12*,**	1,10± 0,09	0,98± 0,07*,**	1,08± 0,11	1,23± 0,09*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	1,10± 0,13*	1,08± 0,11*	1,05± 0,18*	1,17± 0,16**	1,27± 0,14*,**	
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,23± 0,20	1,24± 0,21	1,14± 0,14*,**	1,22± 0,17	1,19± 0,13	
Незараженные, получавшие альбендазол	-	1,20± 0,11	1,14± 0,10**	1,01± 0,13*,**	1,01± 0,09*,**	0,95± 0,07*,**	0,94± 0,11*,**	
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,23± 0,12	1,18± 0,14	1,17± 0,11	1,15± 0,15**	1,12± 0,07*,**	1,12± 0,13*,**	
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)								
Контрольная группа		1,62± 0,11	1,60± 0,08	1,61± 0,10	1,62± 0,11	1,60± 0,09	1,61± 0,12	1,61± 0,11
Зараженные животные		1,66± 0,13	1,90± 0,12	2,37± 0,15*,**	2,82± 0,18*,**	2,38± 0,16*,**	2,06± 0,14*,**	2,18± 0,12*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	2,39± 0,11*	2,84± 0,15*,**	2,46± 0,13*	2,04± 0,15*,**	2,00± 0,12*,**	

Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,85± 0,13*	1,90± 0,12*	1,94± 0,10*	1,70± 0,11*,**	1,76± 0,15*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	1,72± 0,12*	1,75± 0,15*	1,88± 0,14*,**	1,68± 0,10	1,74± 0,13*	1,73± 0,15*
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,65± 0,13	1,69± 0,11	1,72± 0,14*,**	1,74± 0,15*,**	1,77± 0,12*,**	1,69± 0,11

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 41.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,51± 0,16	6,58± 0,16	6,75± 0,18	6,62± 0,14	6,64± 0,13	6,46± 0,17	6,88± 0,16
Зараженные животные	8,58± 0,19*	10,17± 0,22*,**	12,93± 0,51*,**	13,67± 0,52*,**	15,39± 0,45*,**	16,26± 0,37*,**	18,31± 0,44*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	10,94± 0,43*	11,53± 0,47*,**	12,37± 0,21*,**	14,06± 0,49*,**	13,56± 0,34*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	9,66± 0,23*	9,87± 0,34*,**	10,35± 0,25*,**	10,63± 0,39*,**	11,43± 0,31*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	8,27± 0,16*	9,55± 0,33*,**	9,67± 0,27*,**	10,21± 0,24*,**	10,45± 0,39*,**	10,60± 0,32*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	7,66± 0,15*	7,54± 0,37*,**	6,97± 0,22*,**	7,23± 0,34*,**	7,46± 0,19*,**	7,60± 0,20*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	20,76± 0,28	20,48± 0,24	20,69± 0,28	20,62± 0,20	20,48± 0,27	20,75± 0,25	20,60± 0,31
Зараженные животные	20,46± 0,43*	28,87± 0,32*,**	40,36± 0,28*,**	48,52± 0,24*,**	51,26± 0,50*,**	58,57± 0,53*,**	63,32± 0,33*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	27,47± 0,26*	28,59± 0,27*,**	30,11± 0,33*,**	30,66± 0,39*,**	31,38± 0,31*,**

Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	23,31± 0,28*	24,47± 0,33*,**	25,10± 0,36*,**	26,62± 0,41*,**	27,18± 0,27*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	22,86± 0,32*	24,37± 0,24*,**	24,90± 0,22*,**	26,10± 0,34*,**	26,79± 0,29*,**	28,77± 0,35*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	21,55± 0,26*	21,30± 0,21*,**	21,90± 0,27*,**	22,13± 0,32*,**	22,42± 0,30*,**	23,62± 0,38*,**
П-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,50± 0,16	5,65± 0,18	5,80± 0,21	5,73± 0,19	5,62± 0,24	5,59± 0,17	5,66± 0,14
Зараженные животные	6,94± 0,22*	8,24± 0,18*,**	9,74± 0,34*,**	11,56± 0,28*,**	13,04± 0,31*,**	16,21± 0,17*,**	17,36± 0,27*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	9,54± 0,43*	10,43± 0,47*,**	11,37± 0,21*,**	13,26± 0,49*,**	13,97± 0,28*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	7,58± 0,34*	8,37± 0,40*,**	8,90± 0,26*,**	9,35± 0,41*,**	9,70± 0,24*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	7,22± 0,15*	7,90± 0,36*,**	8,46± 0,42*,**	8,70± 0,34*,**	8,37± 0,39*,**	8,61± 0,20*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	6,35± 0,19*	6,88± 0,32*,**	7,56± 0,45*,**	8,22± 0,38*,**	8,38± 0,31*,**	8,45± 0,26*,**
П-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	12,84± 0,21	12,64± 0,32	12,70± 0,29	12,81± 0,26	12,68± 0,19	12,80± 0,24	12,72± 0,30
Зараженные животные	10,32± 0,45*	12,87± 0,94*,**	15,67± 0,38*,**	17,44± 0,64*,**	18,56± 0,61*,**	19,42± 0,35*,**	20,45± 0,47*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	14,23± 0,39*	15,89± 0,54*,**	16,67± 0,44*,**	17,40± 0,37*,**	17,83± 0,43*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	11,20± 0,34*	11,67± 0,50*,**	12,50± 0,41*,**	14,48± 0,33*,**	14,80± 0,35*,**

Незараженные, получавшие левамизол	-	11,53± 0,28*	10,69± 0,30*,**	11,98± 0,52*,**	12,24± 0,47*,**	13,56± 0,36*,**	13,97± 0,33*,**	
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	12,31± 0,20*	12,55± 0,32*,**	12,96± 0,41*,**	13,16± 0,39*,**	13,24± 0,35*,**	13,70± 0,31*,**	
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)								
Контрольная группа		18,43± 0,19	18,40± 0,17	18,51± 0,21	18,48± 0,34	18,55± 0,26	18,46± 0,28	18,59± 0,37
Зараженные животные		15,90± 0,18	21,87± 0,35*,**	32,61± 0,41*,**	38,57± 0,30*,**	42,34± 0,48*,**	50,46± 0,67*,**	58,89± 0,43*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	24,69± 0,29*	25,50± 0,34*,**	26,35± 0,55*,**	27,49± 0,46*,**	28,80± 0,41*,**	
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	-	21,45± 0,27*	22,58± 0,30*,**	22,95± 0,51*,**	23,35± 0,43*,**	23,77± 0,47*,**	
Незараженные, получавшие левамизол	-	19,54± 0,30*	20,22± 0,25*,**	21,10± 0,24*,**	21,37± 0,35*,**	22,09± 0,41*,**	22,84± 0,33*,**	
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	19,04± 0,32*	18,67± 0,26*,**	19,10± 0,29*,**	18,82± 0,33*,**	18,69± 0,45*,**	18,54± 0,35*,**	
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)								
Контрольная группа		2,50± 0,26	2,88± 0,20	3,24± 0,24	2,64± 0,36	2,91± 0,28	2,49± 0,21	2,57± 0,33
Зараженные животные		6,50± 0,26*	7,15± 0,19*,**	7,89± 0,31*,**	8,51± 0,44*,**	8,96± 0,35*,**	9,30± 0,46*,**	9,59± 0,67*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	8,29± 0,21*	9,20± 0,40*,**	9,78± 0,25*,**	10,35± 0,41*,**	10,56± 0,37*,**	
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	-	7,44± 0,20*	7,61± 0,43*,**	7,88± 0,27*,**	8,24± 0,31*,**	8,51± 0,35*,**	
Незараженные, получавшие левамизол	-	4,04± 0,17*	5,27± 0,23*,**	6,23± 0,30*,**	6,58± 0,45*,**	7,15± 0,43*,**	7,48± 0,41*,**	
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит	-	3,56± 0,19*	4,28± 0,22*,**	4,53± 0,34*,**	4,78± 0,41*,**	4,15± 0,46*,**	3,41± 0,33*,**	

ронколейкином							
ПВК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,18± 0,23	1,16± 0,20	1,19± 0,17	1,20± 0,13	1,17± 0,15	1,18± 0,21	1,18± 0,16
Зараженные животные	1,25± 0,15*	1,23± 0,05*	1,33± 0,13*,**	1,20± 0,15	1,20± 0,11	1,01± 0,08*,**	1,05± 0,06**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	1,15± 0,19*	1,12± 0,17**	1,10± 0,09*,**	1,10± 0,12*,**	0,97± 0,09*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	-	1,27± 0,09*	1,18± 0,07**	1,16± 0,11**	1,14± 0,09**	1,18± 0,12**
Незараженные, получавшие левамизол	-	1,15± 0,07	1,21± 0,05**	1,14± 0,11*	1,17± 0,06	1,25± 0,08*,**	1,23± 0,09**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	1,21± 0,09*	1,09± 0,04*,**	0,92± 0,07*,**	0,88± 0,09*,**	0,89± 0,10*,**	0,89± 0,06*,**
ПВК2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,62± 0,11	1,65± 0,09	1,63± 0,13	1,61± 0,10	1,64± 0,11	1,64± 0,08	1,62± 0,11
Зараженные животные	1,96± 0,20*	2,11± 0,18*	1,88± 0,16	1,83± 0,14	1,78± 0,19*,**	1,67± 0,12*,**	1,55± 0,15*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	1,55± 0,13*	1,93± 0,17*,**	1,98± 0,19*,**	2,00± 0,14*,**	1,93± 0,11*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	-	1,88± 0,14*	1,86± 0,12*	1,89± 0,13*	1,95± 0,12*,**	1,98± 0,16*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	1,80± 0,16*	1,94± 0,12*,**	1,93± 0,15*,**	2,01± 0,12*,**	2,01± 0,13*,**	2,05± 0,14*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	1,72± 0,19*	1,77± 0,19*	1,75± 0,19*	1,81± 0,19*,**	1,82± 0,19*,**	1,87± 0,19*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 42.

**Динамика содержания цитокинов в крови кроликов
в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,39± 0,20	2,30± 0,17	2,28± 0,21	2,34± 0,14	2,25± 0,15	2,36± 0,18	2,40± 0,16
Зараженные животные	2,58± 0,26*	3,60± 0,41*,*	3,82± 0,51*,**	3,50± 0,42*,**	3,15± 0,32*,**	2,87± 0,43*,**	2,77± 0,32*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	4,13± 0,31*	4,57± 0,46*,**	4,25± 0,22*,**	3,96± 0,40*,**	3,74± 0,37*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,70± 0,35*	3,37± 0,41*,**	2,90± 0,32*,**	2,66± 0,44*,**	2,34± 0,35*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	2,90± 0,21*	3,22± 0,34*,**	3,54± 0,29*,**	3,77± 0,30*,**	3,95± 0,41*,**	3,47± 0,37*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,66± 0,17*	2,80± 0,24*,**	3,14± 0,35*,**	3,27± 0,31*,**	2,98± 0,28*,**	2,41± 0,34*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,83± 0,85	6,66± 0,67	6,74± 0,80	6,68± 0,53	6,81± 0,44	6,70± 0,52	6,62± 0,35
Зараженные животные	10,50± 2,36*	18,69± 3,29*,**	20,49± 3,09*,**	18,36± 2,86*,**	14,37± 3,19*,**	12,59± 2,10*,**	11,37± 2,31*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	21,42± 2,06*	19,54± 1,82*,**	15,90± 2,10*,**	12,22± 1,45*,**	10,55± 1,29*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	14,48± 1,45*	15,50± 1,80*,**	13,20± 1,19*,**	10,27± 1,44*,**	8,59± 1,39*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	8,60± 1,29*	10,43± 1,43*,**	11,13± 1,60*,**	11,78± 1,39*,**	11,90± 1,46*,**	10,57± 1,33*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	8,16± 1,25*	7,49± 1,37*,**	7,16± 1,48*,**	6,71± 1,35*,**	6,91± 1,40*,**	6,54± 1,36*,**

IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,83± 0,42	1,80± 0,25	1,76± 0,40	1,73± 0,32	1,81± 0,24	1,74± 0,20	1,70± 0,18
Зараженные животные	0,86± 0,62*	1,08± 0,52*	1,17± 0,34*,**	1,60± 0,72**	1,51± 0,61*,**	2,06± 0,63**	2,26± 0,33**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	1,66± 0,31*	1,95± 0,45**	2,45± 0,39*,**	1,90± 0,55**	1,68± 0,36**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,46± 0,34*	1,95± 0,42**	1,65± 0,33*,**	1,88± 0,51**	1,68± 0,38**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	1,88± 0,32*	1,92± 0,38*,**	1,99± 0,41**	2,15± 0,36*,**	2,30± 0,44**	2,65± 0,31**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,78± 0,30*	1,85± 0,34*,**	1,90± 0,21**	1,73± 0,33*,**	1,87± 0,40**	1,72± 0,35**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	3,80± 0,62	3,72± 0,53	3,68± 0,44	3,76± 0,32	3,81± 0,29	3,75± 0,26	3,81± 0,34
Зараженные животные	4,16± 0,33*	5,86± 0,54*,**	6,45± 0,37*,**	6,88± 0,45*,**	7,46± 0,30*,**	7,96± 0,34*,**	8,10± 0,61*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	6,40± 0,31*	5,81± 0,40*,**	5,44± 0,37*,**	5,26± 0,24*,**	5,12± 0,21*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	5,47± 0,26*	5,31± 0,35*,**	4,44± 0,32*,**	4,26± 0,29*,**	3,72± 0,27*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	4,28± 0,37*	4,41± 0,24*,**	4,87± 0,31*,**	4,24± 0,22*,**	4,06± 0,28*,**	4,02± 0,17*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,09± 0,30*	3,91± 0,34*,**	3,86± 0,36*,**	3,64± 0,29*,**	3,77± 0,24*,**	3,94± 0,37*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,81± 0,69	7,68± 0,53	7,74± 0,45	7,70± 0,60	7,64± 0,51	7,78± 0,62	7,75± 0,48
Зараженные животные	8,76± 1,08*	13,67± 2,07*,**	12,43± 2,11*,**	10,47± 1,97*,**	8,77± 2,12*,**	7,83± 0,96**	6,89± 0,76**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	14,68± 2,31*	13,45± 2,47*,**	11,70± 1,10*,**	8,67± 0,94**	7,77± 0,76**

Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	-	10,64± 1,19*	9,40± 1,07*,**	8,72± 0,18*,**	8,42± 0,44**	7,70± 0,36**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	8,20± 0,37*	9,61± 0,29*,**	9,42± 0,17*,**	9,73± 0,28*,**	9,90± 0,34**	8,71± 0,31**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	8,40± 0,31*	8,69± 0,27*,**	7,45± 0,19*,**	7,43± 0,22*,**	7,70± 0,31**	7,81± 0,27**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,92± 0,62	5,86± 0,48	5,82± 0,30	5,94± 0,42	5,80± 0,32	5,78± 0,28	5,84± 0,53
Зараженные животные	2,84± 0,88*	3,85± 0,14*,**	4,80± 0,21*,**	4,25± 0,24*,**	2,65± 0,19*,**	1,51± 0,40*,**	1,38± 0,15*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	5,81± 0,11*	6,15± 0,20*,**	6,64± 0,13*,**	6,80± 0,50*,**	6,97± 0,17*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	-	4,90± 0,13*	5,35± 0,21*,**	5,68± 0,17*,**	6,10± 0,30*,**	6,27± 0,27*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	6,27± 0,05*	6,94± 0,11*,**	7,33± 0,13*,**	7,62± 0,15*,**	7,10± 0,20*,**	6,57± 0,22*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	6,01± 0,15*	5,97± 0,21*,**	5,83± 0,14*,**	5,90± 0,13*,**	5,76± 0,23*,**	5,68± 0,20*,**
ПБК1 (IL-1/IL-4) у.е. (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,30± 0,16	1,32± 0,14	1,31± 0,13	1,30± 0,11	1,32± 0,15	1,33± 0,16	1,30± 0,14
Зараженные животные	3,02± 0,17*	2,20± 0,21*,**	3,25± 0,13*,**	2,19± 0,16*,**	2,09± 0,11*,**	1,39± 0,14**	1,23± 0,12**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	2,49± 0,15*	2,34± 0,13*,**	1,73± 0,18*,**	2,08± 0,13*,**	2,23± 0,12*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит ронколейкином	-	-	2,53± 0,13*	1,73± 0,12*,**	1,76± 0,17*,**	1,41± 0,14*,**	1,39± 0,11*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	1,54± 0,10*	1,68± 0,16*,**	1,78± 0,13*,**	1,75± 0,15*,**	1,72± 0,13*,**	1,31± 0,12**

Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,49± 0,13*	1,51± 0,10*	1,65± 0,15*,**	1,89± 0,13*,**	1,59± 0,12*,**	1,40± 0,11*,**
ПКВ2 (IL-1+IL-2+TNF-α)/IL-10 у.е. (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,94± 0,18	1,92± 0,14	1,91± 0,16	1,94± 0,12	1,93± 0,15	1,95± 0,13	1,92± 0,11
Зараженные животные	1,82± 0,19	1,90± 0,27	2,34± 0,23*,**	2,49± 0,17*,**	2,29± 0,16*,**	2,19± 0,18**	2,25± 0,13**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	2,14± 0,21*	2,25± 0,19*,**	2,29± 0,20*,**	2,65± 0,18*,**	2,74± 0,22*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	2,17± 0,20*	2,58± 0,23*,**	2,50± 0,17*,**	2,26± 0,22*,**	2,23± 0,15*
Незараженные, получавшие мебендазол	-	2,17± 0,23*	2,14± 0,21*	2,34± 0,19*,**	2,38± 0,20*,**	2,32± 0,22*,**	2,37± 0,17*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,00± 0,20*	1,69± 0,22*,**	2,16± 0,19*,**	2,14± 0,23*,**	2,03± 0,24*	1,87± 0,21**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 43.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	1,54± 0,10	1,64± 0,12	1,58± 0,11	1,50± 0,12	1,61± 0,10	1,56± 0,11	1,63± 0,14
Зараженные животные	1,62± 0,13	3,10± 0,22*,**	5,4± 0,26*,**	3,88± 0,19*,**	2,08± 0,20*,**	1,68± 0,16*	1,59± 0,31
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	6,40± 0,20*	5,64± 0,16*,**	5,22± 0,21*,**	4,60± 0,18*	4,41± 0,21*
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,33± 0,18*	3,61± 0,19*,**	3,20± 0,20*,**	2,68± 0,15*	2,11± 0,24*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	2,23± 0,20*	3,56± 0,14*,**	4,68± 0,15*,**	4,90± 0,21*,**	2,63± 0,13*	2,27± 0,19*

Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,04± 0,12*	1,96± 0,16*,**	1,60± 0,13*,**	1,54± 0,20*,**	1,48± 0,11*	1,50± 0,15**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	5,60± 0,21	5,84± 0,12	5,67± 0,18	5,77± 0,20	5,62± 0,16	5,74± 0,15	5,80± 0,19
Зараженные животные	5,83± 0,17	9,84± 0,32*,**	12,20± 0,19*,**	15,10± 0,33*,**	17,45± 0,34*,**	22,67± 0,21*,**	27,87± 0,27*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	13,45± 0,17*	16,18± 0,31*,**	19,68± 0,30*,**	21,55± 0,23*,**	25,63± 0,17*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	10,42± 0,14*	11,36± 0,19*,**	13,04± 0,25*,**	12,90± 0,22*,**	12,83± 0,16*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	5,99± 0,17	7,81± 0,30*,**	9,26± 0,29*,**	10,18± 0,35*,**	12,33± 0,31*,**	14,60± 0,23*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	5,80± 0,17	6,83± 0,30*,**	7,22± 0,29*,**	7,44± 0,35*,**	7,93± 0,31*,**	8,13± 0,23*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	3,13± 0,19	3,32± 0,15	3,28± 0,13	3,33± 0,10	3,18± 0,17	3,25± 0,11	3,20± 0,14
Зараженные животные	8,20± 0,14*	17,24± 0,21*,**	25,16± 0,19*,**	31,28± 0,30*,**	32,75± 0,25*,**	33,20± 0,19*,**	34,16± 0,17*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	26,10± 0,17*	33,34± 0,31*,**	35,68± 0,23*,**	37,19± 0,14*,**	39,45± 0,16*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	17,13± 0,15*	15,38± 0,11*,**	13,44± 0,20*,**	11,13± 0,16*,**	8,46± 0,19*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	4,20± 0,11*	5,33± 0,13*,**	6,18± 0,10*,**	7,40± 0,22*,**	7,93± 0,18*,**	8,22± 0,21*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,03± 0,10*	4,25± 0,17*,**	3,90± 0,16*,**	3,74± 0,20*,**	3,53± 0,15*,**	3,49± 0,23*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	0,41± 0,09	0,48± 0,03	0,61± 0,07	0,55± 0,09	0,43± 0,04	0,69± 0,05	0,57± 0,02
Зараженные животные	0,61± 0,12	0,90± 0,18*	1,22± 0,13*,**	1,60± 0,21*,**	2,24± 0,15*,**	3,03± 0,10*,**	3,20± 0,17*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	1,43± 0,14*	1,86± 0,09*,**	2,35± 0,12*,**	3,49± 0,11*,**	3,85± 0,14*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,03± 0,10*	0,82± 0,06*,**	0,55± 0,07*,**	0,49± 0,05*,**	0,45± 0,03*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,60± 0,04*	0,79± 0,10*,**	0,88± 0,07*,**	1,15± 0,09*,**	1,47± 0,03*,**	1,75± 0,04*,**

Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,62± 0,07*	0,77± 0,09*,**	0,82± 0,05*,**	0,95± 0,08*,**	0,87± 0,04*,**	0,65± 0,06*,**
--	---	----------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 44.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,65± 0,11	2,50± 0,10	2,54± 0,13	2,62± 0,12	2,53± 0,14	2,55± 0,10
Зараженные животные	4,68± 0,17*	10,14± 0,32*,**	8,41± 0,25*,**	3,88± 0,19*,**	3,08± 0,22*,**	2,68± 0,31**	2,53± 0,41**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	9,48± 0,27*	6,63± 0,17*,**	4,22± 0,21*,**	2,60± 0,30**	2,50± 0,21**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	7,40± 0,24*	5,60± 0,27*,**	2,80± 0,23*,**	2,63± 0,20**	2,57± 0,24**
Незараженные, получавшие левамизол	-	4,22± 0,30*	4,38± 0,26*,**	3,60± 0,23*,**	2,56± 0,22*,**	2,61± 0,25**	2,54± 0,27**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	3,30± 0,22*	3,18± 0,21*,**	2,89± 0,20*,**	2,50± 0,24*,**	2,64± 0,23**	2,55± 0,26**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,64± 0,21	7,50± 0,19	7,56± 0,20	7,68± 0,22	7,61± 0,23	7,52± 0,25
Зараженные животные	11,53± 0,19*	18,44± 0,42*,**	20,40± 0,12*,**	22,10± 0,31*,**	26,45± 0,44*,**	28,67± 0,51*,**	29,87± 0,37*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	21,55± 0,32*	19,10± 0,30*,**	15,40± 0,41*,**	13,60± 0,31*,**	11,85± 0,34*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	15,50± 0,30*	12,33± 0,34*,**	10,46± 0,45*,**	8,66± 0,36*,**	8,25± 0,32*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	8,38± 0,21*	9,54± 0,35*,**	10,35± 0,33*,**	9,42± 0,42*,**	8,44± 0,32*,**	7,70± 0,34**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	8,06± 0,20*	7,84± 0,33*,**	7,55± 0,31**	7,40± 0,46*,**	7,60± 0,38**	7,64± 0,36**

Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	4,63± 0,23	4,55± 0,33	4,68± 0,28	4,60± 0,21	4,54± 0,20	4,65± 0,24	4,61± 0,26
Зараженные животные	6,22± 0,19*,**	8,40± 0,12*,**	10,53± 0,32*,**	20,44± 0,24*,**	30,40± 0,16*,**	37,60± 0,23*,**	38,40± 0,12*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	10,88± 0,30*	14,46± 0,25*,**	14,89± 0,18*,**	12,62± 0,21*,**	12,45± 0,14*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	8,79± 0,31*	9,26± 0,23*,**	9,80± 0,17*,**	10,64± 0,20*,**	10,82± 0,16*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	5,44± 0,14*	6,70± 0,34*,**	7,24± 0,27*,**	8,85± 0,19*,**	9,60± 0,21*,**	8,45± 0,15*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	5,23± 0,16*	5,10± 0,31*	5,24± 0,24*	4,80± 0,17**	4,63± 0,20**	4,70± 0,16**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	0,40± 0,09	0,46± 0,05	0,50± 0,03	0,44± 0,01	0,48± 0,03	0,52± 0,02	0,47± 0,04
Зараженные животные	0,82± 0,13	1,22± 0,17*	1,90± 0,10*,**	2,26± 0,13*,**	2,55± 0,19*,**	2,84± 0,18*,**	3,22± 0,14*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	2,34± 0,11*	3,12± 0,14*,**	2,58± 0,16*,**	2,32± 0,15*,**	1,20± 0,13*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,70± 0,13*	2,10± 0,15*,**	2,37± 0,18*,**	2,02± 0,14*,**	0,85± 0,12*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	0,90± 0,15*	1,13± 0,14*	1,10± 0,13*	0,97± 0,17*	0,91± 0,15*	0,80± 0,13*
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	0,81± 0,16*	0,65± 0,12*	0,57± 0,10*	0,50± 0,15*	0,52± 0,17*	0,54± 0,14*

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 45.

**Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов
в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,64± 0,10	2,56± 0,13	2,60± 0,11	2,66± 0,12	2,53± 0,14	2,57± 0,11

Зараженные животные	4,68± 0,17*	10,15± 0,31*,**	6,41± 0,25*,**	5,88± 0,19*,**	4,08± 0,22*,**	3,38± 0,31*,**	2,73± 0,41**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	8,76± 0,23*	5,60± 0,18*,**	4,22± 0,20*,**	3,20± 0,27*,**	2,55± 0,32**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	7,45± 0,21*	5,52± 0,16*,**	3,44± 0,18*,**	2,88± 0,22**	2,58± 0,19**
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	3,70± 0,17*	4,49± 0,20*,**	5,12± 0,15*,**	4,01± 0,19*,**	2,80± 0,21**	2,84± 0,16**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,53± 0,15*	3,49± 0,21*	3,10± 0,17*,**	2,90± 0,18*,**	2,82± 0,20**	2,64± 0,14**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,52± 0,21	7,63± 0,20	7,54± 0,24	7,58± 0,13	7,61± 0,18	7,57± 0,19
Зараженные животные	9,53± 0,19*	15,44± 0,42*,**	21,40± 0,12*,**	22,10± 0,31*,**	24,45± 0,44*,**	26,67± 0,51*,**	26,87± 0,37*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	24,52± 0,18*	22,87± 0,30*,**	23,53± 0,41*,**	24,85± 0,38*,**	25,45± 0,35*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	16,54± 0,16*	18,60± 0,31*,**	16,58± 0,21*,**	14,22± 0,34*,**	10,40± 0,30*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	8,61± 0,20*	9,50± 0,18*,**	9,97± 0,30*,**	10,36± 0,24*,**	10,87± 0,36*,**	10,20± 0,31*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	8,23± 0,19*	9,10± 0,16*,**	8,99± 0,24*,**	8,31± 0,20*,**	7,88± 0,26*,**	7,70± 0,21*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	4,18± 0,22	4,10± 0,20	4,24± 0,18	4,16± 0,16	4,22± 0,21	4,26± 0,15	4,12± 0,17
Зараженные животные	8,08± 0,20*	24,11± 0,12*,**	32,23± 0,16*,**	40,07± 0,21*,**	42,11± 0,35*,**	43,34± 0,28*,**	45,06± 0,22*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	34,28± 0,13*	42,36± 0,20*,**	44,10± 0,31*,**	42,69± 0,23*,**	40,11± 0,25*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	20,48± 0,15*	18,32± 0,21*,**	17,16± 0,30*,**	15,60± 0,22*,**	14,35± 0,24*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	6,43± 0,13*	7,41± 0,16*,**	8,38± 0,20*,**	9,34± 0,24*,**	10,62± 0,26*,**	10,89± 0,21*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	5,48± 0,14*	5,95± 0,15*,**	6,30± 0,21*,**	5,67± 0,23*	5,44± 0,22*	4,68± 0,20*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	0,61± 0,10	0,64± 0,09	0,55± 0,10	0,68± 0,07	0,53± 0,06	0,60± 0,10	0,58± 0,08

Зараженные животные	0,91± 0,14*	1,54± 0,12*,**	2,11± 0,19*,**	2,90± 0,15*,**	3,31± 0,12*,**	3,77± 0,22*,**	4,11± 0,20*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	2,34± 0,17*	3,78± 0,16*,**	4,22± 0,14*,**	4,70± 0,20*,**	5,33± 0,19*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	1,75± 0,16*	1,50± 0,18*,**	1,24± 0,13*,**	0,99± 0,11*,**	0,82± 0,10*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	0,97± 0,10*	1,27± 0,12*,**	1,58± 0,11*,**	1,77± 0,13*,**	1,96± 0,14*,**	2,14± 0,10*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,82± 0,11*	0,70± 0,12*,**	0,58± 0,10*,**	0,60± 0,09*,**	0,55± 0,07*,**	0,50± 0,05*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 46.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	28,63± 0,24	29,13± 0,35	30,36 ± 0,19*,**	31,23 ± 0,44*,**	31,53 ± 0,36*,**	32,03 ± 0,14*,**	32,13 ± 0,34*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	31,18 ± 0,17*	32,20 ± 0,32*,**	33,44 ± 0,34*,**	34,60 ± 0,19*,**	35,10 ± 0,26*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	29,18 ± 0,27*	29,44 ± 0,31*,**	29,75 ± 0,35*,**	30,22 ± 0,17*,**	30,42 ± 0,24*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	28,78± 0,20	28,90 ± 0,24*	29,10 ± 0,21*,**	29,45 ± 0,31*,**	29,70 ± 0,19*,**	30,10 ± 0,26*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	28,66± 0,20	28,72 ± 0,24*	28,68 ± 0,21	28,60 ± 0,31	28,55 ± 0,19	28,60 ± 0,26
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12
Зараженные животные	37,89 ± 0,21	38,09 ± 0,34*	39,87 ± 0,28*,**	40,19 ± 0,75*,**	40,65 ± 0,43*,**	41,84 ± 0,22*,**	41,24 ± 0,48*,**

Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	39,90 ± 0,26*	40,56 ± 0,66*,**	41,46 ± 0,41*,**	42,64 ± 0,28*,**	43,50 ± 0,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	38,93 ± 0,21*	38,56 ± 0,54*	38,16 ± 0,44*,**	37,98 ± 0,26*,**	37,76 ± 0,39*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	38,02 ± 0,30*	38,33 ± 0,21*	38,90 ± 0,54*	39,14 ± 0,44*,**	39,55 ± 0,26*,**	39,90 ± 0,39*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	37,96 ± 0,30	37,79 ± 0,21	37,60 ± 0,54	37,51 ± 0,44**	37,45 ± 0,26**	37,59 ± 0,39**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34 ± 0,24	31,45 ± 0,28	31,38 ± 0,21	31,50 ± 0,19	31,41 ± 0,20	31,32 ± 0,22	31,44 ± 0,18
Зараженные животные	31,40 ± 0,18	31,84 ± 0,24	33,44 ± 0,28*,**	34,89 ± 0,52*,**	35,23 ± 0,33*,**	35,77 ± 0,29*,**	36,14 ± 0,16*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	34,60 ± 0,22*	35,77 ± 0,32*,**	36,38 ± 0,30*,**	37,90 ± 0,27*,**	38,10 ± 0,19*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	32,42 ± 0,20*	33,16 ± 0,24*,**	33,36 ± 0,31*,**	33,88 ± 0,25*,**	34,02 ± 0,17*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	31,78 ± 0,16*	32,06 ± 0,22*,**	32,76 ± 0,26*,**	33,17 ± 0,29*,**	33,59 ± 0,35*,**	33,77 ± 0,20*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	31,63 ± 0,13*	31,80 ± 0,19*	31,70 ± 0,24*	31,55 ± 0,33	31,59 ± 0,26	31,70 ± 0,18*
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04 ± 0,23	11,18 ± 0,20	11,31 ± 0,18	11,24 ± 0,21	11,22 ± 0,23	11,14 ± 0,26	11,18 ± 0,20
Зараженные животные	11,14 ± 0,41	11,86 ± 0,53*	12,14 ± 0,43*,**	12,88 ± 0,47*,**	13,56 ± 0,22*,**	13,85 ± 0,45*,**	14,27 ± 0,36*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	12,89 ± 0,38*	13,46 ± 0,41*,**	13,90 ± 0,26*,**	14,25 ± 0,32*,**	15,20 ± 0,30*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	11,95 ± 0,36*	11,77 ± 0,40*,**	11,55 ± 0,34**	11,30 ± 0,30**	11,27 ± 0,32**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	11,44 ± 0,29	11,95 ± 0,31*,**	12,34 ± 0,34*,**	12,80 ± 0,32**	13,37 ± 0,26**	13,76 ± 0,24**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	11,30 ± 0,27	11,45 ± 0,30*	11,50 ± 0,35*	11,84 ± 0,23*,**	11,97 ± 0,28*,**	12,06 ± 0,22*,**

ронколейкином							
---------------	--	--	--	--	--	--	--

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 47.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	31,34 ± 0,14*	33,19 ± 0,32*,**	38,48 ± 0,61*,**	40,96 ± 0,51*,**	43,48 ± 0,38*,**	43,81 ± 0,37*,**	45,74 ± 0,56*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	39,36 ± 0,41*	39,90 ± 0,52*,**	41,56 ± 0,34*,**	42,34 ± 0,32*,**	43,68 ± 0,51*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	33,38 ± 0,35*	32,71 ± 0,50*,**	31,34 ± 0,39*,**	30,09 ± 0,31*,**	29,76 ± 0,53*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	29,07 ± 0,33*	29,35 ± 0,40*	30,24 ± 0,53*,**	30,65 ± 0,36*,**	30,12 ± 0,34*,**	29,81 ± 0,50*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	28,84 ± 0,30	29,10 ± 0,32*	29,48 ± 0,48*	29,65 ± 0,34*,**	29,18 ± 0,27*,**	28,60 ± 0,42*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12
Зараженные животные	40,69 ± 0,26*	45,28 ± 0,14*,**	49,94 ± 0,37*,**	51,73± 0,51*,**	54,26 ± 0,48*,**	54,39 ± 0,21*,**	56,71 ± 0,24*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	50,67 ± 0,27*	52,39± 0,48*,**	52,12 ± 0,41*,**	51,78 ± 0,29*,**	51,30 ± 0,23*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	47,23 ± 0,25*	47,87± 0,41*,**	46,34 ± 0,34*,**	45,70 ± 0,25*,**	43,39 ± 0,20*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	40,63 ± 0,17*	41,45 ± 0,21*,**	43,80± 0,37*,**	44,15 ± 0,32*,**	43,74 ± 0,27*,**	42,39 ± 0,23*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	39,44 ± 0,18*	40,26 ± 0,20*,**	39,84± 0,31*,**	38,57 ± 0,34*,**	38,34 ± 0,29*,**	37,76 ± 0,21*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34± 0,24	31,45± 0,28	31,38± 0,21	31,50± 0,19	31,41± 0,20	31,32± 0,22	31,44± 0,18

Зараженные животные	35,84 ± 0,26*	38,74 ± 0,17*,**	40,46 ± 0,31*,**	43,43±0,4 0*,**	42,68 ± 0,52*,**	44,35 ± 0,44*,**	46,38 ± 0,33*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	41,55 ± 0,30*	44,78± 0,35*,**	43,50 ± 0,50*,**	42,85 ± 0,41*,**	42,20 ± 0,32*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	38,96 ± 0,22*	39,21± 0,31*,**	38,67 ± 0,44*,**	35,80 ± 0,46*,**	33,44 ± 0,37*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	32,89 ± 0,16*	34,26 ± 0,20*,**	36,33± 0,35*,**	36,13 ± 0,41*,**	35,22 ± 0,47*,**	32,43 ± 0,34*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	32,20 ± 0,19*	33,28 ± 0,23*,**	34,45± 0,37*,**	34,14 ± 0,40*,**	33,72 ± 0,43*,**	30,55 ± 0,32*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04± 0,23	11,18± 0,20	11,31± 0,18	11,24± 0,21	11,22± 0,23	11,14± 0,26	11,18± 0,20
Зараженные животные	13,74 ± 0,13*	15,07 ± 0,26*,**	15,93 ± 0,47*,**	17,43±0,3 8*,**	18,49 ± 0,48*,**	19,05 ± 0,17*,**	21,35 ± 0,41*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	16,84 ± 0,43*	17,99±0,3 1*,**	18,80 ± 0,44*,**	19,56 ± 0,27*,**	20,67 ± 0,31*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	16,11 ± 0,33*	16,63±0,3 9*,**	16,40 ± 0,41*,**	15,77 ± 0,29*,**	15,22 ± 0,21*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	12,60 ± 0,23*	12,94 ± 0,31*,**	13,60±0,3 4*,**	13,88 ± 0,40*,**	13,70 ± 0,27*,**	13,24 ± 0,20*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	12,11 ± 0,21*	12,34 ± 0,30*,**	12,08±0,3 5*,**	11,83 ± 0,38*,**	11,54 ± 0,26*,**	11,37 ± 0,23*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 48.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов
в острой фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
АЛТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	35,31 ±0,10	35,40 ±0,12	35,38 ±0,14	35,44 ±0,13	35,35 ±0,17	35,42 ±0,12	35,36 ±0,10
Зараженные животные	36,81 ± 0,71	37,09 ± 0,38*	37,87 ± 0,24*,**	38,19 ± 0,74*,**	39,65 ± 0,42*,**	40,84 ± 0,62*,**	41,70± 0,78*,**

Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	39,45 ± 0,23*	40,22 ± 0,54*,**	41,80 ± 0,43*,**	42,90 ± 0,42*,**	42,74 ± 0,58*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	37,23 ± 0,25*	37,56 ± 0,51*,**	38,75 ± 0,42*,**	37,67 ± 0,44*,**	37,55 ± 0,56*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	36,11 ± 0,34*	36,38 ± 0,27*,**	36,80 ± 0,50*,**	37,34 ± 0,44*,**	37,55 ± 0,41*,**	36,76 ± 0,53*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	35,88 ± 0,33*	36,12 ± 0,26*,**	36,45 ± 0,48*,**	36,30 ± 0,42*,**	35,96 ± 0,43*,**	35,50 ± 0,51*,**
АсАТ, Ед/л, (М ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,13 ± 0,19	37,34 ± 0,16	37,20 ± 0,21	37,26 ± 0,30	37,18 ± 0,17	37,30 ± 0,29	37,28 ± 0,10
Зараженные животные	37,90 ± 0,23*	38,19 ± 0,36*	39,97 ± 0,23*,**	41,22 ± 0,71*,**	41,55 ± 0,53*,**	42,80 ± 0,82*,**	43,21 ± 0,46*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	40,21 ± 0,25*	42,44 ± 0,61*,**	42,85 ± 0,55*,**	43,10 ± 0,42*,**	42,90 ± 0,41*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	39,28 ± 0,27*	39,40 ± 0,41*,**	39,66 ± 0,42*,**	39,93 ± 0,48*,**	40,11 ± 0,31*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	37,70 ± 0,34*	38,20 ± 0,22*,**	39,33 ± 0,45*,**	39,59 ± 0,40*,**	39,77 ± 0,43*,**	40,02 ± 0,30*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	37,74 ± 0,31*	37,92 ± 0,20*,**	38,24 ± 0,35*,**	38,40 ± 0,20*,**	38,61 ± 0,41*,**	38,88 ± 0,35*,**
ЩФ, Ед/л, (М ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	27,35 ± 0,19	27,50 ± 0,17	27,28 ± 0,14	27,40 ± 0,15	27,32 ± 0,19	27,46 ± 0,20	27,33 ± 0,17
Зараженные животные	27,79 ± 0,21	28,09 ± 0,64*,**	29,85 ± 0,38*,**	30,39 ± 0,55*,**	31,60 ± 0,63*,**	33,14 ± 0,82*,**	35,22 ± 0,68*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	30,14 ± 0,36*	30,94 ± 0,50*,**	32,41 ± 0,61*,**	34,30 ± 0,72*,**	36,15 ± 0,65*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	28,40 ± 0,30*	28,64 ± 0,52*,**	28,21 ± 0,41*,**	28,10 ± 0,62*,**	27,78 ± 0,55*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	27,62 ± 0,53	27,99 ± 0,32*,**	28,14 ± 0,42*,**	28,45 ± 0,43*,**	28,69 ± 0,32*,**	29,10 ± 0,50*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	27,50 ± 0,50	27,65 ± 0,22*,**	27,86 ± 0,43*,**	28,04 ± 0,40*,**	28,20 ± 0,31*,**	28,55 ± 0,40*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (М ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	17,30 ± 0,74	17,51 ± 0,53	17,38 ± 0,61	17,45 ± 0,70	17,36 ± 0,38	17,48 ± 0,44	17,41 ± 0,62

Зараженные животные	17,86 ± 0,27*	18,35 ± 0,44*,**	19,87 ± 0,24*,**	20,19 ± 0,65*,**	22,67 ± 0,41*,**	24,88 ± 0,29*,**	25,63 ± 0,58*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	20,22 ± 0,20*	22,45 ± 0,35*,**	23,57 ± 0,43*,**	25,24 ± 0,27*,**	26,80 ± 0,38*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	19,43 ± 0,27*	19,60 ± 0,32*,**	19,88 ± 0,40*,**	20,13 ± 0,37*,**	20,35 ± 0,35*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	17,90 ± 0,34*	18,48 ± 0,29*,**	18,77 ± 0,34*,**	19,23 ± 0,41*,**	19,57 ± 0,39*,**	19,80 ± 0,32*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	17,79 ± 0,33*	17,93 ± 0,24*,**	18,04 ± 0,31*,**	17,80 ± 0,21*,**	17,62 ± 0,32*,**	17,55 ± 0,36*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 49.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	2,58 ± 0,12	2,64 ± 0,10	2,52 ± 0,11	2,56 ± 0,13	2,60 ± 0,12	2,63 ± 0,14	2,59 ± 0,10
Зараженные животные	2,68 ± 0,17	3,18 ± 0,32*,**	3,41 ± 0,25*,**	3,88 ± 0,19*,**	4,08 ± 0,22*,**	4,38 ± 0,31*,**	4,53 ± 0,41*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	3,64 ± 0,20*	3,94 ± 0,17*,**	4,28 ± 0,21*,**	4,50 ± 0,24*,**	4,70 ± 0,19*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,55 ± 0,22*	3,64 ± 0,14*,**	3,70 ± 0,23*,**	3,82 ± 0,22*,**	3,95 ± 0,33*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	2,87 ± 0,31	2,95 ± 0,23*	3,15 ± 0,17*,**	3,29 ± 0,21*,**	3,48 ± 0,25*,**	3,59 ± 0,34*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,70 ± 0,31	2,81 ± 0,23	2,97 ± 0,17	3,16 ± 0,21*,**	3,23 ± 0,25*,**	3,40 ± 0,34*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	7,60 ± 0,23	7,55 ± 0,20	7,63 ± 0,18	7,66 ± 0,21	7,54 ± 0,17	7,57 ± 0,24	7,64 ± 0,16
Зараженные животные	7,53 ± 0,19	7,44 ± 0,42	7,40 ± 0,12	6,10 ± 0,31*,**	6,45 ± 0,44*,**	6,67 ± 0,51*,**	6,87 ± 0,37*,**

Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	7,62± 0,19	7,80± 0,30	8,13± 0,26*,**	8,45± 0,22*,**	8,68± 0,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	7,62± 0,16	7,78± 0,21	7,92± 0,34*,**	8,11± 0,42*,**	8,37± 0,35*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	7,73± 0,35	6,40± 0,18*,**	6,13± 0,34*,**	5,48± 0,41*,**	5,27± 0,31*,**	5,10± 0,27*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,80± 0,31	7,51± 0,19	7,33± 0,24*,**	7,28± 0,31*,**	7,03± 0,34*,**	6,88± 0,29*,**
Лимфоциты М(*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,81± 0,29	5,79± 0,31	5,80± 0,27	5,78± 0,33	5,82± 0,26
	61,0 %	59,4%	60,6%	60,1%	60,8%	60,1%	60,8%
Зараженные животные	6,52± 0,12*	7,95± 0,22*,**	8,78± 0,31*,**	10,85± 0,12*,**	12,20± 0,25*,**	12,85± 0,41*,**	12,69± 0,43*,**
	64,1%	61,7%	61,7%	62,3%	59,2%	62,3%	62,3%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	9,90± 0,21*	10,94± 0,18*,**	12,07± 0,23*,**	13,30± 0,31*,**	13,11± 0,40*,**
	-	-	64,3%	62,1%	61,1%	62,5%	60,8%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	8,91± 0,27*	8,75± 0,19*,**	9,11± 0,21*,**	10,08± 0,34*,**	10,48± 0,42*,**
	-	-	67,0%	65,5%	63,8%	64,6%	64,6%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	7,77± 0,22*	7,96± 0,31*,**	8,12± 0,12*,**	8,34± 0,25*,**	8,77± 0,41*,**	8,91± 0,43*,**
	-	67,3%	67,0%	66,5%	66,8%	66,9%	66,3%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,91± 0,20*	7,06± 0,34*,**	7,16± 0,16*,**	7,47± 0,22*,**	7,56± 0,31*,**	7,75± 0,38*,**
	-	64,8%	64,9%	65,0%	65,9%	66,3%	66,8%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,88± 0,24	1,84± 0,20	1,85± 0,22	1,82± 0,21	1,83± 0,19	1,87± 0,17	1,86± 0,23
	32,4%	32,3%	32,4%	32,4%	32,3%	32,2%	32,3%
Зараженные животные	2,33± 0,14*	2,78± 0,13*,**	3,48± 0,28*,**	3,90± 0,37*,**	5,28± 0,24*,**	5,44± 0,26*,**	5,78± 0,38*,**
	35,7%	35,0%	39,6%	35,9%	43,3%	42,3%	45,5%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	3,60± 0,23*	4,15± 0,31*,**	5,72± 0,26*,**	6,32± 0,22*,**	6,71± 0,30*,**
	-	-	35,2%	33,3%	41,4%	44,1%	45,1%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	2,08± 0,24*	2,44± 0,26*,**	2,67± 0,20*,**	2,89± 0,19*,**	2,93± 0,17*,**
	-	-	29,4%	31,2%	32,9%	33,4%	31,7%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	1,88± 0,22	1,93± 0,21*	2,26± 0,17*,**	2,60± 0,20*,**	2,80± 0,15*,**	3,17± 0,13*,**
	-	24,2%	24,2%	27,8%	31,2%	32,0%	35,7%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,82± 0,24	1,90± 0,11	2,04± 0,15*,**	2,15± 0,16*,**	2,23± 0,17*,**	2,27± 0,23*,**
	-	26,3%	26,9%	28,5%	28,8%	29,5%	29,3%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 50.

**Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза
в крови мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	2,41± 0,02	2,54± 0,06	2,48± 0,08	2,45± 0,11	2,50± 0,13	2,52± 0,05	2,43± 0,10
Зараженные животные	3,13± 0,08	3,53± 0,02*,**	4,13± 0,06*,**	4,48± 0,02*,**	5,23± 0,07*,**	5,61± 0,03*,**	6,50± 0,10*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	3,80± 0,08*	4,15± 0,11*,**	4,44± 0,09*,**	4,68± 0,05*,**	5,53± 0,12*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,25± 0,07*	3,10± 0,10*,**	2,94± 0,06*,**	2,70± 0,08*,**	2,62± 0,11*,**
Незараженные, получавш ие левамизол	-	3,03± 0,06*	3,19± 0,05*	3,33± 0,11*,**	3,55± 0,08*,**	3,72± 0,09*,**	3,65± 0,10*,**
Незараженные, получавш ие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	2,99± 0,08*	2,78± 0,11*	2,64± 0,13**	2,60± 0,09**	2,53± 0,10**	2,48± 0,14**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	8,63± 0,03	8,55± 0,05	8,64± 0,07	8,60± 0,11	8,58± 0,09	8,52± 0,10	8,61± 0,10
Зараженные животные	8,10± 0,05	7,40± 0,02*,**	6,49± 0,04*,**	6,21± 0,02*,**	6,09± 0,03*,**	5,84± 0,02*,**	5,42± 0,06*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	8,29± 0,07	7,86± 0,11*,**	7,62± 0,09*,**	7,44± 0,05*,**	7,42± 0,08*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	8,54± 0,09	8,46± 0,10	8,32± 0,07*,**	8,20± 0,04*,**	8,03± 0,03*,**
Незараженные, получавш ие левамизол	-	8,62± 0,07	8,74± 0,06	8,86± 0,09	8,94± 0,10*,**	8,80± 0,08*,**	8,73± 0,05*,**
Незараженные, получавш ие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	8,62± 0,05	8,74± 0,09	8,70± 0,10	8,84± 0,11*,**	8,72± 0,07*,**	8,66± 0,04*,**
Лимфоциты $M(*10^9/л) \pm m, \%$							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,70± 0,22	5,72± 0,34	5,79± 0,32	5,75± 0,31	5,71± 0,35
	61,0 %	60,4%	60,5%	59,8%	61,3%	60,5%	60,2%
Зараженные животные	7,10± 0,23*	7,89± 0,43*,**	9,04± 0,21*,**	10,45± 0,53*,**	12,20± 0,34*,**	13,12± 0,28*,**	14,21± 0,19*,**
	67,2%	73,4%	70,4%	67,2%	69,0%	69,6%	71,4%
Зараженные, получавшие	-	-	7,07±	7,70±	7,95±	8,01±	7,99±

левамизол			0,23*	0,50*,**	0,32*,**	0,26*,**	0,17*,**
	-	-	60,6%	62,2%	63,1%	64,5%	64,9%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	6,67± 0,23*	6,39± 0,50*,**	6,30± 0,32*,**	6,39± 0,26*,**	6,09± 0,17*,**
	-	-	62,2%	61,6%	61,7%	62,9%	62,3%
Незараженные, получавшие левамизол	-	5,96± 0,34*	6,03± 0,24*	6,27± 0,50*,**	6,11± 0,31*,**	6,11± 0,25*,**	6,08± 0,17*,**
	-	61,0%	60,7%	61,6%	61,5%	62,5%	62,0%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	5,84± 0,23*	5,93± 0,26*,**	6,01± 0,34*,**	6,03± 0,31*,**	6,00± 0,25*,**	5,93± 0,17*,**
	-	60,8%	61,3%	61,7%	62,2%	62,4%	62,0%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,05± 0,04	1,12± 0,05	1,09± 0,02	1,04± 0,06	1,05± 0,04	1,07± 0,03	1,10± 0,07
	18,1%	18,0%	18,1%	18,0%	18,1%	18,0%	18,0%
Зараженные животные	1,45± 0,12*	2,28± 0,04*	2,89± 0,09*,**	3,41± 0,07*,**	4,44± 0,14*,**	4,92± 0,06*,**	6,05± 0,11*,**
	20,4%	28,8%	32,0%	32,6%	36,4%	37,5%	42,6%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	2,92± 0,05*	3,23± 0,09*,**	3,40± 0,10*,**	3,66± 0,07*,**	4,22± 0,12*,**
	-	-	41,3%	41,9%	42,7%	45,7%	52,8%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	2,44± 0,07*	2,60± 0,08*,**	2,86± 0,10*,**	3,13± 0,09*,**	3,20± 0,13*,**
	-	-	36,6%	40,7%	45,4%	48,9%	52,5%
Незараженные, получавшие левамизол	-	1,28± 0,06*	1,55± 0,09*,**	1,67± 0,05*,**	2,11± 0,12*,**	2,22± 0,08*,**	2,37± 0,11*,**
	-	21,5%	25,7%	26,6%	34,5%	36,3%	38,8%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	1,18± 0,07*	1,25± 0,04*	1,37± 0,09*,**	1,51± 0,11*,**	1,82± 0,08*,**	1,97± 0,10*,**
	-	20,2%	21,1%	22,8%	25,0%	30,3%	33,2%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 51.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в острой фазе пассивной инфекции при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	3,87± 0,03	3,94± 0,05	3,82± 0,07	3,85± 0,04	3,88± 0,06	3,90± 0,08	3,92± 0,03
Зараженные животные	4,07± 0,08	4,41± 0,02*,**	4,87± 0,11*,**	4,97± 0,07*,**	5,07± 0,12*,**	5,27± 0,03*,**	5,86± 0,10*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	4,97± 0,13*	5,23± 0,08*,**	5,45± 0,10*,**	5,20± 0,05*,**	5,11± 0,04*,**

Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,33± 0,12*	4,02± 0,06*,**	3,90± 0,11*,**	3,86± 0,07*,**	3,81± 0,05*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	4,13± 0,07	4,19± 0,11*	4,38± 0,09*,**	4,55± 0,10*,**	4,60± 0,06*,**	4,83± 0,04*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,02± 0,07	3,97± 0,11	3,88± 0,09	3,74± 0,10**	3,80± 0,06	3,81± 0,04
Vcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	10,01± 0,04	10,12± 0,03	10,08± 0,05	10,06± 0,08	10,11± 0,02	10,04± 0,07	10,03± 0,06
Зараженные животные	9,84± 0,02	9,31± 0,03*	8,90± 0,06*,**	8,47± 0,02*,**	7,91± 0,05*,**	7,34± 0,01*,**	6,88± 0,06*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	8,75± 0,07*	8,21± 0,04*,**	7,67± 0,06*,**	7,10± 0,09*,**	6,63± 0,05*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	9,35± 0,04*	9,20± 0,06*,**	9,04± 0,05*,**	8,85± 0,08*,**	8,77± 0,03*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	9,83± 0,05*	9,65± 0,07*	9,43± 0,08*,**	9,27± 0,04*,**	9,10± 0,06*,**	9,07± 0,05*,**
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	9,96± 0,06	9,80± 0,05	9,93± 0,07	10,05± 0,07	10,16± 0,03**	10,12± 0,04**
Лимфоциты М(*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,73± 0,04	3,75± 0,03	3,70± 0,04	3,76± 0,05	3,72± 0,02	3,74± 0,04	3,75± 0,03
	49,1%	50,9%	50,6%	51,5%	52,4%	52,1%	50,8%
Зараженные животные	4,83± 0,03*	5,77± 0,05*,**	6,61± 0,06*,**	7,42± 0,2*,**	8,66± 0,04*,**	9,03± 0,02*,**	9,88± 0,07*,**
	50,0%	50,4%	50,9%	51,2%	51,7%	52,5%	53,0%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	7,41± 0,05*	7,91± 0,3*,**	9,17± 0,05*,**	10,26± 0,04*,**	9,83± 0,05*,**
	-	-	52,8%	52,4%	52,6%	54,9%	52,3%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,48± 0,06*	4,94± 0,5*,**	5,21± 0,04*,**	5,49± 0,03*,**	5,46± 0,04*,**
	-	-	45,8%	48,3%	49,1%	50,5%	49,1%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	4,34± 0,03*	4,88± 0,05*,**	5,26± 0,6*,**	5,39± 0,05*,**	5,40± 0,02*,**	5,60± 0,03*,**
	-	51,2%	53,6%	55,0%	54,8%	54,8%	54,8%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,09± 0,02*	4,14± 0,03*,**	4,30± 0,4*,**	4,48± 0,06*,**	4,37± 0,03*,**	4,19± 0,02*,**
	-	50,9%	50,6%	51,5%	52,4%	52,1%	50,8%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,31± 0,01	0,34± 0,02	0,30± 0,01	0,36± 0,03	0,33± 0,01	0,31± 0,02	0,35± 0,04
	8,3 %	8,2 %	8,3 %	8,2 %	8,3 %	8,3 %	8,2 %
Зараженные животные	0,40± 0,02	0,48± 0,01	0,58± 0,03*,**	0,68± 0,02*,**	0,81± 0,04*,**	1,13± 0,03*,**	1,31± 0,04*,**
	8,3%	8,3 %	8,8%	9,2 %	9,4%	12,5 %	13,3%
Зараженные, получавшие	-	-	0,62±	0,74±	0,96±	1,45±	1,88±

мебендазол			0,03*	0,04*,**	0,02*,**	0,03*,**	0,02*,**
	-	-	8,37%	9,36%	10,5%	14,1%	19,1%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,40± 0,02*	0,51± 0,05*,**	0,60± 0,02*,**	0,72± 0,06*,**	0,85± 0,04*,**
	-	-	8,9%	10,3%	11,5%	13,1%	15,6%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	0,42± 0,02	0,54± 0,03*,**	0,68± 0,04*,**	0,73± 0,05*,**	0,86± 0,03*,**	1,11± 0,07*,**
	-	9,7%	11,1%	12,9%	13,5%	15,9%	19,8%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,36± 0,04	0,41± 0,05	0,50± 0,03*,**	0,62± 0,05*,**	0,77± 0,02*,**	0,90± 0,06*,**
	-	8,8%	9,9%	11,6%	13,8%	17,6%	21,5%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 52.

Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе сифациоза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	1 сут n=10	2 сут n=10	3 сут n=10	4 сут n=10	5 сут n=10	6 сут n=10	7 сут n=10
Общее число лейкоцитов $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л)							
Контрольная группа (интактные)	9,51± 0,34	9,70± 0,31	9,58± 0,29	9,63± 0,24	9,54± 0,20	9,61± 0,14	9,56± 0,27
Зараженные животные	10,58± 0,44*	12,91± 0,36*,**	14,23± 0,30*,**	17,44± 0,28*,**	19,59± 0,46*,**	20,63± 0,30*,**	20,75± 0,35*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	15,40± 0,32*	17,63± 0,27*,**	19,77± 0,26*,**	21,26± 0,34*,**	21,55± 0,28*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	13,29± 0,25*	13,36± 0,21*,**	14,29± 0,32*,**	15,60± 0,37*,**	16,22± 0,30*,**
Незараженные, получавшие альбендазол	-	11,54± 0,27*	11,88± 0,23*,**	12,21± 0,20*,**	12,49± 0,31*,**	13,10± 0,35*,**	13,43± 0,19*,**
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	10,66± 0,24*	10,87± 0,26*	11,01± 0,23*,**	11,33± 0,30*,**	11,41± 0,33*,**	11,60± 0,17*,**
Базофилы $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,14± 0,01	0,15± 0,02	0,14± 0,02	0,16± 0,01	0,15± 0,03	0,15± 0,01	0,14± 0,02
	1,5 %	1,5 %	1,5%	1,6 %	1,6%	1,5 %	1,5 %
Зараженные животные	0,16± 0,02	0,20± 0,02*	0,22± 0,03*	0,25± 0,01*,**	0,29± 0,02*,**	0,33± 0,01*,**	0,33± 0,04*,**
	1,5%	1,5%	1,5%	1,4%	1,5%	1,6%	1,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,23± 0,02*	0,25± 0,01*,**	0,28± 0,03*,**	0,33± 0,02*,**	0,34± 0,03*,**

	-	-	1,5 %	1,4 %	1,4 %	1,5 %	1,6 %
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,19± 0,03*	0,20± 0,01*,**	0,20± 0,02*,**	0,19± 0,01*,**	0,18± 0,03*,**
	-	-	1,4 %	1,5 %	1,4 %	1,2 %	1,1%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,14± 0,01*	0,13± 0,02*	0,13± 0,01*	0,12± 0,03*,**	0,14± 0,02*,**	0,15± 0,01*,**
	-	1,2 %	1,1 %	1,1 %	1,0%	1,0 %	1,0 %
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,14± 0,01	0,15± 0,02	0,15± 0,01	0,16± 0,03	0,15± 0,02	0,16± 0,01
	-	1,3 %	1,4 %	1,4 %	1,4 %	1,1 %	1,4 %
Эозинофилы $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,23± 0,03	0,22± 0,02	0,24± 0,01	0,23± 0,03	0,22± 0,02	0,23± 0,03	0,24± 0,01
	2,4%	2,3%	2,5%	2,4%	2,3%	2,4%	2,5%
Зараженные животные	0,25± 0,03	0,32± 0,02*	0,38± 0,01*,**	0,52± 0,03*,**	0,58± 0,02*,**	0,62± 0,03*,**	0,64± 0,02*,**
	2,4%	2,5%	2,7%	2,9%	3,0%	3,0%	3,1%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,39± 0,03*	0,53± 0,02*,**	0,59± 0,02*,**	0,63± 0,01*,**	0,65± 0,02*,**
	-	-	2,5%	3,0%	2,9%	2,9%	3,0%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,30± 0,02*	0,39± 0,01*,**	0,45± 0,02*,**	0,49± 0,03*,**	0,52± 0,03*,**
	-	-	2,3%	2,9%	3,1%	3,1%	3,2%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,25± 0,01	0,26± 0,02*	0,29± 0,03*,**	0,30± 0,01*,**	0,32± 0,02*,**	0,35± 0,02*,**
	-	2,2%	2,2%	2,4%	2,4%	2,4%	2,6%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,25± 0,02	0,26± 0,02	0,26± 0,01	0,28± 0,03*,**	0,29± 0,02*,**	0,30± 0,03*,**
	-	2,3%	2,4%	2,4%	2,5%	2,5%	2,6%
Моноциты $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,25± 0,02	0,24± 0,03	0,26± 0,02	0,25± 0,01	0,23± 0,03	0,25± 0,02	0,24± 0,04
	2,6%	2,5%	2,7%	2,6%	2,4%	2,6%	2,5%
Зараженные животные	0,26± 0,01	0,34± 0,02*	0,37± 0,01*,**	0,45± 0,03*,**	0,51± 0,04*,**	0,54± 0,02*,**	0,91± 0,01*,**
	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	0,38± 0,01*	0,47± 0,03*,**	0,53± 0,04*,**	0,55± 0,02*,**	0,93± 0,01*,**
	-	-	2,5%	2,7%	2,7%	2,6%	4,3%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,36± 0,02*	0,38± 0,03*,**	0,42± 0,02*,**	0,44± 0,03*,**	0,46± 0,04*,**
	-	-	2,7%	2,8%	2,9%	2,8%	2,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	0,28± 0,02*	0,30± 0,02*	0,32± 0,02*,**	0,33± 0,03*,**	0,34± 0,01*,**	0,35± 0,02*,**

	-	2,4%	2,5%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,26± 0,01	0,27± 0,03	0,28± 0,02*	0,28± 0,02*	0,29± 0,02*,**	0,28± 0,03*,**
	-	2,4%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,4%
Гетерофилы (нейтрофилы) М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,09± 0,06	3,11± 0,04	3,07± 0,03	3,10± 0,06	3,08± 0,05	3,09± 0,03	3,10± 0,04
	32,5%	32,1%	32,0%	32,2%	32,3%	32,2%	32,4%
Зараженные животные	3,39± 0,03	4,10± 0,06*,**	4,48± 0,02*,**	5,37± 0,06*,**	6,01± 0,05*,**	6,29± 0,01*,**	6,18± 0,05*,**
	32,0%	31,7%	31,5%	30,8%	30,7%	30,5%	30,4%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	4,50± 0,03*	5,44± 0,05*,**	6,30± 0,03*,**	6,45± 0,02*,**	6,52± 0,04*,**
	-	-	29,2%	30,8%	31,9%	30,3%	30,3%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,53± 0,05*	3,64± 0,04*,**	4,11± 0,03*,**	4,40± 0,01*,**	4,58± 0,04*,**
	-	-	26,6%	27,2%	28,8%	28,2%	28,2%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	3,10± 0,04	3,23± 0,06*	3,35± 0,03*,**	3,40± 0,04*,**	3,53± 0,05*,**	3,67± 0,04*,**
	-	26,9%	27,2%	27,4%	27,2%	26,9%	27,3%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,10± 0,05	3,13± 0,04*	3,16± 0,03*,**	3,14± 0,05*,**	3,12± 0,03*,**	3,11± 0,02*,**
	-	29,1%	28,8%	28,7%	27,7%	27,3%	26,8%
Лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,81± 0,29	5,79± 0,31	5,80± 0,27	5,78± 0,33	5,82± 0,26
	61,0 %	59,4%	60,6%	60,1%	60,8%	60,1%	60,8%
Зараженные животные	6,52± 0,12*	7,95± 0,22*,**	8,78± 0,31*,**	10,85± 0,12*,**	12,20± 0,25*,**	12,85± 0,41*,**	12,69± 0,43*,**
	64,1%	61,7%	61,7%	62,3%	59,2%	62,3%	62,3%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	-	9,90± 0,21*	10,94± 0,18*,**	12,07± 0,23*,**	13,30± 0,31*,**	13,11± 0,40*,**
	-	-	64,3%	62,1%	61,1%	62,5%	60,8%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	8,91± 0,27*	8,75± 0,19*,**	9,11± 0,21*,**	10,08± 0,34*,**	10,48± 0,42*,**
	-	-	67,0%	65,5%	63,8%	64,6%	64,6%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	7,77± 0,22*	7,96± 0,31*,**	8,12± 0,12*,**	8,34± 0,25*,**	8,77± 0,41*,**	8,91± 0,43*,**
	-	67,3%	67,0%	66,5%	66,8%	66,9%	66,3%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,91± 0,20*	7,06± 0,34*,**	7,16± 0,16*,**	7,47± 0,22*,**	7,56± 0,31*,**	7,75± 0,38*,**
	-	64,8%	64,9%	65,0%	65,9%	66,3%	66,8%
Т-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	4,06± 0,12	4,02± 0,10	4,05± 0,11	4,08± 0,13	4,04± 0,12	4,06± 0,14	4,07± 0,11
	42,7%	41,4%	42,3%	42,4%	42,3%	42,2%	42,6%
Зараженные животные	4,13±	4,15±	4,27±	4,46±	4,68±	4,70±	4,82±

	0,14 39,0%	0,22* 32,1%	0,11*,** 30,0%	0,16*,** 25,6%	0,14*,** 23,9%	0,18*,** 22,8%	0,09*,** 23,3%
Зараженные, получавшие альбендазол	- -	- -	4,12± 0,13* 26,8%	4,23± 0,17*,** 24,0%	4,30± 0,15*,** 21,8%	4,34± 0,19*,** 20,4%	4,28± 0,12*,** 19,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	- -	- -	4,10± 0,23 30,8%	4,12± 0,15*,** 30,8%	4,13± 0,18*,** 28,9%	4,16± 0,16*,** 26,7%	4,19± 0,13*,** 25,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	- -	4,02± 0,16 34,8%	3,97± 0,22 33,4%	3,92± 0,17*,** 32,1%	3,84± 0,19*,** 30,7%	3,90± 0,18*,** 29,8%	3,81± 0,15*,** 28,4%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	- -	4,08± 0,15 38,3%	4,10± 0,20 37,7%	4,06± 0,14 36,9%	4,04± 0,16 35,7%	3,98± 0,15*,** 34,9%	4,01± 0,13*,** 34,6%
В-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,36± 0,09 14,3%	1,32± 0,07 18,0%	1,38± 0,06 18,3%	1,35± 0,05 17,7%	1,34± 0,04 18,5%	1,36± 0,05 17,9%	1,37± 0,08 18,2%
Зараженные животные	1,88± 0,11* 17,9%	1,95± 0,10* 15,1%	2,46± 0,10*,** 17,3%	2,73± 0,08*,** 15,7%	3,54± 0,04*,** 18,1%	3,94± 0,07*,** 19,1%	3,86± 0,13*,** 18,6%
Зараженные, получавшие альбендазол	- -	- -	5,78± 0,09* 37,5%	6,71± 0,05*,** 38,1%	7,77± 0,07*,** 39,3%	8,96± 0,06*,** 42,1%	8,83± 0,12*,** 40,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	- -	- -	4,81± 0,11* 36,2%	4,63± 0,08* 34,7%	4,98± 0,06*,** 34,9%	5,92± 0,08*,** 37,9%	6,29± 0,10*,** 38,8%
Незараженные, получавшие альбендазол	- -	3,75± 0,17* 32,5%	3,99± 0,13* 33,6%	4,20± 0,11* 34,4%	4,50± 0,09*,** 36,1%	4,87± 0,06*,** 37,1%	5,10± 0,15*,** 37,9%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	- -	2,83± 0,12* 26,5%	2,96± 0,14* 27,2%	3,10± 0,09* 28,1%	3,43± 0,05*,** 30,2%	3,58± 0,11*,** 31,4%	3,74± 0,10*,** 32,2%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 53.

Изменение лейкоцитарной формулы мышей в острой фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=10	7 сут n=10	10 сут n=10	14 сут n=10	17 сут n=10	21 сут n=10	28 сут n=10
Общее число лейкоцитов М ±m (*10⁹/л)							
Контрольная группа (интактные)	9,51± 0,34	9,54± 0,30	9,42± 0,26	9,56± 0,31	9,44± 0,24	9,50± 0,33	9,48± 0,22
Зараженные животные	10,56± 0,23*	10,75± 0,33*	12,84± 0,31*,**	15,54± 0,12*,**	17,68± 0,28*,**	18,86± 0,23*,**	19,90± 0,43*,**

Зараженные, получавшие левамизол	-	-	11,66± 0,25*	12,38± 0,19*,**	12,60± 0,27*,**	12,45± 0,20*,**	12,30± 0,33*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	10,72± 0,26*	10,38± 0,39*,**	10,20± 0,47*,**	10,15± 0,25*,**	9,80± 0,38*,**
Незараженные, получавшие левамизол	-	9,79± 0,31*	9,94± 0,28*	10,18± 0,37*,**	9,94± 0,41*,**	9,90± 0,24*,**	9,82± 0,30*,**
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	9,61± 0,31	9,68± 0,28	9,74± 0,37*,**	9,70± 0,41*,**	9,62± 0,24*,**	9,56± 0,30*,**
Базофилы M ±m (*10⁹/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,14± 0,01	0,12± 0,03	0,12± 0,02	0,13± 0,01	0,11± 0,02	0,14± 0,01	0,12± 0,02
	1,5 %	1,3%	1,3%	1,4%	1,2%	1,5%	1,3%
Зараженные животные	0,16± 0,01	0,16± 0,01	0,21± 0,02*,**	0,25± 0,01*,**	0,28± 0,02*,**	0,28± 0,01*,**	0,35± 0,02*,**
	1,5%	1,5%	1,6%	1,6%	1,6%	1,5%	1,7%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	0,16± 0,03*	0,20± 0,02*,**	0,22± 0,03*,**	0,19± 0,02*,**	0,15± 0,03*,**
	-	-	1,4%	1,6%	1,7%	1,5%	1,2%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,15± 0,01	0,16± 0,03*,**	0,14± 0,02	0,15± 0,03	0,14± 0,02
	-	-	1,4%	1,5%	1,4%	1,5%	1,4%
Незараженные, получавшие левамизол	-	0,13± 0,03	0,15± 0,02	0,14± 0,01	0,16± 0,03*,**	0,15± 0,04	0,15± 0,01
	-	1,3%	1,5%	1,4%	1,6%	1,5%	1,5%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	0,12± 0,01	0,13± 0,02	0,13± 0,03	0,11± 0,02	0,12± 0,02	0,14± 0,03
	-	1,2%	1,3%	1,3%	1,1%	1,2%	1,5%
Эозинофилы M ±m (*10⁹/л), %							
Контрольная группа (интактные)	0,23± 0,03	0,25± 0,02	0,20± 0,03	0,26± 0,01	0,23± 0,03	0,24± 0,02	0,21± 0,03
	2,4%	2,6%	2,1%	2,7%	2,4%	2,5%	2,2%
Зараженные животные	0,34± 0,02*	0,49± 0,02*,**	0,52± 0,03*,**	0,58± 0,08*,**	0,63± 0,04*,**	0,67± 0,09*,**	0,78± 0,06*,**
	3,2%	4,6%	4,0%	3,7%	3,6%	3,6%	3,9%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	0,51± 0,04*	0,48± 0,05*	0,33± 0,03*,**	0,30± 0,06*,**	0,28± 0,04*,**
	-	-	4,4%	3,9%	2,6%	2,4%	2,3%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,35± 0,02*	0,32± 0,04*,**	0,30± 0,02*,**	0,26± 0,04**	0,24± 0,05**
	-	-	3,3%	3,1%	2,9%	2,6%	2,4%
Незараженные, получавшие левамизол	-	0,28± 0,01	0,30± 0,03*	0,31± 0,02*,**	0,29± 0,04*,**	0,28± 0,03	0,26± 0,03
	-	2,9%	3,0%	3,0%	2,9%	2,8%	2,6%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	0,27± 0,02	0,25± 0,01	0,24± 0,03	0,23± 0,05**	0,21± 0,02**	0,22± 0,01**
	-	2,8%	2,6%	2,5%	2,4%	2,2%	2,3%
Моноциты M ±m (*10⁹/л), %							

Контрольная группа (интактные)	0,25± 0,02	0,20± 0,03	0,23± 0,02	0,21± 0,01	0,24± 0,02	0,26± 0,03	0,25± 0,02
	2,6%	2,1%	2,4%	2,2%	2,5%	2,7%	2,6%
Зараженные животные	0,32± 0,03*	0,39± 0,02*,**	0,40± 0,04*,**	0,43± 0,03*,**	0,45± 0,08*,**	0,46± 0,02*,**	0,47± 0,03*,**
	3,0%	3,6%	3,1%	2,8%	2,6%	2,4%	2,4%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	0,39± 0,02*	0,40± 0,04*,**	0,36± 0,05*	0,34± 0,03*,**	0,33± 0,04*,**
	-	-	3,3%	3,2%	2,9%	2,7%	2,7%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,30± 0,03*	0,29± 0,05*,**	0,26± 0,04*	0,24± 0,03*,**	0,23± 0,06*,**
	-	-	2,8%	2,8%	2,6%	2,4%	2,3%
Незараженные, получавшие левамизол	-	0,29± 0,01*	0,31± 0,04*	0,28± 0,03*	0,26± 0,02	0,26± 0,05	0,24± 0,04**
	-	2,9%	3,1%	2,8%	2,6%	2,0%	2,4%
Незараженные, получавш ие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	0,27± 0,02*	0,28± 0,03*	0,28± 0,02*	0,27± 0,04*	0,25± 0,06	0,22± 0,05**
	-	2,8%	2,9%	2,9%	2,8%	2,6%	2,3%
Гетерофилы (нейтрофилы) $M \pm m (*10^9/л)$, %							
Контрольная группа (интактные)	3,09± 0,06	3,05± 0,04	3,02± 0,03	3,07± 0,05	3,01± 0,02	3,08± 0,05	3,06± 0,04
	32,5%	32,0%	32,1%	32,1%	31,9%	32,4%	32,2%
Зараженные животные	3,44± 0,04	3,46± 0,05*	3,51± 0,03*,**	3,68± 0,04*,**	3,90± 0,02*,**	4,01± 0,03*,**	4,10± 0,02*,**
	32,6%	32,2%	27,3%	23,7%	22,1%	21,3%	20,6%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	3,53± 0,04*	3,60± 0,06*,**	3,74± 0,05*,**	3,61± 0,02*,**	3,55± 0,04*,**
	-	-	30,3%	29,1%	29,7%	28,9%	28,9%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,25± 0,03*	3,22± 0,05*,**	3,20± 0,04*,**	3,11± 0,03*,**	3,10± 0,02*,**
	-	-	30,3%	31,0%	31,4%	30,6%	31,6%
Незараженные, получавшие левамизол	-	3,13± 0,02*	3,15± 0,03*	3,18± 0,05*,**	3,12± 0,04*	3,10± 0,03*,**	3,09± 0,02*,**
	-	31,9%	31,7%	31,2%	31,4%	31,2%	31,5%
Незараженные, получавш ие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	3,11± 0,03*	3,09± 0,04	3,08± 0,06**	3,06± 0,05*,**	3,04± 0,04*,**	3,05± 0,03**
	-	32,4%	31,9%	31,6%	31,5%	31,6%	31,9%
Лимфоциты $M(*10^9/л) \pm m$, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,70± 0,22	5,72± 0,34	5,79± 0,32	5,75± 0,31	5,71± 0,35
	61,0 %	60,4%	60,5%	59,8%	61,3%	60,5%	60,2%
Зараженные животные	7,10± 0,23*	7,89± 0,43*,**	9,04± 0,21*,**	10,45± 0,53*,**	12,20± 0,34*,**	13,12± 0,28*,**	14,21± 0,19*,**
	67,2%	73,4%	70,4%	67,2%	69,0%	69,6%	71,4%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	7,07± 0,23*	7,70± 0,50*,**	7,95± 0,32*,**	8,01± 0,26*,**	7,99± 0,17*,**
	-	-	60,6%	62,2%	63,1%	64,5%	64,9%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с	-	-	6,67± 0,23*	6,39± 0,50*,**	6,30± 0,32*,**	6,39± 0,26*,**	6,09± 0,17*,**
	-	-	60,6%	62,2%	63,1%	64,5%	64,9%

ронколейкином	-	-	62,2%	61,6%	61,7%	62,9%	62,3%
Незараженные, получавшие левамизол	-	5,96± 0,34*	6,03± 0,24*	6,27± 0,50*,**	6,11± 0,31*,**	6,11± 0,25*,**	6,08± 0,17*,**
	-	61,0%	60,7%	61,6%	61,5%	62,5%	62,0%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	5,84± 0,23*	5,93± 0,26*,**	6,01± 0,34*,**	6,03± 0,31*,**	6,00± 0,25*,**	5,93± 0,17*,**
	-	60,8%	61,3%	61,7%	62,2%	62,4%	62,0%
Т-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	4,06± 0,12	4,10± 0,10	4,02± 0,13	4,08± 0,11	4,06± 0,12	4,04± 0,14	4,05± 0,09
	42,7%	42,9%	42,7%	42,7%	43,0%	42,5%	42,7%
Зараженные животные	4,12± 0,06	4,09± 0,07	4,11± 0,09*	4,13± 0,04*	4,18± 0,07*,**	4,21± 0,08*,**	4,22± 0,06*,**
	39,0%	38,0%	32,0%	26,6%	23,6%	22,3%	21,2%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	4,15± 0,07*	4,18± 0,06*,**	4,23± 0,04*,**	4,20± 0,07*,**	4,17± 0,09*,**
	-	-	35,6%	33,8%	33,6%	33,7%	33,9%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,13± 0,05*	4,10± 0,04*,**	4,12± 0,02*,**	4,11± 0,06*,**	4,14± 0,07*,**
	-	-	38,5%	39,5%	40,4%	40,5%	42,2%
Незараженные, получавшие левамизол	-	4,10± 0,04	4,12± 0,06*	4,11± 0,03*	4,11± 0,05*	4,10± 0,03*	4,12± 0,04*
	-	41,9%	41,4%	40,4%	41,3%	41,4%	41,9%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	4,05± 0,03	4,07± 0,04*	4,10± 0,02**	4,08± 0,03**	4,11± 0,05*,**	4,09± 0,06*,**
	-	42,1%	42,0%	42,1%	42,1%	42,7%	42,8%
В-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,36± 0,09	1,40± 0,05	1,32± 0,06	1,34± 0,07	1,37± 0,04	1,35± 0,08	1,33± 0,03
	14,3%	14,7%	14,0%	14,0%	14,5%	14,2%	14,0%
Зараженные животные	2,08± 0,07*	3,10± 0,06*,**	3,35± 0,03*,**	4,32± 0,04*,**	4,40± 0,05*,**	4,80± 0,05*,**	5,13± 0,08*,**
	19,7%	28,8%	26,1%	27,8%	24,9%	25,5%	25,8%
Зараженные, получавшие левамизол	-	-	2,92± 0,06*	3,52± 0,08*,**	3,72± 0,06*,**	3,81± 0,04*,**	3,82± 0,05*,**
	-	-	25,0%	28,4%	29,5%	30,6%	31,0%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	-	2,54± 0,04*	2,29± 0,06*,**	2,18± 0,08*,**	2,28± 0,05*,**	1,95± 0,03*,**
	-	-	23,7%	22,1%	21,4%	22,5%	19,9%
Незараженные, получавшие левамизол	-	1,86± 0,03*	1,91± 0,05*,**	2,16± 0,04*,**	2,00± 0,06*,**	2,01± 0,04*,**	1,96± 0,05*,**
	-	18,9%	19,2%	21,2%	20,1%	20,3%	19,9%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	1,79± 0,04*	1,86± 0,05*,**	1,91± 0,07*,**	1,95± 0,06*,**	1,89± 0,03*,**	1,98± 0,04*,**
	-	18,6%	19,2%	19,6%	20,1%	19,6%	20,7%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 54.

**Изменение лейкоцитарной формулы кроликов в острой фазе пассалуроза
при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии						
	3 сут n=5	7 сут n=5	10 сут n=5	14 сут n=5	17 сут n=5	21 сут n=5	28 сут n=5
Общие лейкоциты М (*10⁹/л) ±m							
Контрольная группа (интактные)	7,61± 0,21	7,58± 0,19	7,64± 0,11	7,62± 0,20	7,60± 0,14	7,68± 0,23	7,65± 0,17
Зараженные животные	9,65± 0,13*	11,45± 0,20*,**	12,98± 0,18*,**	14,50± 0,15*,**	16,76± 0,22*,**	17,20± 0,19*,**	18,64± 0,23*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	13,84± 0,16*	15,11± 0,19*,**	17,43± 0,21*,**	18,67± 0,17*,**	18,85± 0,20*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	9,80± 0,15*	10,26± 0,13*,**	10,60± 0,20*,**	10,88± 0,14*,**	11,13± 0,23*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	8,48± 0,13*	9,10± 0,17*,**	9,56± 0,15*,**	9,85± 0,19*,**	9,90± 0,24*,**	10,24± 0,21*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	8,05± 0,15*	8,18± 0,14*,**	8,34± 0,11*,**	8,55± 0,18*,**	8,41± 0,22*,**	8,26± 0,16*,**
Базофилы М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,16± 0,02	0,12± 0,01	0,13± 0,01	0,15± 0,02	0,16± 0,01	0,14± 0,01	0,16± 0,03
	2,1%	1,6%	1,7%	1,9%	2,1%	1,8%	2,1%
Зараженные животные	0,20± 0,03	0,24± 0,02*	0,29± 0,01*,**	0,32± 0,01*,**	0,39± 0,02*,**	0,40± 0,03*,**	0,43± 0,04*,**
	2,1%	2,1%	2,2%	2,2%	2,3%	2,3%	2,3%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	0,30± 0,02*	0,33± 0,01*,**	0,39± 0,01*,**	0,41± 0,02*,**	0,44± 0,03*,**
	-	-	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,3%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,23± 0,02*	0,24± 0,03*	0,22± 0,02*	0,20± 0,04*	0,19± 0,02
	-	-	2,3%	2,3%	2,1%	1,8%	1,7%
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	0,18± 0,01*	0,20± 0,03*	0,21± 0,02*	0,22± 0,01*,**	0,21± 0,03*	0,22± 0,01*,**
	-	2,1%	2,2%	2,2%	2,2%	2,1%	2,1%
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,17± 0,02*	0,18± 0,03*	0,17± 0,01*	0,19± 0,04*,**	0,18± 0,02*	0,20± 0,01*,**
	-	2,1%	2,2%	2,0%	2,2%	2,1%	2,4%
Эозинофилы М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,13± 0,01	0,15± 0,02	0,12± 0,01	0,16± 0,02	0,13± 0,01	0,14± 0,03	0,13± 0,01
	1,7%	1,9%	1,6%	2,0%	1,7%	1,8%	1,7%
Зараженные животные	0,18± 0,02	0,27± 0,01*,**	0,32± 0,01*,**	0,39± 0,02*,**	0,43± 0,03*,**	0,46± 0,03*,**	0,48± 0,02*,**
	1,9%	2,4%	2,5%	2,7%	2,6%	2,7%	2,6%

Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	0,34± 0,01*	0,42± 0,03*,**	0,45± 0,03*,**	0,48± 0,02*,**	0,51± 0,02*,**
	-	-	2,5%	2,7%	2,7%	2,6%	2,7%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,30± 0,02*	0,32± 0,03*,**	0,35± 0,04*,**	0,38± 0,02*,**	0,38± 0,01*,**
	-	-	3,1%	3,1%	3,3%	3,5%	3,4%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	0,18± 0,02*	0,19± 0,02*	0,21± 0,01*	0,23± 0,04*,**	0,24± 0,01*,**	0,30± 0,01*,**
	-	2,1%	2,1%	2,2%	2,3%	2,4%	2,9%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,18± 0,01	0,19± 0,03*	0,18± 0,02	0,17± 0,02*	0,18± 0,01*	0,20± 0,02*
	-	2,2%	2,3%	2,2%	2,0%	2,1%	2,4%
Моноциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,14± 0,03	0,15± 0,02	0,17± 0,03	0,16± 0,01	0,14± 0,03	0,15± 0,02	0,14± 0,04
	1,8%	2,0%	2,2%	2,1%	1,8%	1,9%	1,8%
Зараженные животные	0,16± 0,04	0,19± 0,02*	0,21± 0,01*,**	0,24± 0,03*,**	0,27± 0,03*,**	0,29± 0,04*,**	0,30± 0,01*,**
	1,7%	1,7%	1,6%	1,7%	1,6%	1,7%	1,6%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	0,23± 0,02*	0,25± 0,03*,**	0,27± 0,02*,**	0,30± 0,03*,**	0,31± 0,02*,**
	-	-	1,7%	1,7%	1,5%	1,6%	1,6%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,19± 0,02*	0,20± 0,02*,**	0,20± 0,02*,**	0,21± 0,01*,**	0,22± 0,02*,**
	-	-	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	2,0%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	0,18± 0,01	0,19± 0,03	0,20± 0,01*	0,21± 0,03*	0,23± 0,02*,**	0,24± 0,03*,**
	-	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	2,3%	2,3%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,17± 0,02	0,17± 0,01	0,18± 0,03	0,19± 0,02*	0,18± 0,02*	0,19± 0,01*
	-	2,1%	2,1%	2,2%	2,2%	2,1%	2,3%
Гетерофилы (нейтрофилы) М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,45± 0,06	3,40± 0,04	3,43± 0,05	3,44± 0,03	3,45± 0,02	3,46± 0,03	3,42± 0,04
	45,3%	44,9%	44,9%	45,1%	45,3%	45,1%	44,8%
Зараженные животные	4,28± 0,04*	4,98± 0,03*,**	5,55± 0,05*,**	6,13± 0,02*,**	7,01± 0,04*,**	7,02± 0,03*,**	7,55± 0,02*,**
	44,3%	43,4%	42,8%	42,2%	41,8%	40,8%	40,5%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	5,65± 0,02*	6,20± 0,04*,**	7,15± 0,06*,**	7,22± 0,05*,**	7,76± 0,04*,**
	-	-	40,8%	41,0%	41,0%	38,7%	41,1%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,60± 0,03*	4,56± 0,03*	4,62± 0,05*,**	4,60± 0,03*,**	4,88± 0,02*,**
	-	-	46,9%	44,4%	43,6%	42,3%	43,8%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	3,60± 0,02*	3,64± 0,03*,**	3,68± 0,02*,**	3,80± 0,04*,**	3,82± 0,04*,**	3,88± 0,03*,**
	-	42,5%	40,0%	38,5%	38,6%	38,6%	37,9%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,44± 0,03*	3,50± 0,01*,**	3,51± 0,01*,**	3,52± 0,03*,**	3,50± 0,02*,**	3,48± 0,01*,**
	-	42,5%	40,0%	38,5%	38,6%	38,6%	37,9%

с ронколейкином	-	42,7%	42,8%	42,1%	41,2%	41,6%	42,1%
Лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,73± 0,04	3,75± 0,03	3,70± 0,04	3,76± 0,05	3,72± 0,02	3,74± 0,04	3,75± 0,03
	49,1%	50,9%	50,6%	51,5%	52,4%	52,1%	50,8%
Зараженные животные	4,83± 0,03*	5,77± 0,05*,**	6,61± 0,06*,**	7,42± 0,2*,**	8,66± 0,04*,**	9,03± 0,02*,**	9,88± 0,07*,**
	50,0%	50,4%	50,9%	51,2%	51,7%	52,5%	53,0%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	7,41± 0,05*	7,91± 0,3*,**	9,17± 0,05*,**	10,26± 0,04*,**	9,83± 0,05*,**
	-	-	52,8%	52,4%	52,6%	54,9%	52,3%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	4,48± 0,06*	4,94± 0,5*,**	5,21± 0,04*,**	5,49± 0,03*,**	5,46± 0,04*,**
	-	-	45,8%	48,3%	49,1%	50,5%	49,1%
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	4,34± 0,03*	4,88± 0,05*,**	5,26± 0,6*,**	5,39± 0,05*,**	5,40± 0,02*,**	5,60± 0,03*,**
	-	51,2%	53,6%	55,0%	54,8%	54,8%	54,8%
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,09± 0,02*	4,14± 0,03*,**	4,30± 0,4*,**	4,48± 0,06*,**	4,37± 0,03*,**	4,19± 0,02*,**
	-	50,9%	50,6%	51,5%	52,4%	52,1%	50,8%
Т-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	2,61± 0,05	2,64± 0,04	2,60± 0,03	2,58± 0,05	2,61± 0,06	2,60± 0,05	2,62± 0,04
	34,3%	34,8%	34,0%	33,9%	34,3%	33,9%	34,2%
Зараженные животные	3,38± 0,09*	3,50± 0,14*	3,70± 0,11*,**	3,44± 0,13*	3,77± 0,09*,**	3,89± 0,14*,**	3,60± 0,12*,**
	35,0%	30,6%	28,5%	23,7%	22,5%	22,6%	19,3%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	3,78± 0,16*	3,53± 0,15*	3,84± 0,07*,**	3,96± 0,11*,**	4,04± 0,14*,**
	-	-	27,3%	23,4%	22,0%	21,2%	21,4%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	3,27± 0,13*	3,34± 0,17*	3,49± 0,11*,**	3,40± 0,14*,**	3,66± 0,16*,**
	-	-	33,4%	32,6%	32,9%	31,3%	32,8%
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	2,87± 0,15*	2,96± 0,17*	3,11± 0,13*	3,27± 0,12*,**	3,30± 0,13*,**	3,41± 0,15*,**
	-	33,8%	32,5%	32,5%	33,2%	33,3%	33,3%
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,74± 0,15*	2,80± 0,17*	2,94± 0,13*	3,81± 0,12*,**	3,74± 0,13*,**	3,72± 0,15*,**
	-	34,0%	34,2%	35,2%	44,5%	44,5%	45,0%
В-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,75± 0,07	1,11± 0,04	1,10± 0,05	1,18± 0,03	1,11± 0,06	1,14± 0,05	1,13± 0,04
	9,9%	16,1%	16,6%	17,6%	18,1%	18,2%	16,6%
Зараженные животные	0,96± 0,04	1,36± 0,05*	1,90± 0,04*,**	2,45± 0,06*,**	2,74± 0,09*,**	2,87± 0,07*,**	3,28± 0,06*,**
	10,0%	11,9%	14,6%	16,9%	16,3%	16,7%	17,6%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	-	3,63± 0,06*	4,38± 0,07*,**	5,33± 0,05*,**	6,30± 0,05*,**	5,79± 0,03*,**
	-	-	25,5%	29,0%	30,6%	33,7%	30,9%
Зараженные, получавшие	-	-	1,21±	1,60±	1,72±	2,09±	1,80±

мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	-	0,05*	0,06*,**	0,04*,**	0,03*,**	0,05*,**
			12,4%	15,7%	16,2%	19,2%	16,3%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	1,47± 0,02*	1,92± 0,07*,**	2,15± 0,05*,**	2,12± 0,03*,**	2,10± 0,04*,**	2,19± 0,06*,**
	-	17,4%	21,1%	22,5%	21,6%	21,5%	21,5%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,35± 0,03*	1,34± 0,05*,**	0,47± 0,04*,**	1,36± 0,06*,**	0,63± 0,03*,**	0,47± 0,05*,**
	-	16,9%	16,4%	16,3%	7,9%	7,6%	5,8%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 55.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные животные)	409,51 ± 2,33	411,30 ± 2,21	407,54 ± 2,45	410,42 ± 2,20	408,21 ± 2,37	409,28 ± 2,43	410,56 ± 2,31
Зараженные животные	1011,66 ± 5,37*	997,48 ± 5,16*,**	653,20 ± 5,38*,**	590,46 ± 6,43*,**	519,64 ± 4,83*,**	488,26 ± 5,94*,**	462,48 ± 6,30*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	1030,52 ± 5,24*	1008,34 ± 6,49*	851,23 ± 6,34*,**	654,42 ± 5,66*,**	578,55 ± 5,79*,**	512,44 ± 6,90*,**	497,59 ± 5,41*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	687,62 ± 5,35*	626,41 ± 5,36*,**	603,24 ± 5,35*,**	552,42 ± 6,41*,**	490,22 ± 4,77*,**	462,29 ± 5,84*,**	423,41 ± 6,36*,**
OxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	16,50 ± 0,21	16,45 ± 0,21	16,53 ± 0,21	16,51 ± 0,21	16,48 ± 0,21	16,52 ± 0,21	16,46 ± 0,21
Зараженные животные	15,13 ± 0,27*	14,78 ± 0,15*,**	17,25 ± 0,34*,**	16,78 ± 0,65**	16,57 ± 0,42**	16,46 ± 0,53**	16,38 ± 0,67**
Зараженные, получавшие альбендазол	16,10 ± 0,22*	16,58 ± 0,19*,**	16,74 ± 0,31*,**	16,90 ± 0,63**	17,24 ± 0,47**	17,41 ± 0,58**	17,69 ± 0,64**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	16,39 ± 0,23*	16,66 ± 0,17*,**	16,54 ± 0,33**	16,61 ± 0,65**	16,58 ± 0,43**	16,62 ± 0,55**	16,66 ± 0,62**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 56.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении моно- и комплексной терапии

	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии
--	---

Группы животных	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	409,51 ± 2,34	410,56 ± 2,31	412,36 ± 2,30	411,29 ± 2,21	410,88 ± 2,40	408,51 ± 2,38	411,34 ± 2,41
Зараженные животные	823,31 ± 5,43*	756,38 ± 4,42*,**	682,60 ± 5,31*,**	623,39 ± 3,70*,**	546,53 ± 3,82*,**	485,45 ± 4,41*,**	443,47 ± 5,53*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	784,47 ± 4,40*	722,58 ± 5,36*,**	614,55 ± 3,63*,**	522,36 ± 3,58*,**	454,43 ± 4,56*,**	438,41 ± 5,42*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	547,51 ± 4,35*	526,51 ± 5,37*,**	518,45 ± 3,60*,**	475,31 ± 3,51*,**	426,37 ± 4,44*,**	418,33 ± 5,40*,**
ОхуStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	16,50 ± 0,22	16,70 ± 0,20	16,58 ± 0,24	16,64 ± 0,19	16,55 ± 0,23	16,51 ± 0,32	16,66 ± 0,25
Зараженные животные	12,15 ± 0,13*	12,46 ± 0,21*,**	13,17 ± 0,18*,**	14,84 ± 0,33*,**	15,16 ± 0,40*,**	15,66 ± 0,54*,**	16,13 ± 0,35**
Зараженные, получавшие левамизол	-	15,55 ± 0,20*	15,59 ± 0,19*,**	16,22 ± 0,31*,**	16,30 ± 0,42*,**	16,64 ± 0,55*,**	16,80 ± 0,38**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	15,49 ± 0,31*	16,10 ± 0,16*,**	16,33 ± 0,30*,**	16,40 ± 0,44*,**	16,44 ± 0,34*,**	16,60 ± 0,55**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 57.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	609,57 ± 2,38	611,94 ± 3,72	612,47 ± 4,53	653,83 ± 4,49	631,65 ± 5,17	649,56 ± 6,09	632,26 ± 6,11
Зараженные животные	1419,57 ± 2,98 *	1311,74 ± 3,77 *,**	1202,4 ± 4,53*,**	1053,4 ± 4,49*,**	931,95 ± 6,55*,**	889,50 ± 7,06*,**	766,34 ± 5,28*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	1385,71 ± 3,66 *	1366,7 ± 4,49*,**	1124,8 ± 4,55*,**	928,77 ± 6,38*,**	856,79 ± 7,24*,**	723,30 ± 5,37*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	1150,63 ± 3,69 *	1003,8 ± 4,41*,**	874,34 ± 4,57*,**	743,68 ± 6,34*,**	690,53 ± 7,54*,**	650,22 ± 5,40*,**
ОхуStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							

Контрольная группа	86,50± 0,23	86,80± 0,37	88,75± 0,58	87,26± 0,48	85,13± 0,27	85,03± 0,15	87,22± 0,18
Зараженные животные	96,55± 0,90*	106,81± 0,75*,**	128,34± 0,34*,**	137,27± 0,64*,**	145,65± 0,25*,**	155,24± 0,86*,**	164,20± 0,63*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	124,80± 0,67*	145,38± 0,38*,**	169,44± 0,54*,**	183,60± 0,28*,**	192,34± 0,46*,**	200,44± 0,61*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	108,66± 0,65*	115,30± 0,39*,**	102,39± 0,44*,**	94,66± 0,26*,**	85,39± 0,16**	82,41± 0,31*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 58.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	422,55 ± 2,34	411,86 ± 3,71	428,40 ± 4,55	436,86 ± 4,40	450,61 ± 5,15	442,50 ± 6,05	432,28 ± 6,10
Зараженные животные	623,51± 2,77 *	568,70± 3,82 *,**	534,30± 4,67*,**	455,21± 4,57*,**	414,10± 6,59*,**	396,74± 7,28*,**	364,35± 5,33*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	645,71± 3,78 *,**	594,36± 4,55*,**	557,33± 4,63*,**	536,16± 6,51*,**	520,66± 7,46*,**	518,30± 5,30*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	504,66± 3,67 *,**	483,34± 4,58*,**	450,29± 4,61*,**	434,22± 6,53**	428,61± 6,48**	410,45± 5,47*,**
Незараженные, получавшие медамин	450,52± 2,53 *	478,62± 3,47 *,**	489,47± 4,55*,**	513,21± 4,64*,**	538,24± 6,58**	563,60± 6,42**	584,44± 5,43*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	433,61± 2,61 *	451,60± 3,53 *,**	460,42± 4,46*,**	462,20± 4,56*,**	468,28± 5,33**	463,65± 5,84**	452,40± 5,59*,**
ОxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	283,50± 0,28	286,82± 0,36	288,73± 0,54	267,24± 0,49	285,10± 0,37	280,09± 0,35	287,33± 0,48
Зараженные животные	340,52± 0,85*	368,23± 0,77*,**	390,56± 0,39*,**	437,20± 0,60*,**	445,67± 0,27*,**	459,33± 0,56*,**	484,25± 0,71*,**

Зараженные, получавшие медамин	-	389,37± 0,65*,**	435,44± 0,41*,**	465,28± 0,54*,**	488,61± 0,29*,**	538,39± 0,50*,**	562,23± 0,63*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	349,35± 0,60*,**	367,40± 0,49*,**	379,26± 0,52*,**	382,56± 0,34*,**	396,22± 0,46*,**	403,31± 0,58*,**
Незараженные, получавшие медамин	302,16± 0,55*	325,30± 0,63*,**	344,37± 0,53*,**	360,22± 0,47*,**	371,54± 0,36*,**	382,12± 0,42*,**	388,42± 0,55*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	295,02± 0,43*	304,38± 0,51*,**	315,30± 0,63*,**	326,23± 0,49*,**	334,42± 0,46*,**	322,10± 0,44*,**	308,33± 0,59*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 59.

Динамика изменения показателей оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови цыплят при хроническом течении гетеракидоза и проведении моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АОРР (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	422,55 ± 2,34	411,86 ± 3,71	428,40 ± 4,55	436,86 ± 4,40	450,61 ± 5,15	442,50 ± 6,05	432,28 ± 6,10
Зараженные животные	586,44± 2,64 *	550,72± 3,52 *,**	522,39±4, 47*,**	469,33±4, 37*,**	402,13±6, 55*,**	356,70±7, 48*,**	342,30± 5,39*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	607,86± 3,67 *,**	585,30±4, 45*,**	560,43±4, 39*,**	532,56±6, 50*,**	511,63±7, 42*,**	480,29± 5,34*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	469,84± 3,60 *,**	446,34±4, 53*,**	430,15±4, 46*,**	422,64±6, 52*,**	400,58±7, 49*,**	402,27± 5,36*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	472,56± 2,66 *	485,74± 3,53 *,**	503,22±4, 58*,**	519,78±4, 49*,**	533,60±6, 50*,**	548,56±7, 43*,**	562,78± 5,37*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и	452,44± 2,60 *	466,76± 3,47 *,**	478,31±4, 53*,**	463,66±4, 47*,**	468,33±6, 48*,**	462,45±7, 56*,**	457,46± 5,69*,**

OxyStat (мкмоль/л) (M ± m, P)							
Контрольная группа	283,50± 0,28	286,82± 0,36	288,73± 0,54	267,24± 0,49	285,10± 0,37	280,09± 0,35	287,33± 0,48
Зараженные животные	510,48± 0,67*	563,20± 0,74*,**	590,67± 0,33*,**	602,18± 0,64*,**	645,56± 0,29*,**	659,84± 0,54*,**	680,27± 0,70*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	584,44± 0,61*,**	623,55± 0,43*,**	639,45± 0,55*,**	667,49± 0,37*,**	690,56± 0,48*,**	709,34± 0,56*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	367,45± 0,70*,**	314,46± 0,31*,**	302,24± 0,66*,**	294,57± 0,34*,**	281,80± 0,59**	274,56± 0,73*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	298,46± 0,54*	312,40± 0,63*,**	316,34± 0,42*,**	328,56± 0,55*,**	345,50± 0,48*,**	365,83± 0,53**	372,44± 0,66*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	280,56± 0,50*	287,47± 0,66**	295,30± 0,48*,**	289,67± 0,45*,**	292,56± 0,38*,**	276,80± 0,57**	272,47± 0,61*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 60.

Динамика содержания цитокинов в крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	6,51± 0,16	6,58± 0,14	6,50± 0,18	6,53± 0,16	6,54± 0,12	6,60± 0,17	6,57± 0,14
Зараженные животные	14,99± 0,48*	17,98± 0,39*,**	13,78± 0,31*,**	11,95± 0,43*,**	9,65± 0,25*,**	7,47± 0,28*,**	7,08± 0,49**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	11,38± 0,34*	11,16± 0,21*,**	10,88± 0,46*,**	9,76± 0,28*,**	8,60± 0,23*,**	8,11± 0,41*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	10,22± 0,31*	10,10± 0,28*	9,84± 0,36*,**	9,52± 0,29*,**	9,39± 0,33*,**	9,14± 0,31*,**

IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	20,76± 0,28	20,22± 0,25	20,67± 0,24	20,52± 0,18	20,44± 0,20	20,63± 0,26	20,56± 0,21
Зараженные животные	67,51± 0,86*	49,54± 1,87*,**	40,41± 2,13*,**	38,57± 2,42*,**	30,01± 1,93*,**	27,56± 1,53*,**	27,24± 1,38*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	50,47± 1,66*	47,45± 1,53*,**	44,50± 1,40*,**	42,33± 1,74*,**	40,59± 1,87*,**	38,20± 1,34*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	43,49± 1,45*	39,36± 1,58*,**	34,68± 1,49*,**	29,64± 1,84*,**	25,50± 1,57*,**	23,27± 1,46*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	5,50± 0,16	5,38± 0,14	5,55± 0,18	5,51± 0,16	5,47± 0,13	5,42± 0,15	5,53± 0,17
Зараженные животные	10,89± 0,41*,**	12,29± 0,77*,**	12,89± 0,44*,**	13,27± 0,53*,**	13,64± 0,48*,**	13,77± 0,61*,**	13,60± 0,52*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	12,91± 0,57*	13,66± 0,46*,**	13,90± 0,50*,**	14,17± 0,38*,**	14,35± 0,63*,**	14,89± 0,44*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	9,57± 0,45*	10,03± 0,48*,**	10,11± 0,30*,**	10,34± 0,36*,**	10,69± 0,53*,**	10,77± 0,47*,**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	12,84± 0,21	12,76± 0,27	12,80± 0,24	12,62± 0,20	12,88± 0,28	12,68± 0,36	12,70± 0,31
Зараженные животные	20,90± 0,56*	16,80± 0,21*,**	13,89± 0,35*,**	12,78± 0,42**	12,64± 0,29**	12,42± 0,37**	12,28± 0,24*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	16,97± 0,27*	16,38± 0,45*,**	15,70± 0,47*,**	15,64± 0,39*,**	15,49± 0,36*,**	15,21± 0,55*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	14,88± 0,23*	14,35± 0,41*,**	13,89± 0,43*,**	13,45± 0,37*,**	13,17± 0,46*,**	12,80± 0,58*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	18,43± 0,19	18,66± 0,17	18,54± 0,14	18,48± 0,20	18,60± 0,16	18,53± 0,18	18,49± 0,21
Зараженные животные	40,62 ± 0,40*	38,54± 0,31*	36,78± 0,28*,**	28,44 ± 0,45*,**	26,61± 0,37*,**	20,46 ± 0,56*,**	20,63 ± 0,66*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	38,61± 0,39*	36,99± 0,24*,**	34,36 ± 0,35*,**	32,69± 0,32*,**	30,80 ± 0,46*,**	30,77 ± 0,60*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	30,55± 0,34*	24,67± 0,28*,**	22,89 ± 0,31*,**	20,61± 0,39*,**	19,84 ± 0,26*,**	19,34 ± 0,55*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,50± 0,26	2,58± 0,21	2,61± 0,16	2,48± 0,24	2,54± 0,18	2,62± 0,22	2,70± 0,25
Зараженные животные	4,22± 0,44*	4,13± 0,38*	3,87± 0,29*,**	3,26± 0,42*,**	3,07± 0,31*,**	2,79± 0,46*,**	2,67± 0,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	5,35± 0,31*	5,80± 0,27*,**	6,11± 0,38*,**	6,39± 0,30*,**	6,76± 0,44*,**	6,95± 0,37*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,48± 0,38*	3,36± 0,25*,**	3,18± 0,34*,**	2,98± 0,39*,**	2,70± 0,24*,**	2,66± 0,33*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 61.

**Динамика содержания цитокинов в крови мышей
в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,51± 0,16	6,58± 0,16	6,75± 0,18	6,62± 0,14	6,64± 0,13	6,46± 0,17	6,88± 0,16
Зараженные животные	16,38± 0,14*	14,30 ± 0,23*,**	13,47± 0,40*,**	12,56± 0,32*,**	11,31± 0,18*,**	10,31± 0,22*,**	8,39± 0,41*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	15,22 ± 0,28*	14,35± 0,30*,**	13,06± 0,38*,**	12,78± 0,22*,**	12,44± 0,24*,**	10,47± 0,31*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	11,36 ± 0,21*	10,40± 0,45*,**	9,59± 0,36*,**	8,34± 0,19*,**	8,11± 0,24*,**	7,30± 0,33**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	20,76± 0,28	20,48± 0,24	20,69± 0,28	20,62± 0,20	20,48± 0,27	20,75± 0,25	20,60± 0,31
Зараженные животные	63,32± 0,23*	55,31± 1,53*,**	49,02± 1,03*,**	42,76± 1,30*,**	38,43± 1,49*,**	34,01± 2,01*,**	30,51± 2,15*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	58,38± 1,23*	54,09± 1,34*,**	52,06± 1,46*,**	48,47± 1,40*,**	44,26± 2,12*,**	40,55± 2,26*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	47,42± 1,40*	38,33± 1,36*,**	32,36± 1,42*,**	28,40± 1,39*,**	24,21± 2,25*,**	20,59± 2,49**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,50± 0,16	5,65± 0,18	5,80± 0,21	5,73± 0,19	5,62± 0,24	5,59± 0,17	5,66± 0,14
Зараженные животные	16,36± 0,24*	15,41± 0,17*,**	15,06± 0,21*,**	14,36± 0,37*,**	12,88± 0,23*,**	11,84± 0,19*,**	10,16± 0,25*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	12,33± 0,19*	12,01± 0,24*	11,88± 0,31*,**	11,24± 0,28*,**	10,70± 0,29*,**	10,10± 0,20*,**
Зараженные, получавшие левамизол и	-	10,39± 0,18*	10,03± 0,20*	9,77± 0,42*,**	8,20± 0,35*,**	7,74± 0,27*,**	6,16± 0,24**

гамавит ронколейкином							
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	12,84± 0,21	12,64± 0,32	12,70± 0,29	12,81± 0,26	12,68± 0,19	12,80± 0,24	12,72± 0,30
Зараженные животные	28,45± 0,27*	24,53± 0,40*,**	22,05± 0,31*,**	19,67± 0,29*,**	17,45± 0,17*,**	15,98± 0,42*,**	13,45± 0,33*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	20,47± 0,37*	19,40± 0,39*,**	18,39± 0,20*,**	16,33± 0,13*,**	14,22± 0,37*,**	12,40± 0,29**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	16,36± 0,31*	15,48± 0,29*,**	14,30± 0,27*,**	13,80± 0,18*,**	13,20± 0,16*,**	12,89± 0,24**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	18,43± 0,19	18,40± 0,17	18,51± 0,21	18,48± 0,34	18,55± 0,26	18,46± 0,28	18,59± 0,37
Зараженные животные	44,62± 0,30*	42,82± 0,24*,**	39,56± 0,27*,**	35,36± 0,31*,**	32,18± 0,19*,**	29,37± 0,22*,**	24,60± 0,34*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	39,66± 0,22*	35,50± 0,25*,**	32,86± 0,34*,**	30,10± 0,46*,**	27,30± 0,28*,**	22,63± 0,30*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	30,37± 0,28*	26,58± 0,29*,**	22,67± 0,31*,**	20,19± 0,43*,**	19,84± 0,33*,**	18,60± 0,47**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,50± 0,26	2,88± 0,20	3,24± 0,24	2,64± 0,36	2,91± 0,28	2,49± 0,21	2,57± 0,33
Зараженные животные	4,29± 0,32*	3,89± 0,31*,**	3,25± 0,27*,**	3,09± 0,19*,**	2,79± 0,14**	2,56± 0,22**	2,49± 0,25**
Зараженные, получавшие левамизол	-	3,22± 0,24*	3,20± 0,29**	2,88± 0,35**	2,70± 0,27**	2,44± 0,20**	2,47± 0,29**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит ронколейкином	-	2,80± 0,29	3,11± 0,37	2,77± 0,17	2,78± 0,19	2,62± 0,25**	2,74± 0,21

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 62.

**Динамика содержания цитокинов в крови кроликов
в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии
--------	---

животных	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
II-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,39± 0,20	2,30± 0,17	2,28± 0,21	2,34± 0,14	2,25± 0,15	2,36± 0,18	2,40± 0,16
Зараженные животные	2,78± 0,25*	2,60± 0,21*,**	2,52± 0,30*,**	2,40± 0,22*,**	2,25± 0,19*,**	2,17± 0,11*,**	2,02± 0,14*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	2,44± 0,11	2,32± 0,32**	2,21± 0,25**	2,06± 0,14**	1,78± 0,22*,**	1,55± 0,19*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,50± 0,20*	2,43± 0,35*	2,40± 0,27**	2,19± 0,34**	2,22± 0,19**	2,34± 0,22**
II-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,83± 0,85	6,66± 0,67	6,74± 0,80	6,68± 0,53	6,81± 0,44	6,70± 0,52	6,62± 0,35
Зараженные животные	11,50± 1,42*	10,67± 1,26*,**	9,48± 1,01*,**	8,26± 1,82*,**	7,54± 1,17*,**	6,36± 1,15*,**	5,27± 1,20*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	8,44± 1,13*	8,31± 1,11*	8,20± 1,77*	7,68± 1,45*,**	6,02± 1,23*,**	5,10± 1,20*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,80± 1,24*	7,40± 1,31*,**	7,23± 1,72*,**	7,02± 1,27*,**	6,89± 1,18**	6,60± 1,21**
II-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	1,83± 0,42	1,80± 0,25	1,76± 0,40	1,73± 0,32	1,81± 0,24	1,74± 0,20	1,70± 0,18
Зараженные животные	2,46 ± 0,42*	2,63 ± 0,12*	3,17 ± 0,30*,**	3,60 ± 0,22*,**	4,51 ± 0,11*,**	5,06 ± 0,33*,**	5,17± 0,26*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	2,40 ± 0,14*	3,37 ± 0,21*,**	3,88 ± 0,14*,**	4,35 ± 0,18*,**	4,73 ± 0,30*,**	4,92± 0,22*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,23 ± 0,16*	2,17 ± 0,22*,**	2,03 ± 0,27*,**	1,94 ± 0,17*,**	1,80 ± 0,31**	1,72± 0,24**
II-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	3,80± 0,62	3,72± 0,53	3,68± 0,44	3,76± 0,32	3,81± 0,29	3,75± 0,26	3,81± 0,34
Зараженные животные	7,96± 0,34*	7,60 ± 0,22*,**	6,84 ± 0,35*,**	6,40 ± 0,28*,**	5,95 ± 0,31*,**	5,50 ± 0,18*,**	5,16± 0,14*,**
Зараженные, получавшие	-	7,43 ± 0,21*	6,99 ± 0,30*,**	6,27 ± 0,25*,**	5,33 ± 0,46*,**	4,86 ± 0,55*,**	4,20± 0,61*,**

мебендазол							
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,55 ± 0,20*	6,34 ± 0,31*	6,11 ± 0,27*,**	5,83 ± 0,30*,**	5,02 ± 0,22*,**	3,96 ± 0,19**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,81 ± 0,69	7,68 ± 0,53	7,74 ± 0,45	7,70 ± 0,60	7,64 ± 0,51	7,78 ± 0,62	7,75 ± 0,48
Зараженные животные	7,76 ± 1,05	7,67 ± 1,17*	7,40 ± 1,11*,**	7,27 ± 1,23*,**	7,10 ± 1,12*,**	6,93 ± 0,96*,**	6,70 ± 1,16*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	7,55 ± 1,22*	7,35 ± 1,34*,**	7,20 ± 1,20*,**	6,89 ± 1,18*,**	6,55 ± 0,90*,**	6,10 ± 1,25*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,67 ± 1,34*	7,60 ± 1,19*,**	7,68 ± 1,25*,**	7,75 ± 1,16*,**	7,90 ± 1,35*,**	7,84 ± 1,17*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,92 ± 0,62	5,86 ± 0,48	5,82 ± 0,30	5,94 ± 0,42	5,80 ± 0,32	5,78 ± 0,28	5,84 ± 0,53
Зараженные животные	1,31 ± 0,10*,**	1,25 ± 0,12*,**	1,11 ± 0,07*,**	1,03 ± 0,04*,**	0,81 ± 0,02*,**	0,58 ± 0,05*,**	0,51 ± 0,03*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	3,20 ± 0,19*	3,03 ± 0,11*	2,78 ± 0,08*,**	2,81 ± 0,22*,**	2,55 ± 0,13*,**	2,32 ± 0,16*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,28 ± 0,14*	4,19 ± 0,23*	4,03 ± 0,35*	3,90 ± 0,19*,**	3,77 ± 0,18*,**	3,84 ± 0,21*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 63.

Динамика содержания цитокинов в крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,34 ± 0,24	5,30 ± 0,34	5,29 ± 0,26	5,33 ± 0,19	5,26 ± 0,16	5,36 ± 0,21	5,42 ± 0,23
Зараженные животные	5,22 ± 0,20*	5,05 ± 0,18*,**	4,54 ± 0,23*,**	4,40 ± 0,16*,**	4,28 ± 0,12*,**	4,10 ± 0,14*,**	4,02 ± 0,19*,**

Зараженные, получавшие медамин	-	5,58± 0,16*	5,91± 0,21*,**	6,42± 0,19*,**	6,87± 0,22*,**	7,11± 0,31*,**	7,34± 0,17*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	5,50± 0,18	5,55± 0,24	5,66± 0,26*,**	5,81± 0,21*,**	6,13± 0,30*,**	6,30± 0,27*,**
Незараженные, получавшие медамин	5,30± 0,26	5,34± 0,34	5,67± 0,25**	5,78± 0,20*,**	5,99± 0,32*,**	6,56± 0,27*,**	6,80± 0,19*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	5,38± 0,21	5,44± 0,23	5,59± 0,27**	5,62± 0,20*,**	5,77± 0,15*,**	5,90± 0,34*,**	6,10± 0,22*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,80± 0,61	7,68± 0,62	7,70± 0,55	7,66± 0,51	7,81± 0,40	7,72± 0,50	7,65± 0,38
Зараженные животные	6,22± 0,20*	5,47± 0,16*,**	5,05± 0,23*,**	4,40± 0,16*,**	4,28± 0,12*,**	3,10± 0,14*,**	3,02± 0,19*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	5,60± 0,13*	5,89± 0,22*,**	6,23± 0,19*,**	6,28± 0,17*,**	6,55± 0,24*,**	7,02± 0,25*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	6,23± 0,18*	6,49± 0,21*,**	6,57± 0,27**	6,66± 0,15**	6,69± 0,22**	6,71± 0,24**
Незараженные, получавшие медамин	6,92± 0,24	7,47± 0,34*,**	7,87± 0,26*,**	8,22± 0,19*,**	8,68± 0,14*,**	9,15± 0,17*,**	9,22± 0,21*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	6,80± 0,23	6,97± 0,30*	7,11± 0,29*,**	7,24± 0,14*,**	7,33± 0,19*,**	7,45± 0,21*,**	7,62± 0,34*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	3,83± 0,35	3,80± 0,28	3,76± 0,40	3,73± 0,30	3,81± 0,25	3,74± 0,22	3,70± 0,45
Зараженные животные	4,21± 0,23*	5,40± 0,19*,**	6,17± 0,20*,**	7,40± 0,18*,**	7,88± 0,19*,**	8,10± 0,21*,**	8,42± 0,34*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	5,56± 0,23*	6,87± 0,27*,**	7,78± 0,38*,**	8,44± 0,29*,**	8,98± 0,24*,**	9,40± 0,30*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	5,56± 0,23*	6,87± 0,27*,**	7,78± 0,38*,**	8,44± 0,29*,**	8,98± 0,24*,**	9,40± 0,30*,**

Незараженные, получавшие медамин	3,90± 0,19	5,40± 0,24*,**	4,68± 0,21*,**	5,23± 0,35*,**	5,80± 0,17*,**	6,03± 0,20*,**	6,24± 0,31*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит ронколейкином	3,94± 0,22	5,15± 0,20*,**	4,02± 0,25*,**	3,78± 0,31**	3,80± 0,18**	3,84± 0,24**	3,86± 0,35**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,82± 0,60	6,72± 0,51	6,65± 0,46	6,76± 0,34	6,80± 0,27	6,75± 0,28	6,83± 0,34
Зараженные животные	6,94± 0,23	6,40± 0,21*,**	5,66± 0,27*,**	4,70± 0,30**	4,33± 0,16**	4,14± 0,23**	4,06± 0,11**
Зараженные, получавшие медамин	-	6,35± 0,20*	5,26± 0,24*,**	4,44± 0,15**	4,20± 0,13**	4,05± 0,12**	3,90± 0,07**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит ронколейкином	-	6,75± 0,22	6,28± 0,15*,**	6,14± 0,19**	6,10± 0,23**	5,98± 0,17**	5,70± 0,13**
Незараженные, получавшие медамин	6,84± 0,22	6,75± 0,20**	6,66± 0,24*,**	6,30± 0,21*,**	6,18± 0,18*,**	5,66± 0,22*,**	5,06± 0,19*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит ронколейкином	6,80± 0,23	6,74± 0,25	6,70± 0,20	6,55± 0,29*,**	6,48± 0,11*,**	6,46± 0,24*,**	6,35± 0,17*,**
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,80± 0,45	5,69± 0,51	5,74± 0,45	5,73± 0,52	5,66± 0,50	5,78± 0,62	5,73± 0,44
Зараженные животные	5,94± 0,20	5,40± 0,14*,**	4,66± 0,23*,**	4,33± 0,31*,**	3,46± 0,19*,**	3,14± 0,20*,**	2,22± 0,18*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	5,31± 0,16*	4,20± 0,21*,**	4,04± 0,24*,**	3,34± 0,18*,**	3,03± 0,21*,**	2,13± 0,17*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит ронколейкином	-	5,55± 0,19*	5,60± 0,23*	5,74± 0,26**	5,81± 0,17**	5,77± 0,25**	5,80± 0,19**
Незараженные, получавшие медамин	5,94± 0,21	5,66± 0,19**	5,31± 0,24*,**	5,06± 0,35*,**	4,80± 0,27*,**	4,65± 0,23*,**	4,44± 0,34*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит ронколейкином	5,82± 0,20	5,80± 0,23	5,75± 0,20	5,70± 0,31**	5,83± 0,25	5,65± 0,21**	5,48± 0,30*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							

Контрольная группа	8,92± 0,60	8,86± 0,46	8,82± 0,37	8,94± 0,44	8,80± 0,38	8,78± 0,29	8,84± 0,57
Зараженные животные	5,90± 0,24*	4,48± 0,18*,**	3,66± 0,27*,**	2,30± 0,31*,**	1,46± 0,23*,**	1,34± 0,20*,**	1,22± 0,17*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	5,44± 0,14*	5,62± 0,17*,**	6,30± 0,22*,**	6,49± 0,21*,**	7,30± 0,24*,**	7,52± 0,15*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	7,40± 0,16*	7,65± 0,31*,**	7,89± 0,27*,**	7,94± 0,20*,**	8,30± 0,25*,**	8,52± 0,17*,**
Незараженные, получавшие медамин	8,60± 0,21*	9,45± 0,18*,**	9,60± 0,25*,**	10,34± 0,31*,**	10,46± 0,27*,**	11,39± 0,20*,**	11,27± 0,13*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	8,60± 0,25*	8,75± 0,14	8,84± 0,21**	9,34± 0,38*,**	9,46± 0,25*,**	9,60± 0,23*,**	9,77± 0,19*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 64.

Динамика содержания цитокинов в крови цыплят при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
IL-1 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,34± 0,24	5,30± 0,34	5,29± 0,26	5,33± 0,19	5,26± 0,16	5,36± 0,21	5,42± 0,23
Зараженные животные	5,67± 0,24*	4,78± 0,19*,**	4,32± 0,21*,**	4,18± 0,18*,**	3,90± 0,14*,**	3,44± 0,20*,**	3,21± 0,23*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	5,67± 0,17*	5,94± 0,23*,**	6,22± 0,20*,**	6,40± 0,18*,**	6,90± 0,22*,**	7,36± 0,28*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	5,42± 0,19	5,55± 0,22*,**	5,78± 0,24*,**	5,94± 0,16*,**	6,12± 0,21*,**	6,30± 0,17*,**
Незараженные, получавшие пирантела	5,69± 0,12*	5,90± 0,19*	6,23± 0,21*,**	6,48± 0,24*,**	6,79± 0,16*,**	7,10± 0,21*,**	7,15± 0,26*,**

памоат							
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	5,41± 0,18	5,56± 0,21*	5,62± 0,25*,**	5,74± 0,20*,**	5,90± 0,17*,**	6,03± 0,28*,**	6,18± 0,23*,**
IL-2 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,80± 0,61	7,68± 0,62	7,70± 0,55	7,66± 0,51	7,81± 0,40	7,72± 0,50	7,65± 0,38
Зараженные животные	6,90± 0,22*	6,40± 0,18*,**	6,05± 0,21*,**	5,48± 0,19*,**	5,23± 0,17*,**	4,65± 0,23*,**	4,34± 0,19*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	7,44± 0,15*,**	7,67± 0,20*,**	7,89± 0,32*,**	8,24± 0,16*,**	8,60± 0,27*,**	8,91± 0,18*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	7,66± 0,17*,**	7,52± 0,23*,**	7,46± 0,18*,**	7,29± 0,17*,**	7,04± 0,21*,**	6,90± 0,14*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	7,90± 0,21	8,22± 0,16*,**	8,49± 0,20*,**	8,82± 0,17*,**	9,10± 0,15*,**	9,34± 0,23*,**	9,55± 0,19*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	7,86± 0,23	7,99± 0,19*	8,12± 0,22*,**	8,24± 0,17*,**	8,40± 0,18*,**	8,54± 0,21*,**	8,67± 0,13*,**
IL-4 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	3,83± 0,35	3,80± 0,28	3,76± 0,40	3,73± 0,30	3,81± 0,25	3,74± 0,22	3,70± 0,45
Зараженные животные	5,24± 0,20*	5,89± 0,17*,**	6,45± 0,24*,**	7,78± 0,14*,**	8,02± 0,21*,**	8,74± 0,25*,**	9,11± 0,37*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	6,11± 0,19*	6,78± 0,20*,**	7,89± 0,16*,**	8,72± 0,22*,**	9,34± 0,23*,**	9,80± 0,26*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	4,46± 0,17*	4,22± 0,24*,**	4,03± 0,14*,**	3,90± 0,21**	3,80± 0,25**	3,82± 0,37**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	4,21± 0,18*	4,77± 0,13*,**	4,96± 0,21*,**	5,18± 0,18*,**	5,33± 0,23*,**	5,24± 0,27*,**	5,16± 0,31*,**

Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	3,89± 0,14	3,93± 0,19	3,96± 0,27*	3,78± 0,16**	3,80± 0,25	3,71± 0,21**	3,73± 0,30**
IL-5 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	6,82± 0,60	6,72± 0,51	6,65± 0,46	6,76± 0,34	6,80± 0,27	6,75± 0,28	6,83± 0,34
Зараженные животные	6,24± 0,14*	5,80± 0,18*,**	5,45± 0,21*,**	4,75± 0,16*,**	4,02± 0,23*,**	3,88± 0,20*,**	3,19± 0,27*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	5,34± 0,15*	5,08± 0,24*	4,52± 0,19*,**	3,84± 0,21*,**	3,60± 0,22*,**	2,91± 0,17*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	6,60± 0,16	6,45± 0,23	6,23± 0,18*,**	6,11± 0,27*,**	5,90± 0,21*,**	5,77± 0,14*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	6,55± 0,17	6,38± 0,22*	6,05± 0,26*,**	5,80± 0,19*,**	5,66± 0,21*,**	5,48± 0,24*,**	5,24± 0,27*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	6,74± 0,18	6,70± 0,20	6,81± 0,21	6,80± 0,23	6,66± 0,27	6,70± 0,15	6,64± 0,18
IL-10 (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	5,80± 0,45	5,69± 0,51	5,74± 0,45	5,73± 0,52	5,66± 0,50	5,78± 0,62	5,73± 0,44
Зараженные животные	5,74± 0,21	5,66± 0,14	5,37± 0,25*,**	4,84± 0,34*,**	4,46± 0,17*,**	3,90± 0,20*,**	3,20± 0,16*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	5,50± 0,23	5,13± 0,20*,**	4,63± 0,28*,**	4,22± 0,19*,**	3,55± 0,24*,**	2,94± 0,19*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	5,71± 0,26	5,53± 0,22*,**	5,44± 0,21*,**	5,21± 0,13*,**	4,97± 0,25*,**	4,84± 0,15*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	5,70± 0,23	5,61± 0,17	5,22± 0,24*,**	4,99± 0,33*,**	4,85± 0,18*,**	4,61± 0,22*,**	4,47± 0,16*,**

Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	5,85± 0,25	5,70± 0,18	5,64± 0,22*,**	5,53± 0,30*,**	5,45± 0,19*,**	5,41± 0,21*,**	5,47± 0,17*,**
TNF-α (пкг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	8,92± 0,60	8,86± 0,46	8,82± 0,37	8,94± 0,44	8,80± 0,38	8,78± 0,29	8,84± 0,57
Зараженные животные	6,94± 0,21*	6,47± 0,15*,**	5,88± 0,23*,**	5,34± 0,30*,**	4,90± 0,26*,**	4,74± 0,21*,**	4,27± 0,16*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	6,22± 0,17*	5,65± 0,21*,**	5,12± 0,34*,**	4,73± 0,23*,**	4,42± 0,20*,**	3,86± 0,18*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	7,20± 0,19*	6,89± 0,20*,**	6,55± 0,31*,**	6,20± 0,28*,**	5,95± 0,24*,**	5,80± 0,16*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	8,94± 0,24	8,40± 0,18*,**	7,83± 0,21*,**	7,38± 0,32*,**	6,96± 0,24*,**	6,70± 0,28*,**	6,45± 0,19*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	8,80± 0,23	8,67± 0,31*	8,60± 0,26*,**	8,58± 0,28*,**	8,46± 0,20*,**	8,55± 0,26*,**	8,45± 0,32*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 65.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	1,54± 0,10	1,64± 0,12	1,58± 0,11	1,50± 0,12	1,61± 0,10	1,56± 0,11	1,63± 0,14
Зараженные животные	1,62± 0,12	2,10± 0,21*,**	1,49± 0,23**	1,38± 0,17*,**	1,18± 0,21*,**	1,10± 0,15*,**	1,22± 0,26*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	1,87± 0,13*	1,26± 0,11*,**	1,17± 0,10*,**	0,86± 0,15*,**	0,67± 0,14*,**	0,50± 0,16*,**

Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,64± 0,14	1,66± 0,18	1,57± 0,12	1,55± 0,18*,**	1,43± 0,15*,**	1,50± 0,11*,**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)		5,60± 0,21	5,84± 0,12	5,67± 0,18	5,77± 0,20	5,62± 0,16	5,80± 0,19
Зараженные животные		28,83± 0,16*	29,84± 0,26*,**	31,20± 0,18*,**	32,10± 0,30*,**	32,45± 0,25*,**	33,87± 0,22*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	19,69± 0,14*	18,26± 0,16*,**	17,14± 0,22*,**	16,69± 0,21*,**	15,46± 0,24*,**	14,80± 0,18*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	17,23± 0,16*	16,35± 0,19*,**	15,45± 0,24*,**	14,22± 0,20*,**	13,65± 0,21*,**	12,87± 0,16*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)		3,13± 0,19	3,32± 0,15	3,28± 0,13	3,33± 0,10	3,18± 0,17	3,20± 0,14
Зараженные животные		35,21± 0,15*,**	37,27± 0,21*,**	38,15± 0,19*,**	38,24± 0,27*,**	39,75± 0,26*,**	40,56± 0,17*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	30,66± 0,13*	28,10± 0,16*,**	26,87± 0,21*,**	24,70± 0,22*,**	22,19± 0,17*,**	20,46± 0,19*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	30,66± 0,13*	28,10± 0,16*,**	26,87± 0,21*,**	24,70± 0,22*,**	22,19± 0,17*,**	20,46± 0,19*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)		0,41± 0,09	0,48± 0,03	0,61± 0,07	0,55± 0,09	0,43± 0,04	0,57± 0,02
Зараженные животные		2,61± 0,12*	2,40± 0,15*	2,12± 0,13*,**	2,05± 0,20*,**	1,94± 0,11*,**	1,70± 0,12*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	2,58± 0,14*	2,33± 0,18*,**	2,26± 0,21*,**	2,11± 0,17*,**	1,90± 0,19*,**	1,87± 0,18*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,11± 0,16*	1,56± 0,17*,**	1,20± 0,19*,**	0,94± 0,15*,**	0,85± 0,09*,**	0,87± 0,11*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 66.

**Уровень иммуноглобулинов в крови мышей
в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,65± 0,11	2,50± 0,10	2,54± 0,13	2,62± 0,12	2,53± 0,14	2,55± 0,10

Зараженные животные	2,53± 0,41	2,98± 0,33	2,41± 0,22*,**	2,18± 0,17*,**	2,08± 0,20*,**	1,88 ± 0,32*,**	1,53± 0,24*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	2,55± 0,21	2,50± 0,25	2,34± 0,19*,**	2,27± 0,24*,**	2,13 ± 0,17*,**	1,99± 0,20*,**
Зараженные,получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	2,61± 0,19	2,58± 0,21	2,54± 0,17	2,57± 0,22	2,50 ± 0,18	2,48± 0,21
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,64± 0,21	7,50± 0,19	7,56± 0,20	7,68± 0,22	7,61± 0,23	7,52± 0,25
Зараженные животные	29,87± 0,17*	30,14± 0,32*,**	30,40± 0,28*,**	30,80± 0,33*,**	32,15± 0,41*,**	32,65± 0,21*,**	32,87± 0,27*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	18,19± 0,24*	17,49± 0,26*,**	16,93± 0,31*,**	15,58± 0,27*,**	14,60± 0,26*,**	22,49± 0,23*,**
Зараженные,получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	16,11± 0,21*	14,42± 0,23*,**	12,90± 0,30*,**	11,34± 0,24*,**	10,62± 0,28*,**	9,33± 0,26*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	4,63± 0,23	4,55± 0,33	4,68± 0,28	4,60± 0,21	4,54± 0,20	4,65± 0,24	4,61± 0,26
Зараженные животные	38,40± 0,12*	38,60± 0,10*	39,23± 0,22*,**	39,65± 0,26*,**	39,99± 0,19*,**	40,10± 0,21*,**	40,40± 0,14*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	30,55± 0,12*	28,20± 0,24*,**	26,61± 0,21*,**	24,90± 0,17*,**	22,18± 0,11*,**	20,58± 0,16*,**
Зараженные,получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	24,34± 0,17*	20,26± 0,29*,**	18,70± 0,20*,**	14,68± 0,15*,**	12,36± 0,20*,**	10,67± 0,18*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	0,40± 0,09	0,46± 0,05	0,50± 0,03	0,44± 0,01	0,48± 0,03	0,52± 0,02	0,47± 0,04
Зараженные животные	3,22± 0,14*	3,02± 0,15*	2,94± 0,13*	2,26± 0,20*,**	1,85± 0,17*,**	1,24± 0,16*,**	1,02± 0,14*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	2,67± 0,13*	2,54± 0,10*	2,20± 0,19*,**	1,64± 0,18*,**	1,20± 0,21*,**	0,96± 0,18*,**
Зараженные,получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	2,30± 0,18*	2,16± 0,15*	2,05± 0,16*,**	1,43± 0,19*,**	1,11± 0,20*,**	0,74± 0,13*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 67.

**Уровень иммуноглобулинов в крови кроликов
в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10

Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,64± 0,10	2,56± 0,13	2,60± 0,11	2,66± 0,12	2,53± 0,14	2,57± 0,11
Зараженные животные	2,73± 0,41	2,98± 0,22*,**	3,41± 0,27*,**	2,88± 0,17*,**	2,38± 0,21*,**	2,18± 0,30*,**	2,13± 0,21*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	3,16± 0,20*	3,67± 0,21*,**	3,94± 0,19*,**	4,11± 0,11*,**	4,14± 0,24*,**	4,35± 0,17*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,90± 0,20*	2,82± 0,21*	2,64± 0,19**	2,53± 0,11**	2,40± 0,24*,**	2,46± 0,17*,**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,52± 0,21	7,63± 0,20	7,54± 0,24	7,58± 0,13	7,61± 0,18	7,57± 0,19
Зараженные животные	26,87± 0,37*	27,41± 0,22*,**	27,90± 0,16*,**	28,15± 0,21*,**	28,49± 0,46*,**	28,67± 0,31*,**	29,07± 0,34*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	28,55± 0,21*	29,64± 0,15*,**	30,45± 0,20*,**	31,23± 0,28*,**	32,60± 0,33*,**	33,54± 0,37*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	22,48± 0,24*	20,53± 0,17*,**	18,38± 0,28*,**	16,20± 0,21*,**	12,89± 0,30*,**	10,50± 0,33*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	4,18± 0,22	4,10± 0,20	4,24± 0,18	4,16± 0,16	4,22± 0,21	4,26± 0,15	4,12± 0,17
Зараженные животные	45,06± 0,22*	45,11± 0,14*	45,23± 0,15*	45,77± 0,24*,**	46,11± 0,31*,**	46,34± 0,26*,**	46,48± 0,20*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	42,20± 0,18*	43,28± 0,19*,**	43,66± 0,20*,**	45,33± 0,33*,**	45,89± 0,28*,**	46,10± 0,24*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	30,24± 0,19*	23,26± 0,13*,**	20,61± 0,24*,**	15,67± 0,35*,**	13,80± 0,26*,**	10,42± 0,20*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	0,61± 0,10	0,64± 0,09	0,55± 0,10	0,68± 0,07	0,53± 0,06	0,60± 0,10	0,58± 0,08
Зараженные животные	4,11± 0,21*	4,54± 0,16*	3,11± 0,18*,**	2,90± 0,13*,**	2,31± 0,12*,**	2,17± 0,20*,**	1,51± 0,10*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	4,54± 0,14*	4,18± 0,19*	3,77± 0,23*,**	3,46± 0,15*,**	3,10± 0,24*,**	2,90± 0,18*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,80± 0,16*	3,10± 0,15*,**	2,55± 0,21*,**	2,13± 0,19*,**	1,60± 0,23*,**	1,11± 0,16*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 68.

**Уровень иммуноглобулинов в крови цыплят
при хроническом течении аскаридоза и проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,64± 0,10	2,56± 0,13	2,60± 0,11	2,66± 0,12	2,53± 0,14	2,57± 0,11
Зараженные животные	-	2,96± 0,20*	3,66± 0,17*,**	3,38± 0,19*,**	2,78± 0,11**	2,22± 0,15*,**	2,05± 0,22*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	3,20± 0,18*	3,84± 0,19*,**	3,97± 0,16*,**	4,18± 0,13**	4,28± 0,17*,**	4,56± 0,20*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	2,86± 0,23*	2,72± 0,16*	2,68± 0,18**	2,58± 0,14**	2,50± 0,19**	2,45± 0,21**
Незараженные, получавшие медамин	-	2,90± 0,16*	3,14± 0,18*,**	3,27± 0,14*,**	3,48± 0,23*,**	3,66± 0,15*,**	3,80± 0,22*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	2,67± 0,14	2,74± 0,16	2,97± 0,19*,**	3,05± 0,21*,**	3,11± 0,17*,**	3,24± 0,20*,**
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,52± 0,21	7,63± 0,20	7,54± 0,24	7,58± 0,13	7,61± 0,18	7,57± 0,19
Зараженные животные	16,80± 0,36*	17,46± 0,24*,**	17,94± 0,19*,**	18,19± 0,23*,**	18,44± 0,40*,**	18,60± 0,35*,**	19,08± 0,38*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	17,90± 0,27*	18,26± 0,17*,**	18,67± 0,25*,**	18,89± 0,33*,**	19,22± 0,30*,**	19,36± 0,31*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	13,55± 0,26*	12,26± 0,18*,**	11,69± 0,21*,**	11,23± 0,32*,**	10,56± 0,34*,**	10,30± 0,38*,**
Незараженные, получавшие медамин	-	8,53± 0,22*	8,76± 0,17*	8,94± 0,20*,**	9,21± 0,31*,**	9,44± 0,36*,**	9,60± 0,27*,**
Незараженные, получавш ие медамин и гамавит с ронколейкином	-	8,40± 0,23*	8,53± 0,19*	8,87± 0,21*,**	9,02± 0,24*,**	9,23± 0,35*,**	9,45± 0,17*,**
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	4,18± 0,22	4,10± 0,20	4,24± 0,18	4,16± 0,16	4,22± 0,21	4,26± 0,15	4,12± 0,17
Зараженные животные	36,81± 0,31*	37,40± 0,27*,**	37,90± 0,17*,**	38,18± 0,25*,**	38,42± 0,33*,**	38,61± 0,30*,**	38,86± 0,36*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	38,22± 0,24*	38,45± 0,19*	38,67± 0,27*,**	38,90± 0,31*,**	39,44± 0,35*,**	39,70± 0,33*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	26,20± 0,26*	24,40± 0,15*,**	20,58± 0,23*,**	18,96± 0,30*,**	16,42± 0,32*,**	14,55± 0,37*,**
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	6,25± 0,24*	6,44± 0,17*,**	6,57± 0,22*,**	6,92± 0,35*,**	7,13± 0,31*,**	7,50± 0,39*,**
Незараженные, получавш ие медамин и гамавит с ронколейкином	-	5,13± 0,20*	5,05± 0,19*,**	4,87± 0,21*,**	4,65± 0,32*,**	4,59± 0,21*,**	4,56± 0,29*,**
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)							

Контрольная группа	0,61± 0,10	0,64± 0,09	0,55± 0,10	0,68± 0,07	0,53± 0,06	0,60± 0,10	0,58± 0,08
Зараженные животные	3,82± 0,31*	3,40± 0,22*,**	3,22± 0,17*,**	2,96± 0,21*,**	2,40± 0,35*,**	2,23± 0,33*,**	2,06± 0,30*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	3,87± 0,20*,**	3,56± 0,19*,**	3,90± 0,11*,**	3,40± 0,34*,**	3,23± 0,30*,**	3,06± 0,22*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	2,80± 0,15*,**	2,50± 0,16*,**	2,33± 0,18*,**	2,13± 0,31*,**	1,95± 0,38*,**	1,44± 0,24*,**
Незараженные, получавшие мебендазол	-	1,10± 0,12*	1,33± 0,14*,**	1,50± 0,16*,**	1,77± 0,11*,**	1,90± 0,30*,**	2,03± 0,21*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	0,82± 0,16*	0,73± 0,14**	0,70± 0,16**	0,62± 0,08**	0,50± 0,06**	0,53± 0,09**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 69.

**Уровень иммуноглобулинов в крови цыплят
при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Ig M (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	2,58± 0,12	2,64± 0,10	2,56± 0,13	2,60± 0,11	2,66± 0,12	2,53± 0,14	2,57± 0,11
Зараженные животные	1,82± 0,31*	2,40± 0,22*,**	3,68± 0,17*,**	2,96± 0,21*,**	2,43± 0,35*,**	2,20± 0,33*,**	2,02± 0,30*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	3,64± 0,20*	3,87± 0,19*,**	4,57± 0,13*,**	4,96± 0,26*,**	5,04± 0,30*,**	5,24± 0,22*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	2,40± 0,20*	2,58± 0,16	2,66± 0,19**	2,73± 0,17**	2,80± 0,22*,**	2,89± 0,20*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	2,80± 0,16*	2,99± 0,19**	3,16± 0,20*,**	3,40± 0,23*,**	3,55± 0,30*,**	3,62± 0,17*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	2,62± 0,17	2,70± 0,15	2,76± 0,21*,**	2,63± 0,27	2,58± 0,18	2,62± 0,11
Ig G (мг/мл) (M ± m, P)							
Контрольная группа	7,60± 0,23	7,52± 0,21	7,63± 0,20	7,54± 0,24	7,58± 0,13	7,61± 0,18	7,57± 0,19
Зараженные животные	18,81± 0,22*	19,40± 0,25*,**	19,90± 0,19*,**	20,19± 0,21*,**	20,42± 0,30*,**	20,61± 0,24*,**	20,86± 0,26*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	20,22± 0,20*	20,98± 0,16*,**	21,56± 0,24*,**	21,94± 0,21*,**	22,60± 0,25*,**	23,38± 0,31*,**

Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	16,47± 0,21*	15,92± 0,18*,**	14,18± 0,24*,**	13,47± 0,34*,**	12,54± 0,20*,**	11,30± 0,28*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	8,42± 0,20*	8,90± 0,14*,**	9,16± 0,21*,**	9,40± 0,30*,**	9,88± 0,26*,**	10,34± 0,22*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	7,90± 0,18*	8,12± 0,16*,**	8,33± 0,20*,**	8,67± 0,22*,**	8,81± 0,21*,**	9,13± 0,24*,**	
Ig E (нг/мл) (M ± m, P)								
Контрольная группа		4,18± 0,22	4,10± 0,20	4,24± 0,18	4,16± 0,16	4,22± 0,21	4,26± 0,15	4,12± 0,17
Зараженные животные		30,84± 0,26*	31,22± 0,28*,**	31,45± 0,17*,**	31,68± 0,22*,**	32,40± 0,33*,**	32,66± 0,25*,**	32,85± 0,28*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	32,26± 0,22*	33,40± 0,19*,**	33,84± 0,21*,**	34,15± 0,34*,**	34,43± 0,27*,**	34,80± 0,21*,**	
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	18,20± 0,18*	17,87± 0,16*,**	16,68± 0,25*,**	15,33± 0,31*,**	14,40± 0,24*,**	13,77± 0,20*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	6,27± 0,13*	7,80± 0,15*,**	8,42± 0,21*,**	8,86± 0,27*,**	9,11± 0,28*,**	9,75± 0,24*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	5,96± 0,17*	5,48± 0,19*,**	5,12± 0,20*,**	4,80± 0,23*,**	4,62± 0,25*,**	4,45± 0,21*,**	
Ig A (мг/мл) (M ± m, P)								
Контрольная группа		0,61± 0,10	0,64± 0,09	0,55± 0,10	0,68± 0,07	0,53± 0,06	0,60± 0,10	0,58± 0,08
Зараженные животные		3,88± 0,21*	3,20± 0,24*,**	3,05± 0,18*,**	2,97± 0,20*,**	2,40± 0,30*,**	2,26± 0,23*,**	2,11± 0,25*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	3,44± 0,20*	3,69± 0,16*,**	3,90± 0,18*,**	4,33± 0,22*,**	4,55± 0,24*,**	4,73± 0,21*,**	
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	2,68± 0,11*	2,39± 0,18*,**	2,10± 0,14*,**	1,67± 0,13*,**	1,50± 0,10*,**	1,13± 0,09*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	1,08± 0,15*	1,37± 0,12*,**	1,74± 0,17*,**	1,91± 0,14*,**	2,24± 0,11*,**	2,30± 0,07*,**	
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	0,81± 0,12*	0,97± 0,14*,**	1,15± 0,18*,**	1,33± 0,13*,**	1,54± 0,10*,**	1,69± 0,08*,**	

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$.

Таблица 70.

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии
--	---

Группы животных	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	32,35 ± 0,24*	32,83 ± 0,31*,**	33,12 ± 0,44*,**	33,23 ± 0,38*,**	33,20 ± 0,34*,**	33,24 ± 0,33*,**	33,23 ± 0,27*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	33,55 ± 0,30*	33,84 ± 0,24*,**	34,20 ± 0,33*,**	34,78 ± 0,31*,**	35,12 ± 0,23*,**	35,66 ± 0,29*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	32,66 ± 0,25*	31,10 ± 0,40*,**	30,55 ± 0,35*,**	30,13 ± 0,31*,**	29,35 ± 0,36*,**	29,18 ± 0,28*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12
Зараженные животные	41,84 ± 0,38*,**	42,11 ± 0,40*,**	42,25 ± 0,36*,**	42,66 ± 0,42*,**	43,14 ± 0,33*,**	43,28 ± 0,25*,**	43,24 ± 0,37*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	43,24 ± 0,26*	43,80 ± 0,34*,**	44,35 ± 0,43*,**	44,90 ± 0,35*,**	45,47 ± 0,28*,**	45,97 ± 0,32*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	40,22 ± 0,33*	39,67 ± 0,30*,**	39,25 ± 0,25*,**	38,69 ± 0,31*,**	38,20 ± 0,27*,**	37,60 ± 0,34*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34± 0,24	31,45± 0,28	31,38± 0,21	31,50± 0,19	31,41± 0,20	31,32± 0,22	31,44± 0,18
Зараженные животные	36,24 ± 0,26*	36,20 ± 0,18*,**	36,04 ± 0,14*,**	35,74 ± 0,21*,**	35,53 ± 0,19*,**	35,34 ± 0,23*,**	35,10 ± 0,31*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	36,44 ± 0,16*	36,97 ± 0,19*,**	37,57 ± 0,24*,**	38,37 ± 0,15*,**	38,89 ± 0,21*,**	39,17 ± 0,30*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	34,27 ± 0,19*	33,67 ± 0,18*,**	33,21 ± 0,22*,**	32,74 ± 0,15*,**	32,30 ± 0,24*,**	32,04 ± 0,35*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04± 0,23	11,18± 0,20	11,31± 0,18	11,24± 0,21	11,22± 0,23	11,14± 0,26	11,18± 0,20
Зараженные животные	14,17 ± 0,22*	14,05 ± 0,31*,**	13,80 ± 0,34*,**	13,56 ± 0,26*,**	13,27 ± 0,33*,**	13,00 ± 0,29*,**	13,07 ± 0,25*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	15,22 ± 0,29*	15,93 ± 0,35*,**	16,37 ± 0,24*,**	16,66 ± 0,30*,**	17,08 ± 0,27*,**	17,63 ± 0,21*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	13,46 ± 0,30*	13,01 ± 0,31*,**	12,70 ± 0,29*,**	12,24 ± 0,32*,**	11,80 ± 0,20*,**	11,55 ± 0,27**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 71.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей
в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	28,58± 0,26	28,50± 0,22	28,44± 0,20	28,52± 0,18	28,56± 0,24	28,54± 0,21	28,48± 0,23
Зараженные животные	45,34 ± 0,46*	44,74 ± 0,51*,**	44,36 ± 0,42*,**	44,08 ± 0,49*,**	43,54 ± 0,50*,**	42,79 ± 0,35*,**	40,44 ± 0,38*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	42,63 ± 0,44*	41,30 ± 0,40*,**	40,22 ± 0,47*,**	39,72 ± 0,53*,**	38,60 ± 0,38*,**	37,85 ± 0,33*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	39,55 ± 0,41*	37,48 ± 0,46*,**	35,68 ± 0,34*,**	33,70 ± 0,58*,**	32,53 ± 0,34*,**	30,83 ± 0,37*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,39± 0,14	37,50± 0,15	37,52± 0,17	37,44± 0,13	37,48± 0,16	37,40± 0,14	37,55± 0,12
Зараженные животные	54,60 ± 0,20*	53,80 ± 0,14*,**	53,65 ± 0,19*,**	53,21 ± 0,23*,**	53,04 ± 0,17*,**	52,71 ± 0,22*,**	52,21 ± 0,24*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	50,65 ± 0,18*	49,89 ± 0,23*,**	47,45 ± 0,28*,**	45,32 ± 0,19*,**	43,68 ± 0,26*,**	42,45 ± 0,20*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	48,44 ± 0,19*	46,80 ± 0,21*,**	44,49 ± 0,25*,**	42,37 ± 0,34*,**	41,60 ± 0,38*,**	40,42 ± 0,26*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	31,34± 0,24	31,45± 0,28	31,38± 0,21	31,50± 0,19	31,41± 0,20	31,32± 0,22	31,44± 0,18
Зараженные животные	45,31 ± 0,30*	45,08 ± 0,23*,**	44,44 ± 0,33*,**	43,26 ± 0,27*,**	42,58 ± 0,19*,**	41,62 ± 0,31*,**	40,36 ± 0,25*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	42,45 ± 0,25*	41,46 ± 0,32*,**	40,29 ± 0,28*,**	39,50 ± 0,15*,**	38,77 ± 0,21*,**	37,31 ± 0,26*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	40,67 ± 0,23*	39,40 ± 0,30*,**	38,21 ± 0,26*,**	37,57 ± 0,19*,**	36,44 ± 0,24*,**	35,33 ± 0,27*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	11,04± 0,23	11,18± 0,20	11,31± 0,18	11,24± 0,21	11,22± 0,23	11,14± 0,26	11,18± 0,20
Зараженные животные	21,22 ± 0,31*	21,05 ± 0,40*,**	20,48 ± 0,34*,**	19,38 ± 0,28*,**	18,30 ± 0,35*,**	17,67 ± 0,22*,**	16,34 ± 0,16*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	20,11 ± 0,39*	19,35 ± 0,37*,**	18,22 ± 0,26*,**	17,39 ± 0,36*,**	16,54 ± 0,24*,**	15,21 ± 0,18*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	17,23 ± 0,32*	15,65 ± 0,35*,**	13,77 ± 0,28*,**	13,20 ± 0,33*,**	12,78 ± 0,28*,**	11,60 ± 0,17*,**

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 72.

**Динамика активности ферментов сыворотки крови кроликов
в хронической фазе пассивной инфекции при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
АлАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	35,31 ±0,10	35,40 ±0,12	35,38 ±0,14	35,44 ±0,13	35,35 ±0,17	35,42 ±0,12	35,36 ±0,10
Зараженные животные	41,23± 0,68*	40,66± 0,54*,**	40,15± 0,37*,**	39,74± 0,29*,**	39,03± 0,38*,**	38,70± 0,41*,**	38,26± 0,74*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	40,34± 0,51*	39,56± 0,35*,**	38,86± 0,27*,**	38,60± 0,36*,**	37,94± 0,40*,**	37,56± 0,66*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	39,24± 0,43*	38,68± 0,37*,**	37,55± 0,29*,**	36,87± 0,35*,**	36,35± 0,41*,**	35,88± 0,56*,**
АсАТ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	37,13 ±0,19	37,34 ±0,16	37,20 ±0,21	37,26 ±0,30	37,18 ±0,17	37,30 ±0,29	37,28 ±0,10
Зараженные животные	42,91± 0,36*	42,34± 0,40*,**	41,73± 0,24*,**	41,20± 0,29*,**	40,36± 0,32*,**	39,55± 0,46*,**	38,67± 0,37*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	44,38± 0,38*	43,88± 0,27*,**	43,45± 0,25*,**	42,63± 0,37*,**	41,59± 0,44*,**	40,56± 0,35*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	40,21± 0,42*	39,70± 0,28*,**	39,11± 0,25*,**	38,38± 0,31*,**	37,90± 0,40*,**	37,65± 0,39*,**
ЩФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	27,35 ±0,19	27,50 ±0,17	27,28 ±0,14	27,40 ±0,15	27,32 ±0,19	27,46 ±0,20	27,33 ±0,17
Зараженные животные	34,64± 0,28*	34,02± 0,36*,**	33,58± 0,45*,**	34,20± 0,39*,**	33,66± 0,41*,**	32,28± 0,37*,**	31,44± 0,40*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	34,85± 0,39*	34,50± 0,43*,**	34,24± 0,37*,**	33,80± 0,44*,**	33,26± 0,39*,**	32,60± 0,51*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	32,77± 0,37*	31,47± 0,41*,**	30,13± 0,35*,**	29,64± 0,42*,**	28,45± 0,36*,**	27,85± 0,53*,**
γ-ГТФ, Ед/л, (M ± m, P)							
Контрольная группа (интактные)	17,30 ±0,74	17,51 ±0,53	17,38 ±0,61	17,45 ±0,70	17,36 ±0,38	17,48 ±0,44	17,41 ±0,62
Зараженные животные	24,33± 0,51*	23,60± 0,48*,**	22,88± 0,53*,**	21,63± 0,38*,**	20,86± 0,36*,**	20,03± 0,44*,**	19,67± 0,47*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	24,22± 0,46*	23,83± 0,55*,**	23,45± 0,33*,**	22,90± 0,39*,**	22,57± 0,41*,**	21,86± 0,46*,**
Зараженные, получавшие	-	21,64±	20,74±	19,68±	18,83±	18,22±	17,69±

е мекбендазол и гамавит с ронколейкином		0,45*	0,51*,**	0,36*,**	0,34*,**	0,48*,**	0,41*,**
---	--	-------	----------	----------	----------	----------	----------

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 73.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	2,58± 0,12	2,64± 0,10	2,52± 0,11	2,56± 0,13	2,60± 0,12	2,63± 0,14	2,59± 0,10
Зараженные животные	5,61± 0,11*	8,40± 0,19*,**	8,63± 0,31*,**	8,88± 0,40*,**	9,28± 0,29*,**	9,45± 0,44*,**	9,63± 0,37*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	8,97± 0,11*	9,44± 0,21*,**	9,87± 0,17*,**	10,21± 0,20*,**	10,48± 0,24*,**	10,79± 0,33*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,90± 0,11*	4,38± 0,21*,**	3,91± 0,17*,**	3,64± 0,20*,**	3,40± 0,24*,**	3,09± 0,33*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	7,60± 0,23	7,55± 0,20	7,63± 0,18	7,66± 0,21	7,54± 0,17	7,57± 0,24	7,64± 0,16
Зараженные животные	4,99± 0,13*	3,48± 0,06*,**	3,17± 0,27*,**	2,70± 0,30*,**	2,61± 0,22*,**	2,53± 0,31*,**	2,37± 0,29*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	4,40± 0,11*	4,68± 0,20*,**	4,92± 0,18*,**	5,45± 0,15*,**	5,86± 0,24*,**	5,95± 0,22*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	5,46± 0,13*	5,95± 0,21*,**	6,44± 0,16*,**	6,83± 0,13*,**	7,16± 0,21*,**	7,45± 0,24*,**
Лимфоциты $M(*10^9/л) \pm m, \%$							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,31 61,0 %	5,59± 0,24 61,1 %	5,60± 0,19 61,4 %	5,68± 0,23 61,2 %	5,74± 0,18 61,6 %	5,67± 0,22 61,5 %	5,72± 0,18 61,3 %
Зараженные животные	6,15± 0,53* 48,0%	6,14± 0,52*,** 41,3%	5,11± 0,27*,** 37,6%	4,80± 0,34*,** 37,5%	3,66± 0,43*,** 32,8%	1,52± 0,30*,** 17,9%	0,73± 0,35*,** 11,8%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	6,20± 0,44* 61,8%	5,85± 0,29*,** 60,6%	5,44± 0,31*,** 58,3%	4,26± 0,33*,** 37,8%	3,55± 0,35*,** 36,7%	2,83± 0,25*,** 35,6%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,16± 0,32* 61,4%	5,90± 0,26*,** 60,9%	5,80± 0,30*,** 59,3%	5,67± 0,37*,** 57,8%	5,50± 0,31*,** 56,9%	5,33± 0,23*,** 55,6%
Лимфоциты с признаками апоптоза $M(*10^9/л) \pm m, \%$							

Контрольная группа (интактные)	1,88± 0,24	1,88± 0,24	1,88± 0,24	1,88± 0,24	1,88± 0,24	1,88± 0,24	1,88± 0,24
	32,4%	32,4%	32,4%	32,4%	32,4%	32,4%	32,4%
Зараженные животные	2,46± 0,05*	2,57± 0,07*,**	2,71± 0,28*,**	2,88± 0,45*,**	2,26± 0,18*,**	1,13± 0,16*,**	0,58± 0,07*,**
	40,0%	41,8%	53,0%	60,0%	61,7%	74,3%	79,4%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	2,70± 0,09*	2,58± 0,11*,**	2,33± 0,16*,**	2,20± 0,13*,**	1,08± 0,07*,**	0,76± 0,08*,**
	-	42,6%	50,0%	58,1%	60,4%	69,5%	73,6%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,32± 0,07*	2,14± 0,13*,**	1,80± 0,15*,**	1,65± 0,11*,**	1,58± 0,06*,**	1,76± 0,09*,**
	-	40,1%	39,0%	38,1%	37,4%	35,5%	33,6%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 74.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови мышей в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	2,41± 0,02	2,54± 0,06	2,48± 0,08	2,45± 0,11	2,50± 0,13	2,52± 0,05	2,43± 0,10
Зараженные животные	6,45± 0,07*	6,95± 0,06*,**	7,39± 0,03*,**	8,40± 0,03*,**	9,61± 0,04*,**	9,85± 0,05*,**	10,15± 0,04*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	5,70± 0,09*	6,46± 0,05*,**	7,22± 0,06*,**	7,89± 0,07*,**	8,40± 0,08*,**	8,79± 0,11*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	4,55± 0,11*	4,29± 0,07*,**	3,60± 0,08*,**	3,21± 0,09*,**	3,15± 0,06*,**	2,90± 0,13*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	8,63± 0,03	8,55± 0,05	8,64± 0,07	8,60± 0,11	8,58± 0,09	8,52± 0,10	8,61± 0,10
Зараженные животные	5,22± 0,05*	4,45± 0,07*,**	3,49± 0,02*,**	3,01± 0,05*,**	2,46± 0,06*,**	2,35± 0,04*,**	2,18± 0,07*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	5,80± 0,05*	6,32± 0,12*,**	6,84± 0,09*,**	7,40± 0,08*,**	7,91± 0,06*,**	8,10± 0,11*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	6,49± 0,08*	6,90± 0,10*,**	7,86± 0,07*,**	8,22± 0,06*,**	8,42± 0,05*,**	8,60± 0,13*,**
Лимфоциты $M(*10^9/л) \pm m, \%$							
Контрольная группа (интактные)	6,50± 0,38	6,64± 0,34	6,58± 0,27	6,51± 0,18	6,60± 0,33	6,56± 0,25	6,53± 0,30
	68,0%	68,8%	68,4%	68,1%	68,6%	68,3%	68,2%
Зараженные животные	4,10± 0,33*	4,30± 0,43*,**	4,15± 0,23*,**	2,71± 0,18*,**	2,25± 0,15*,**	2,18± 0,52*,**	1,44± 0,43*,**

	40,5%	40,1%	35,6%	27,7%	27,9%	40,7%	49,8%
Зараженные, получавшие левамизол	-	5,65± 0,41*	5,10± 0,26*,**	4,86± 0,19*,**	4,60± 0,18*,**	4,13± 0,44*,**	3,84± 0,34*,**
	-	45,8%	44,6%	42,3%	40,9%	40,2%	39,8%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	5,78± 0,40*	6,11± 0,28*,**	6,30± 0,17*,**	6,55± 0,16*,**	6,67± 0,42*,**	6,81± 0,35*,**
	-	49,6%	52,3%	55,8%	58,7%	60,2%	64,4%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,05 ± 0,04	1,12 ± 0,06	1,16 ± 0,03	1,10 ± 0,07	1,08 ± 0,08	1,04 ± 0,04	1,11 ± 0,05
	16,1%	16,3%	16,4%	16,2%	16,1%	16,5%	16,2%
Зараженные животные	1,42± 0,06*	1,64± 0,06*,**	1,62± 0,06*,**	1,48± 0,04*,**	1,60± 0,07*,**	1,68± 0,06*,**	1,15± 0,09*,**
	34,6%	38,1 %	39,0%	54,6%	71,1%	77,0%	79,8%
Зараженные, получавшие левамизол	-	1,33± 0,05*	1,38± 0,08*,**	1,44± 0,06*,**	1,48± 0,06*,**	1,40± 0,09*,**	1,34± 0,04*,**
	-	34,2%	35,1 %	36,0%	38,6%	37,1%	37,0%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	1,20± 0,06*	1,25± 0,09*,**	1,34± 0,04*,**	1,30± 0,05*,**	1,20± 0,07*,**	1,14± 0,03*,**
	-	32,1%	30,1 %	26,0%	24,6%	23,1%	20,0%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 75.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови кроликов в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	3,87± 0,03	3,94± 0,05	3,82± 0,07	3,85± 0,04	3,88± 0,06	3,90± 0,08	3,92± 0,03
Зараженные животные	5,44± 0,13*	6,14± 0,15*,**	6,83± 0,24*,**	7,69± 0,14*,**	9,53± 0,23*,**	9,84± 0,17*,**	10,12± 0,15*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	6,48± 0,17*	7,20± 0,22*,**	7,95± 0,16*,**	8,50± 0,21*,**	8,86± 0,18*,**	9,03± 0,16*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	5,44± 0,15*	5,12± 0,21*,**	4,76± 0,18*,**	4,54± 0,23*,**	4,23± 0,19*,**	3,94± 0,17*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	10,01± 0,04	10,12± 0,03	10,08± 0,05	10,06± 0,08	10,11± 0,02	10,04± 0,07	10,03± 0,06
Зараженные животные	7,20± 0,11*	6,47± 0,13*,**	5,98± 0,09*,**	4,64± 0,08*,**	3,28± 0,07*,**	3,04± 0,11*,**	2,74± 0,15*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	6,86± 0,17*	6,24± 0,11*,**	5,73± 0,09*,**	5,20± 0,05*,**	4,88± 0,12*,**	4,53± 0,14*,**

Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,22± 0,19*	7,86± 0,14*,**	8,50± 0,04*,**	8,79± 0,25*,**	9,33± 0,18*,**	9,79± 0,16*,**
Лимфоциты М(*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,73± 0,04	3,78± 0,06	3,81± 0,07	3,70± 0,05	3,75± 0,04	3,77± 0,09	3,80± 0,11
	49,1%	49,3%	49,6%	49,2%	49,3%	49,4%	49,5%
Зараженные животные	9,88± 0,07*	8,85± 0,11*,**	8,46± 0,09*,**	6,61± 0,17*,**	5,74± 0,13*,**	4,14± 0,10*,**	3,27± 0,07*,**
	53,0%	54,1%	58,2%	57,1%	57,8%	55,0%	52,6%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	8,99± 0,12*	8,70± 0,07*,**	7,68± 0,15*,**	6,70± 0,16*,**	5,36± 0,12*,**	4,20± 0,08*,**
	-	55,8%	55,2%	54,5%	54,3%	53,8%	53,4%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	7,44± 0,14*	6,80± 0,05*,**	5,63± 0,11*,**	4,74± 0,18*,**	4,15± 0,16*,**	3,84± 0,09**
	-	53,7%	51,6%	51,3%	50,6%	50,1%	49,8%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,31± 0,01	0,38± 0,03	0,35± 0,02	0,31± 0,01	0,40± 0,03	0,36± 0,02	0,34± 0,01
	8,3 %	8,6 %	8,4 %	8,3 %	8,8 %	8,4 %	8,3 %
Зараженные животные	0,94± 0,33*	1,04± 0,07*	1,18± 0,04*,**	1,38± 0,03*	1,60± 0,05*,**	1,74± 0,10*,**	1,99± 0,11*,**
	9,5%	11,8%	13,9%	20,9%	27,8%	42,0%	60,8%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	0,74± 0,09*	0,98± 0,05*,**	1,02± 0,07*	1,23± 0,06*,**	1,45± 0,11*,**	1,62± 0,08*,**
	-	10,5%	11,7%	14,3%	15,5%	21,0%	26,9%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	0,90± 0,07*	0,75± 0,06*,**	0,50± 0,09*	0,48± 0,08*,**	0,39± 0,13*,**	0,36± 0,09*,**
	-	12,5%	11,3%	10,3%	9,8%	9,0%	8,7%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 76.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови цыплят при хроническом течении аскаридоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	3,87± 0,03	3,94± 0,05	3,82± 0,07	3,85± 0,04	3,88± 0,06	3,90± 0,08	3,92± 0,03
Зараженные животные	5,57± 0,17*	6,24± 0,19*,**	6,90± 0,21*,**	7,55± 0,16*,**	8,69± 0,20*,**	9,77± 0,15*,**	10,20± 0,18*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	7,11± 0,17*	7,67± 0,20*,**	7,90± 0,18*,**	8,89± 0,24*,**	10,23± 0,15*,**	10,68± 0,16*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с	-	4,19± 0,18*	4,60± 0,24*,**	4,98± 0,15*,**	5,11± 0,21*,**	5,28± 0,13*,**	5,61± 0,11*,**

ронколейкином							
Незараженные, получавшие медамин	-	4,34± 0,16*	4,86± 0,22*,**	5,32± 0,17*,**	5,67± 0,20*,**	5,80± 0,18*,**	6,29± 0,15*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	4,22± 0,17*	4,40± 0,23*,**	4,66± 0,16*,**	4,75± 0,23*,**	4,98± 0,17*,**	5,03± 0,14*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)		10,01± 0,04	10,12± 0,03	10,08± 0,05	10,06± 0,08	10,11± 0,02	10,04± 0,07
Зараженные животные		5,50± 0,15*	5,24± 0,18*,**	4,93± 0,22*,**	3,55± 0,19*,**	2,61± 0,24*,**	2,44± 0,17*,**
Зараженные, получавшие медамин	-	4,77± 0,20*	4,35± 0,24*,**	3,21± 0,17*,**	2,34± 0,21*,**	1,98± 0,19*,**	1,66± 0,18*,**
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	8,20± 0,17*	8,55± 0,20*,**	8,87± 0,16*,**	9,23± 0,21*,**	9,40± 0,18*,**	9,65± 0,15*,**
Незараженные, получавшие медамин	-	9,91± 0,18*	8,50± 0,21*,**	8,34± 0,17*,**	7,76± 0,23*,**	7,42± 0,16*,**	6,61± 0,13*,**
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	9,91± 0,18*	8,50± 0,24*,**	8,34± 0,19*,**	7,76± 0,20*,**	7,42± 0,15*,**	6,61± 0,11*,**
Лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)		3,73± 0,04	3,78± 0,07	3,85± 0,05	3,90± 0,03	3,75± 0,04	3,80± 0,06
		49,1%	49,6%	49,3%	49,0%	49,4%	49,2%
Зараженные животные		11,34± 0,09*	9,80± 0,13*,**	8,22± 0,08*,**	6,78± 0,16*,**	5,13± 0,19*,**	3,55± 0,14*,**
		48,6%	47,1%	46,3%	44,0%	42,5%	39,6%
Зараженные, получавшие медамин	-	8,66± 0,18*	8,03± 0,11*,**	6,50± 0,15*,**	5,05± 0,17*,**	3,20± 0,16*,**	1,44± 0,09*,**
	-	42,7%	40,5%	38,6%	35,7%	32,4%	30,6%
Зараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	8,97± 0,16*	7,45± 0,13*,**	6,22± 0,17*,**	5,56± 0,21*,**	4,65± 0,18*,**	4,12± 0,15*,**
	-	46,1%	44,8%	43,6%	42,8%	40,4%	38,7%
Незараженные, получавшие медамин	-	3,55± 0,15*	3,40± 0,18*,**	3,01± 0,16*,**	2,89± 0,20*,**	2,60± 0,17*,**	2,40± 0,13*,**
	-	49,2%	48,3%	47,0%	45,5%	43,6%	41,7%
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	3,60± 0,15*	3,68± 0,18*,**	3,74± 0,16*,**	3,80± 0,20*,**	3,90± 0,17*,**	3,98± 0,13*,**
	-	49,6%	48,8%	48,6%	47,5%	46,6%	46,3%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)		0,31± 0,01	0,38± 0,03	0,36± 0,05	0,40± 0,07	0,32± 0,06	0,35± 0,04
		8,3 %	8,5 %	8,1 %	8,4 %	8,6 %	8,7 %
Зараженные животные		0,70± 0,05*	0,95± 0,08*	1,12± 0,04*,**	1,22± 0,07*	1,45± 0,05*,**	1,60± 0,06*,**
		8,8 %	9,5 %	10,1 %	11,4 %	12,6 %	13,7 %
Зараженные, получавшие медамин	-	1,11± 0,06*	1,26± 0,07*,**	1,33± 0,08*	1,57± 0,04*,**	1,77± 0,05*,**	1,90± 0,03*,**
	-	9,8 %	11,4 %	12,8 %	13,9 %	14,7 %	15,8 %
Зараженные, получавшие	-	0,45±	0,55±	0,60±	0,45±	0,50±	0,40±

медамин и гамавит с ронколейкином	-	0,09*	0,06*,**	0,08*	0,03*,**	0,06*,**	0,07*,**
		8,9 %	9,1 %	9,4 %	9,6 %	9,7 %	11,0 %
Незараженные, получавшие медамин	-	0,67± 0,05*	0,82± 0,06*,**	0,94± 0,04*	1,03± 0,07*,**	1,23± 0,03*,**	1,35± 0,09*,**
	-	9,1 %	9,4 %	9,6 %	9,7 %	9,9 %	10,0 %
Незараженные, получавшие медамин и гамавит с ронколейкином	-	0,40± 0,06*	0,38± 0,08*,**	0,36± 0,07*	0,42± 0,09*,**	0,40± 0,05*,**	0,44± 0,03*,**
	-	8,7 %	8,4 %	8,6 %	8,7 %	8,9 %	9,0 %

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 77.

Изменение молекулярных и цитологических показателей апоптоза в крови при хроническом течении гетеракидоза и проведении этиотропной моно- и комбинированной терапии

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Caspase-3 (мкг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	3,87± 0,03	3,94± 0,05	3,82± 0,07	3,85± 0,04	3,88± 0,06	3,90± 0,08	3,92± 0,03
Зараженные животные	6,50± 0,16*	6,98± 0,15*,**	7,45± 0,20*,**	8,24± 0,18*,**	9,55± 0,21*,**	10,63± 0,17*,**	11,44± 0,14*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	7,45± 0,14*	7,80± 0,19*,**	8,78± 0,16*,**	9,90± 0,20*,**	11,22± 0,15*,**	11,84± 0,17*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	4,90± 0,13*	5,10± 0,22*,**	5,27± 0,19*,**	5,51± 0,23*,**	5,66± 0,15*,**	5,72± 0,16*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	4,25± 0,19*	4,44± 0,21*,**	4,76± 0,17*,**	4,97± 0,20*,**	5,21± 0,18*,**	5,43± 0,15*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	4,03± 0,17*	4,15± 0,23*	4,22± 0,18*	4,40± 0,21*,**	4,56± 0,16*,**	4,66± 0,13*,**
Bcl-2 (нг/мл)							
Контрольная группа (интактные)	10,01± 0,04	10,12± 0,03	10,08± 0,05	10,06± 0,08	10,11± 0,02	10,04± 0,07	10,03± 0,06
Зараженные животные	7,58± 0,17*	6,20± 0,19*,**	5,80± 0,20*,**	5,24± 0,16*,**	4,64± 0,21*,**	4,18± 0,15*,**	3,55± 0,16*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	5,77± 0,17*	5,22± 0,23*,**	4,58± 0,18*,**	4,25± 0,20*,**	3,74± 0,13*,**	3,03± 0,18*,**
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	8,67± 0,16*	8,88± 0,21*,**	9,26± 0,17*,**	9,61± 0,23*,**	9,80± 0,18*,**	9,95± 0,15*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат	-	9,88± 0,17*	9,61± 0,20*,**	9,11± 0,19*,**	8,73± 0,22*,**	8,55± 0,16*,**	8,34± 0,14*,**
Незараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	10,05± 0,19*	9,85± 0,20*,**	9,80± 0,15*,**	9,61± 0,21*,**	9,50± 0,16*,**	9,34± 0,14*,**

Лимфоциты М(*10 ⁹ /л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,73±	3,78±	3,65±	3,76±	3,70±	3,72±	3,68±
	0,04	0,05	0,04	0,03	0,07	0,09	0,02
	49,1%	49,5%	49,7%	49,3%	49,4%	49,6%	49,2%
Зараженные животные	12,50±	10,68±	8,80±	6,39±	4,90±	3,44±	2,33±
	0,16*	0,18*,**	0,21*,**	0,19*,**	0,15*,**	0,14*,**	0,16*,**
	54,1%	53,5%	50,3%	46,3%	44,5%	42,8%	40,2%
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	9,80±	7,56±	5,31±	4,22±	2,85±	1,64±
		0,13*,**	0,11*,**	0,17*,**	0,15*,**	0,19*,**	0,16*,**
	-	52,1%	47,5%	42,4%	38,7%	36,6%	34,6%
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	5,67±	5,23±	4,50±	4,18±	3,80±	3,62±
		0,15*	0,17*,**	0,14*,**	0,15*,**	0,21*,**	0,18*,**
	-	50,5%	48,7%	47,3%	46,4%	45,6%	44,2%
Незараженные, получавш ие пирантела памоат	-	3,62±	3,28±	2,56±	2,14±	1,95±	1,60±
		0,16*	0,14*,**	0,18*,**	0,17*,**	0,20*,**	0,13*,**
	-	49,8%	49,7%	48,3%	47,4%	46,0%	45,6%
Незараженные, получавш ие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	3,77±	3,72±	3,61±	3,48±	3,33±	3,25±
		0,18	0,19	0,16	0,15*,**	0,21*,**	0,15*,**
	-	49,9%	49,5%	48,6%	47,8%	47,0%	46,6%
Лимфоциты с признаками апоптоза М (*10 ⁹ /л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,31±	0,38±	0,34±	0,40±	0,34±	0,37±	0,35±
	0,01	0,04	0,02	0,05	0,03	0,06	0,01
	8,3 %	8,7 %	8,5 %	8,9 %	8,5 %	8,6 %	8,5 %
Зараженные животные	0,50±	0,68±	0,80±	1,18±	1,35±	1,49±	1,85±
	0,07*	0,08*	0,03*,**	0,05*,**	0,06*,**	0,04*,**	0,05*,**
	10,8 %	11,5 %	12,1 %	13,4 %	13,6 %	14,7 %	15,3 %
Зараженные, получавшие пирантела памоат	-	0,77±	0,92±	1,35±	1,60±	1,99±	2,03±
		0,07*	0,02*,**	0,08*,**	0,05*,**	0,06*,**	0,01*,**
	-	11,8 %	12,6 %	13,8 %	14,5 %	14,9 %	15,8 %
Зараженные, получавшие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	0,30±	0,22±	0,20±	0,18±	0,25±	0,26±
		0,05	0,08*,**	0,06*,**	0,05*,**	0,03*,**	0,04*,**
	-	8,8 %	8,5 %	8,1 %	7,8 %	8,6 %	8,7 %
Незараженные, получавш ие пирантела памоат	-	0,39±	0,28±	0,23±	0,17±	0,15±	0,13±
		0,09	0,06*,**	0,07*,**	0,08*,**	0,04*,**	0,02*,**
	-	9,0 %	8,3 %	8,1 %	7,5 %	6,6 %	6,4 %
Незараженные, получавш ие пирантела памоат и гамавит с ронколейкином	-	0,39±	0,32±	0,30±	0,34±	0,36±	0,34±
		0,06	0,08	0,09	0,05	0,07	0,04
	-	8,8 %	8,5 %	8,1 %	8,6 %	8,7 %	8,6 %

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 78.

**Изменение лейкоцитарной формулы мышей
при хроническом течении сифациоза и проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	2 нед n=10	3 нед n=10	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10
Общее число лейкоцитов $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л)							
Контрольная группа (интактные)	9,51± 0,34	9,70± 0,31	9,58± 0,29	9,63± 0,24	9,54± 0,20	9,61± 0,14	9,56± 0,27
Зараженные животные	12,54± 0,12*	14,86± 0,23*,**	13,56± 0,21*,**	12,84± 0,19*,**	11,34± 0,31*,**	8,54± 0,24*,**	6,23± 0,15*,**
Зараженные, получавшие альбендазол	-	14,80± 0,22*	14,22± 0,24*,**	13,87± 0,16*,**	12,30± 0,36*,**	11,50± 0,23*,**	10,21± 0,17*,**
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	13,66± 0,20*	12,93± 0,23*,**	12,05± 0,18*,**	11,62± 0,34*,**	10,79± 0,21*,**	9,66± 0,19*,**
Лимфоциты $M(\cdot 10^9$/л) $\pm m$, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,81± 0,29	5,79± 0,31	5,80± 0,27	5,78± 0,33	5,82± 0,26
	61,0 %	60,8 %	61,0 %	60,9 %	61,0 %	60,9 %	61,1 %
Зараженные животные	6,15± 0,53*	6,14± 0,52*,**	5,11± 0,27*,**	4,80± 0,34*,**	3,66± 0,43*,**	1,52± 0,30*,**	0,73± 0,35*,**
	48,0%	41,3%	37,6%	37,5%	32,8%	17,9%	11,8%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	6,02± 0,44*	5,67± 0,29**	5,25± 0,31*,**	4,93± 0,42*,**	4,50± 0,34*,**	4,23± 0,37*,**
	-	40,6%	38,9%	37,8%	35,6%	33,7%	31,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,10± 0,40*	5,92± 0,27**	5,80± 0,30*,**	5,78± 0,33*,**	5,70± 0,31*,**	5,68± 0,36*,**
	-	40,6%	42,7%	43,6%	45,8%	47,8%	50,4%
Т-лимфоциты $M(\cdot 10^9$/л) $\pm m$, %							
Контрольная группа (интактные)	4,06± 0,12	4,02± 0,10	4,05± 0,11	4,08± 0,13	4,04± 0,12	4,06± 0,14	4,07± 0,11
	42,7%	42,4%	42,5%	42,8%	42,4%	42,7%	42,7%
Зараженные животные	3,71± 0,04*	3,24± 0,05*,**	2,63± 0,06*,**	2,19± 0,04*,**	1,54± 0,05*,**	0,38± 0,03*,**	0,24± 0,04*,**
	29,6%	21,8%	19,4%	17,1%	13,6%	4,4%	3,8%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	3,10± 0,07*	2,88± 0,08*,**	2,64± 0,06*,**	2,20± 0,09*,**	1,78± 0,05*,**	1,55± 0,03*,**
	-	20,6%	20,1%	22,4%	25,6%	27,6%	30,9%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	3,13± 0,08*	3,37± 0,06*,**	3,60± 0,07*,**	3,84± 0,11*,**	4,06± 0,03*,**	4,13± 0,05*,**
	-	20,8%	21,6%	23,8%	26,7%	28,8%	32,7%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	4,13± 0,07*	3,80± 0,05*,**	3,56± 0,06*,**	3,37± 0,10*,**	3,09± 0,05*,**	2,55± 0,09*,**
	-	40,1%	39,8%	36,8%	36,1%	35,8%	35,6%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,08± 0,06*	3,94± 0,08*,**	3,90± 0,09*,**	3,96± 0,11*,**	4,09± 0,07*,**	4,11± 0,06*,**
	-	41,1%	40,8%	40,6%	41,0%	41,8%	41,9%
В-лимфоциты $M(\cdot 10^9$/л) $\pm m$, %							
Контрольная группа (интактные)	1,36± 0,09	1,32± 0,07	1,38± 0,06	1,35± 0,05	1,34± 0,04	1,36± 0,05	1,37± 0,08
	14,3%	14,1%	14,4%	14,3%	14,2%	14,4%	14,5%

Зараженные животные	2,44± 0,04*	2,90± 0,02*,**	2,61± 0,04*,**	2,61± 0,03*,**	2,12± 0,02*,**	1,14± 0,03*,**	0,49± 0,04*,**
	18,4%	19,5%	20,4%	20,4%	19,2%	13,5%	8,0%
Зараженные, получавшие альбендазол	-	2,84± 0,04*	2,58± 0,03*,**	2,50± 0,06*,**	2,32± 0,05*,**	2,23± 0,07*,**	1,75± 0,02*,**
	-	19,3%	18,4%	17,6%	17,2%	16,7%	15,4%
Зараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,32± 0,05*	2,19± 0,07*,**	1,93± 0,06*,**	1,66± 0,08*,**	1,56± 0,09*,**	1,41± 0,04*,**
	-	15,6%	15,4%	14,9%	14,7%	14,5%	14,4%
Незараженные, получавшие альбендазол	-	1,34± 0,07	1,22± 0,04*,**	1,14± 0,09*,**	1,06± 0,06*,**	0,96± 0,08*,**	0,86± 0,05*,**
	-	14,6%	15,2%	14,7%	14,8%	14,4%	14,2%
Незараженные, получавшие альбендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,32± 0,06	1,34± 0,07	1,36± 0,05	1,40± 0,07*,**	1,34± 0,09*,**	1,38± 0,04*,**
	-	14,6%	14,7%	14,7%	14,6%	14,4%	14,5%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

Таблица 79.

**Изменение лейкоцитарной формулы мышей
в хронической фазе трихоцефалеза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=10	5 нед n=10	6 нед n=10	7 нед n=10	8 нед n=10	9 нед n=10	10 нед n=10
Общее число лейкоцитов $M \pm m$ ($\cdot 10^9$/л)							
Контрольная группа (интактные)	9,51± 0,34	9,54± 0,30	9,42± 0,26	9,56± 0,31	9,44± 0,24	9,50± 0,33	9,48± 0,22
Зараженные животные	10,15± 0,21*	10,75± 0,33*,**	11,65± 0,30*,**	9,56± 0,19**	7,43± 0,16*,**	5,36± 0,23*,**	4,42± 0,19*,**
Зараженные, получавшие левамизол	-	9,70± 0,31*	8,64± 0,34*,**	8,46± 0,17**	8,22± 0,18*,**	7,67± 0,21*,**	6,86± 0,15*,**
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	9,55± 0,35*	9,41± 0,31*,**	9,24± 0,22**	9,22± 0,19*,**	8,84± 0,24*,**	8,63± 0,17*,**
Лимфоциты $M(\cdot 10^9$/л) $\pm m$, %							
Контрольная группа (интактные)	5,80± 0,32	5,76± 0,30	5,70± 0,22	5,72± 0,34	5,79± 0,32	5,75± 0,31	5,71± 0,35
	60,9 %	60,4%	60,5%	59,8%	61,3%	60,5%	60,2%
Зараженные животные	4,10± 0,33*	4,30± 0,43*,**	4,15± 0,23*,**	2,71± 0,18*,**	2,25± 0,15*,**	2,18± 0,52*,**	1,44± 0,43*,**
	40,5%	40,1%	35,6%	27,7%	27,9%	40,7%	49,8%
Зараженные, получавшие левамизол	-	4,80± 0,23*	4,35± 0,21*,**	3,91± 0,16*,**	3,44± 0,19*,**	3,25± 0,12*,**	2,80± 0,33*,**
	-	49,5%	50,3%	46,2%	41,8%	42,4%	40,8%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	5,40± 0,23*	5,13± 0,21*,**	4,93± 0,16*,**	4,46± 0,19*,**	4,28± 0,12*,**	3,82± 0,33*,**
	-	56,5%	54,5%	53,4%	48,4%	48,4%	44,3%

Т-лимфоциты М (*10 ⁹ /л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	4,06±	4,10±	4,02±	4,08±	4,06±	4,04±	4,05±
	0,12	0,10	0,13	0,11	0,12	0,14	0,09
	42,7%	42,9%	42,7%	42,7%	43,0%	42,5%	42,7%
Зараженные животные	3,18±	3,03±	2,14±	1,21±	1,05±	0,98±	0,44±
	0,33*	0,43*,**	0,23*,**	0,18*,**	0,15*,**	0,52*,**	0,43*,**
	31,3%	28,2%	18,4%	12,7%	14,1%	18,2%	10,0%
Зараженные, получавшие левамизол	-	3,48±	3,28±	2,20±	1,66±	1,34±	1,13±
	-	0,43*	0,23*,**	0,18*,**	0,15*,**	0,52*,**	0,43*,**
	-	35,8%	37,9%	26,0%	20,2%	17,5%	16,5%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	3,88±	3,60±	3,45±	3,38±	3,34±	3,15±
	-	0,23*	0,20*,**	0,16*,**	0,17*,**	0,42*,**	0,13*,**
	-	40,0%	41,7%	40,8%	41,4%	43,5%	45,9%
Незараженные, получавшие левамизол	-	4,03±	3,66±	3,29±	3,05±	2,84±	2,60±
	-	0,35*	0,28*,**	0,12*,**	0,18*,**	0,33*,**	0,27*,**
	-	39,8%	38,7%	37,2%	36,8%	35,5%	34,7%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	4,10±	3,94±	3,88±	3,80±	3,74±	3,60±
	-	0,32*	0,26*,**	0,18*,**	0,16*,**	0,31*,**	0,25*,**
	-	36,6%	36,4%	35,4%	35,1%	34,6%	34,2%
В-лимфоциты М (*10 ⁹ /л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	1,36±	1,40±	1,32±	1,34±	1,37±	1,35±	1,33±
	0,09	0,05	0,06	0,07	0,04	0,08	0,03
	14,3%	14,5%	14,2%	14,6%	14,3%	14,7%	14,1%
Зараженные животные	0,92±	1,27±	2,01±	1,50±	1,20±	1,20±	1,00±
	0,16*	0,14*,**	0,11*,**	0,18**	0,15*,**	0,14*,**	0,17*,**
	9,2%	11,9%	17,2%	15,0%	13,4%	22,5%	39,8%
Зараженные, получавшие левамизол	-	1,33±	1,25±	1,13±	1,10±	1,07±	1,05±
	-	0,11	0,13*	0,16**	0,18*,**	0,14*,**	0,19*,**
	-	12,3%	12,1%	11,6%	11,3%	10,6%	10,3%
Зараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	1,46±	1,38±	1,36±	1,33±	1,30±	1,34±
	-	0,12	0,13	0,16**	0,13**	0,18**	0,15**
	-	13,3%	13,0%	12,8%	12,5%	12,3%	12,1%
Незараженные, получавшие левамизол	-	1,37±	1,33±	1,30±	1,28±	1,24±	1,28±
	-	0,14	0,16	0,10	0,13*,**	0,15*,**	0,18*,**
	-	14,0%	13,7%	13,3%	12,9%	12,4%	12,3%
Незараженные, получавшие левамизол и гамавит с ронколейкином	-	1,47±	1,40±	1,42±	1,39±	1,37±	1,35±
	-	0,12*	0,14	0,16	0,15**	0,12**	0,17**
	-	14,2%	14,1%	14,3%	14,4%	14,3%	14,4%

Примечание:

* – достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05;

Таблица 80.

**Изменение лейкоцитарной формулы кроликов
в хронической фазе пассалуроза при проведении этиотропной
моно- и комбинированной терапии**

Группы животных	Сроки (нед) развития инвазии и проведения терапии						
	4 нед n=5	5 нед n=5	6 нед n=5	7 нед n=5	8 нед n=5	9 нед n=5	10 нед n=5
Общие лейкоциты М (*10⁹/л) ±m							

Контрольная группа (интактные)	7,61± 0,21	7,58± 0,19	7,64± 0,11	7,62± 0,20	7,60± 0,14	7,68± 0,23	7,65± 0,17
Зараженные животные	18,64± 0,23*	16,37± 0,21*,**	14,56± 0,13*,**	11,61± 0,34*,**	9,94± 0,28*,**	7,55± 0,25*,**	6,24± 0,43*,**
Зараженные, получавшие мебендазол	-	16,22± 0,26*	13,86± 0,18*,**	10,90± 0,30*,**	8,74± 0,21*,**	6,34± 0,24*,**	5,20± 0,38*,**
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	10,68± 0,24*	9,80± 0,16*,**	9,11± 0,31*,**	8,56± 0,24*,**	7,87± 0,19*,**	7,60± 0,21**
Лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	3,73± 0,04	3,75± 0,03	3,70± 0,04	3,76± 0,05	3,72± 0,02	3,74± 0,04	3,75± 0,03
	49,1%	49,5%	48,4%	49,3%	48,9%	48,6%	49,0%
Зараженные животные	9,88± 0,07*	8,85± 0,11*,**	8,46± 0,09*,**	6,61± 0,17*,**	5,74± 0,13*,**	4,14± 0,10*,**	3,27± 0,07*,**
	53,0%	54,1%	58,2%	57,1%	57,8%	55,0%	52,6%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	9,22± 0,13*	8,88± 0,11*,**	6,32± 0,15*,**	5,20± 0,17*,**	3,65± 0,11**	2,70± 0,09*,**
	-	56,8%	64,0%	57,9%	59,5%	57,5%	51,9%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	6,80± 0,12*	6,18± 0,07*,**	5,24± 0,14*,**	4,71± 0,15*,**	3,80± 0,12**	3,74± 0,08**
	-	69,4%	63,1%	57,5%	55,0%	48,3%	49,2%
Т-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	2,61± 0,05	2,64± 0,05	2,60± 0,05	2,58± 0,05	2,61± 0,05	2,60± 0,05	2,62± 0,05
	34,3%	34,3%	34,1%	34,3%	34,4%	34,5%	34,3%
Зараженные животные	3,60± 0,12*	2,45± 0,10*,**	2,09± 0,14*,**	1,60± 0,11*,**	1,22± 0,12*,**	0,96± 0,08*,**	0,83± 0,06*,**
	19,3%	14,9%	14,4%	13,8%	12,3%	12,6%	13,3%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	2,22± 0,11*	1,92± 0,13*,**	1,42± 0,16*,**	1,01± 0,14*,**	0,80± 0,07*,**	0,67± 0,09*,**
	-	14,0%	13,3%	13,0%	12,3%	12,1%	11,5%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,40± 0,11*	2,42± 0,18*,**	2,44± 0,13*,**	2,50± 0,14*,**	2,55± 0,09**	2,58± 0,08**
	-	30,3%	30,5%	30,7%	30,4%	30,9%	31,3%
Незараженные, получавшие мебендазол	-	2,60± 0,12	2,48± 0,16*,**	2,40± 0,14*,**	2,33± 0,18*,**	2,30± 0,11**	2,28± 0,07**
	-	32,3%	31,3%	31,0%	30,7%	30,2%	30,0%
Незараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	2,64± 0,10	2,60± 0,15	2,62± 0,11	2,58± 0,15	2,55± 0,12**	2,60± 0,09
	-	34,1%	33,3%	33,0%	32,5%	32,1%	31,6%
В-лимфоциты М (*10⁹/л) ±m, %							
Контрольная группа (интактные)	0,75± 0,07	1,11± 0,04	1,10± 0,05	1,18± 0,03	1,11± 0,06	1,14± 0,05	1,13± 0,04
	9,9%	9,3%	9,7%	9,3%	8,8%	8,6%	8,3%
Зараженные животные	6,28± 0,06*	6,40± 0,05*,**	6,37± 0,03*,**	5,01± 0,02*,**	4,02± 0,06*,**	3,18± 0,07*,**	2,44± 0,05*,**
	33,7%	30,2%	23,8%	23,3%	25,5%	22,4%	19,3%
Зараженные, получавшие мебендазол	-	6,40± 0,05*	6,37± 0,03*,**	5,01± 0,02*,**	4,02± 0,06*,**	3,18± 0,07*,**	2,44± 0,05*,**

	-	20,2%	13,6%	13,3%	12,5%	12,4%	11,3%
Зараженные, получавшие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	4,45± 0,03*	3,30± 0,07*,**	2,01± 0,09*,**	2,02± 0,06*,**	1,55± 0,05*,**	1,40± 0,04*,**
	-	18,4%	11,8%	10,3%	10,1%	9,4%	9,3%
Незараженные, получавш ие мебендазол	-	1,40± 0,05*	1,30± 0,06*,**	1,12± 0,04*,**	1,06± 0,07*,**	0,55± 0,02*,**	0,40± 0,01*,**
	-	10,2%	9,8%	9,3%	9,0%	8,4%	8,3%
Незараженные, получавш ие мебендазол и гамавит с ронколейкином	-	1,20± 0,06*	1,18± 0,08*,**	1,10± 0,03*,**	1,06± 0,05*,**	1,05± 0,07*,**	1,10± 0,04*,**
	-	9,5%	9,1%	9,0%	8,5%	8,3%	8,1%

Примечание:

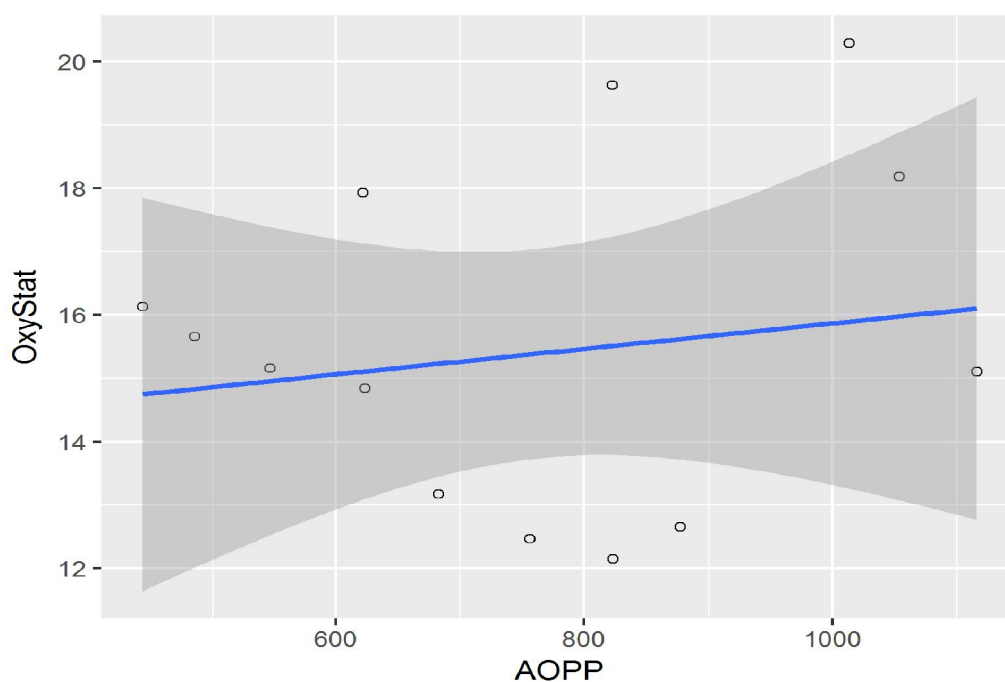
* – достоверное отличие в сравнении с контролем при $P < 0,05$;

** – достоверное отличие с началом эксперимента при $P < 0,05$;

РИСУНКИ

Рисунок 135.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей
влияние показателя АОРР на OxyStat



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 13,856 + 0,002 \cdot \text{АОРР}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,001

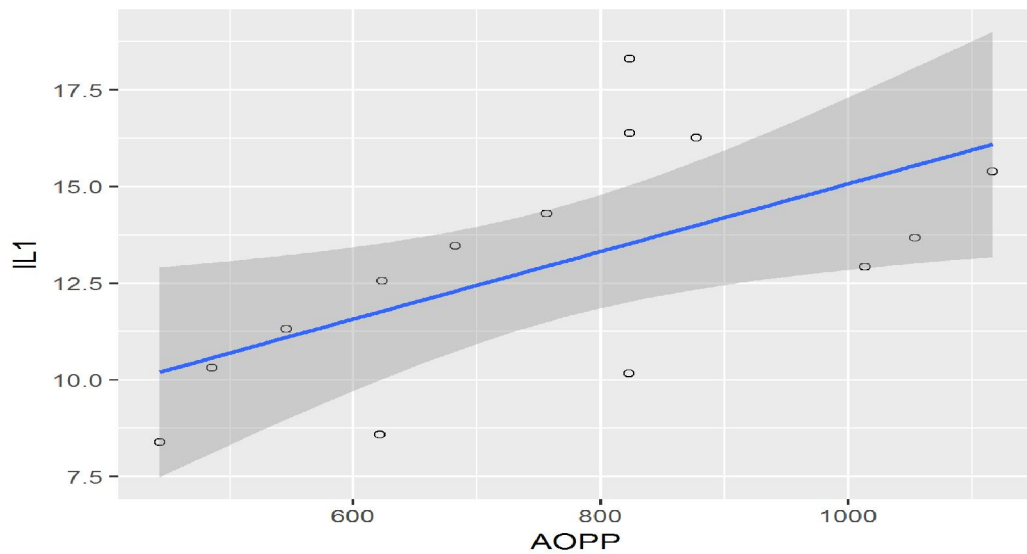
p-value для коэффициента "b" = 0,603

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0232163531001597

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,152 ($p = 0,603$)

Рисунок 136.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя АОПР на IL1



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL1 = 6,318 + 0,009 \cdot АОПР$$

p-value для коэффициента "a" = 0,032

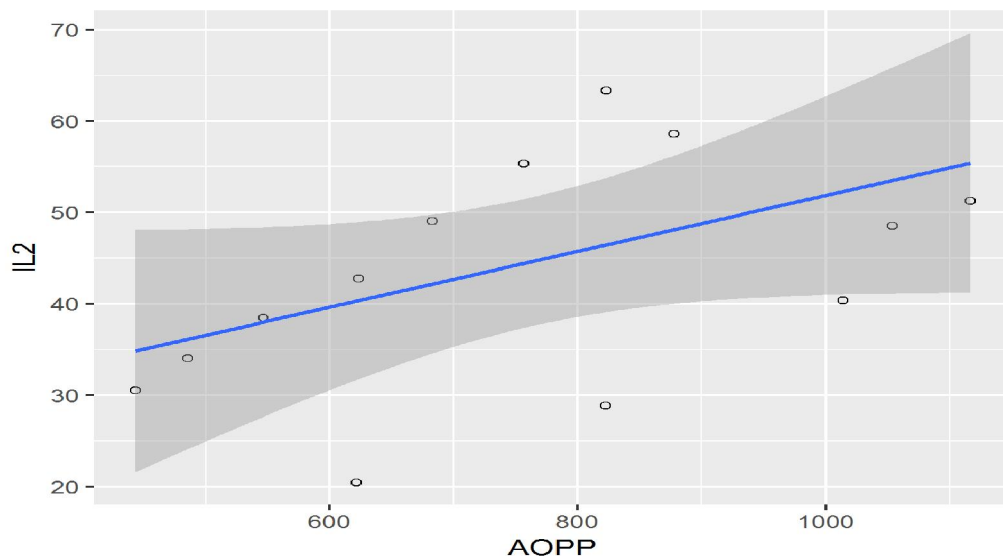
p-value для коэффициента "b" = 0,021

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.370892724491853

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,609 (p = 0,021)

Рисунок 137.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя АОПР на IL2



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 21,293 + 0,031 \cdot АОПР$$

p-value для коэффициента "a" = 0,119

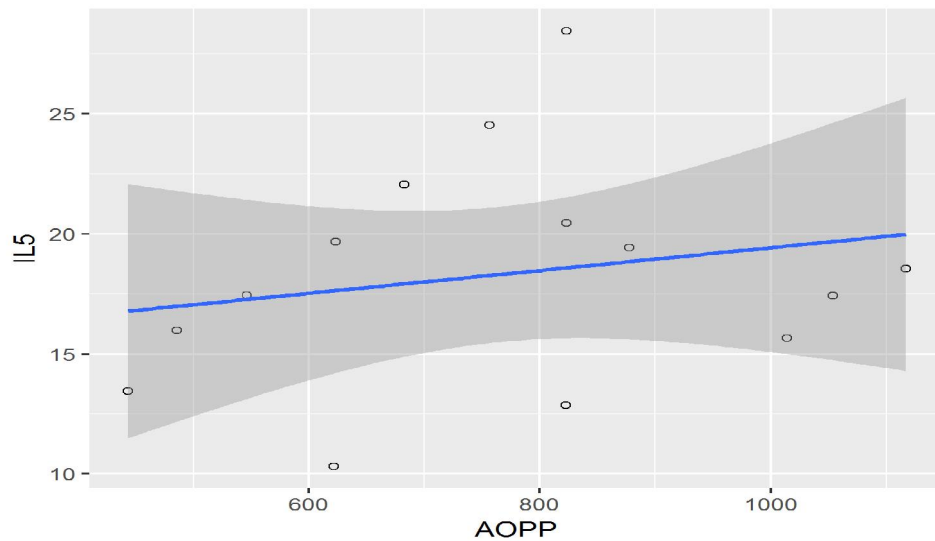
p-value для коэффициента "b" = 0,081

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.231596205514012

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,481 (p = 0,081)

Рисунок 138.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 14,683 + 0,005 \cdot AOPP$$

p-value для коэффициента "a" = 0,013

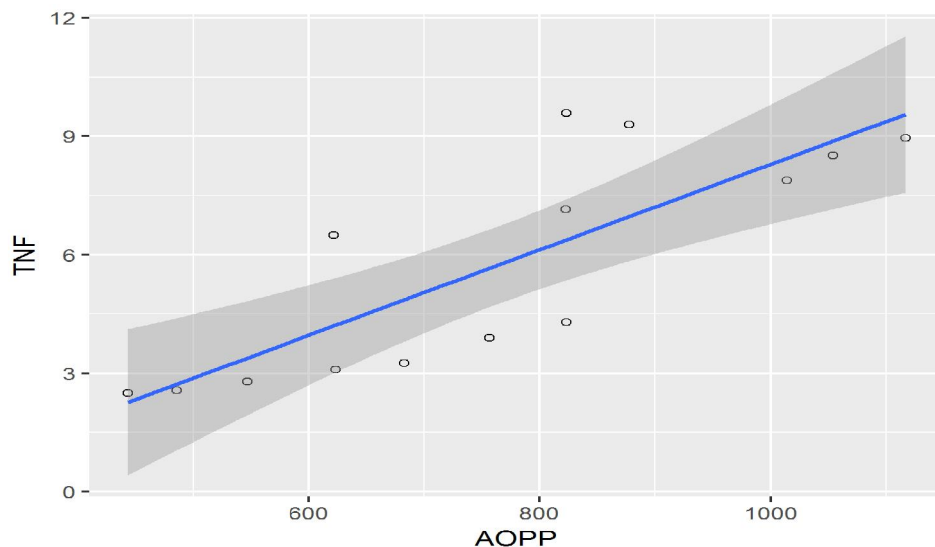
p-value для коэффициента "b" = 0,474

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.043520315216781

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,209 (p = 0,474)

Рисунок 139.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = -2,537 + 0,011 \cdot AOPP$$

p-value для коэффициента "a" = 0,177

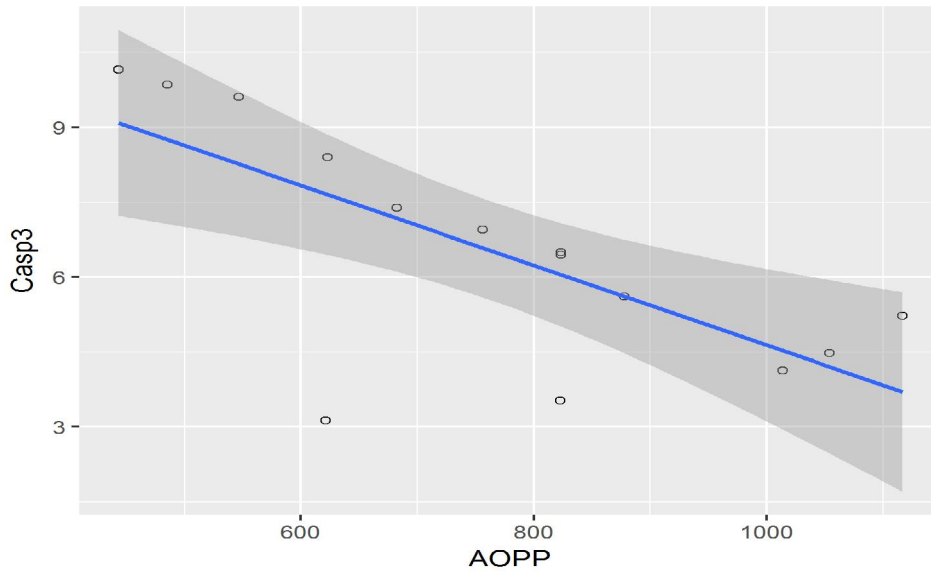
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.660932311726465

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,862 (p = <0,001)

Рисунок 140.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 12,639 + -0,008 \cdot \text{АОРР}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

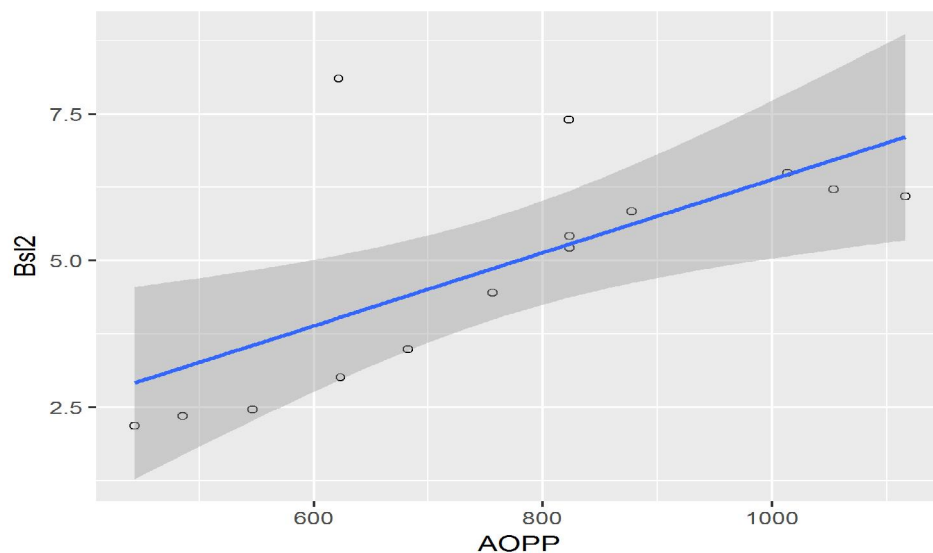
p-value для коэффициента "b" = 0,004

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.511755613329011

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,715 (p = 0,004)

Рисунок 141.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 0,149 + 0,006 \cdot \text{АОРР}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,926

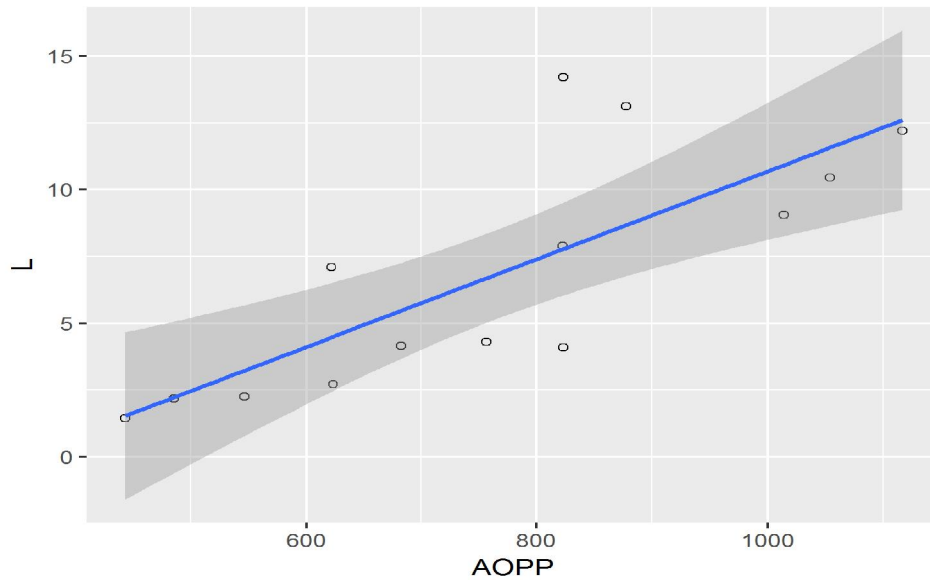
p-value для коэффициента "b" = 0,009

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.450283121300087

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,671 (p = 0,009)

Рисунок 142.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = -5,759 + 0,016 \cdot \text{АОРР}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,079

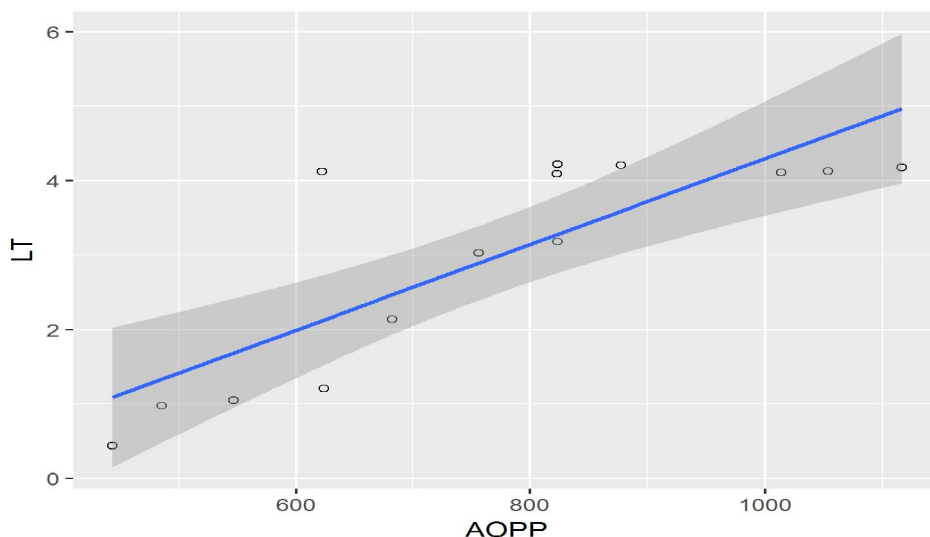
p-value для коэффициента "b" = 0,001

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.610326555947476

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,781 ($p < 0,001$)

Рисунок 143.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = -1,465 + 0,006 \cdot \text{АОРР}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,128

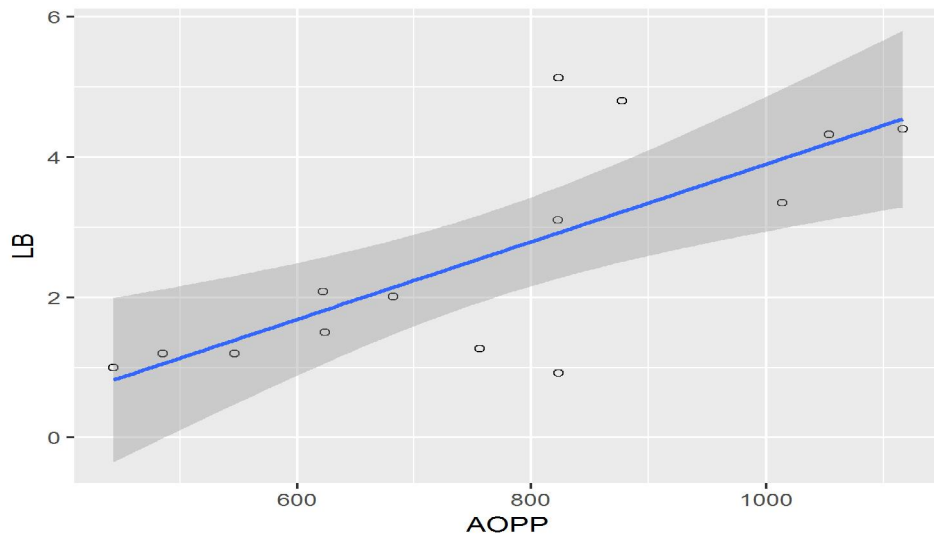
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.682328539344318

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,810 ($p < 0,001$)

Рисунок 144.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "АОРР" на "ЛВ"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$ЛВ = -1,633 + 0,006 \cdot АОРР$$

p-value для коэффициента "a" = 0,171

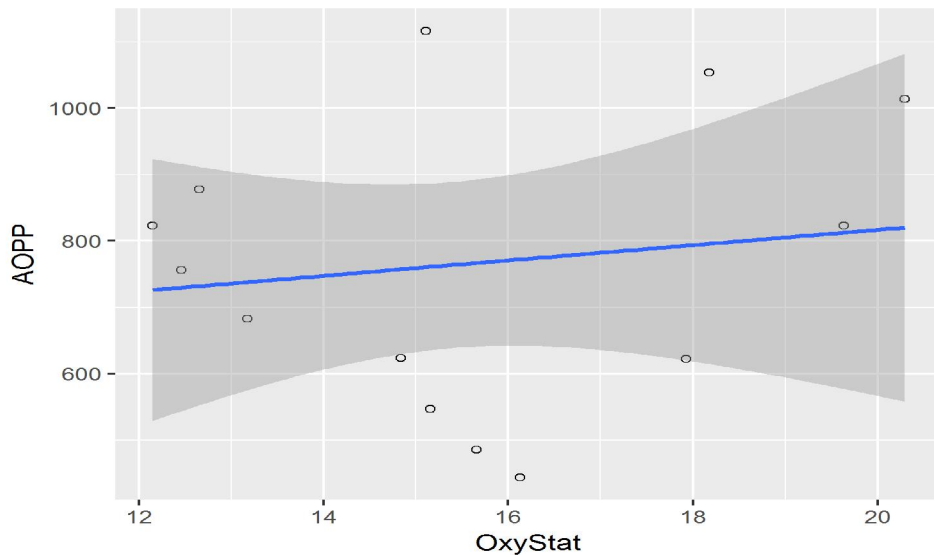
p-value для коэффициента "b" = 0,002

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.558315113056487

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,703 (p = 0,005)

Рисунок 145.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "ОxyStat" на "АОРР"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$АОРР = 586,180 + 11,527 \cdot ОxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,108

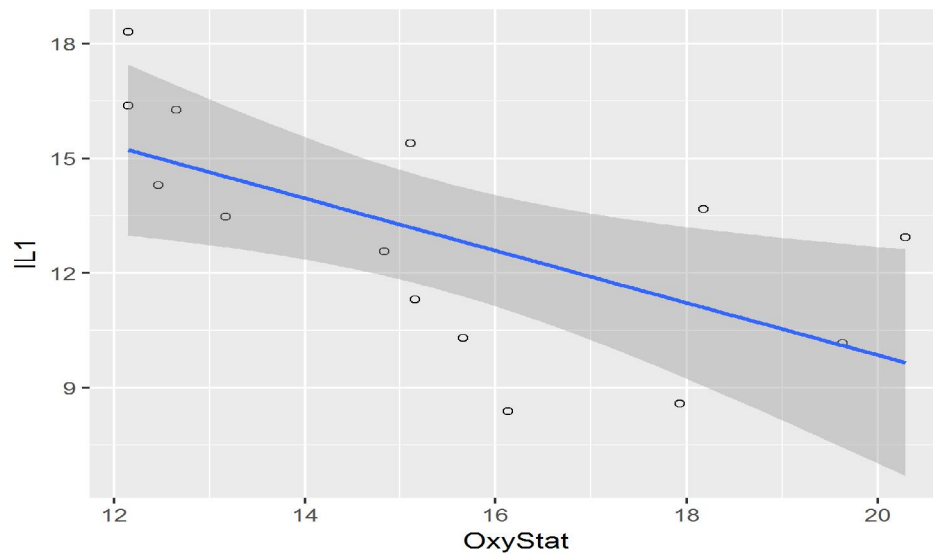
p-value для коэффициента "b" = 0,603

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0232163531001597

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,152 (p = 0,603)

Рисунок 146.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL1 = 23,516 + -0,683 \cdot OxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

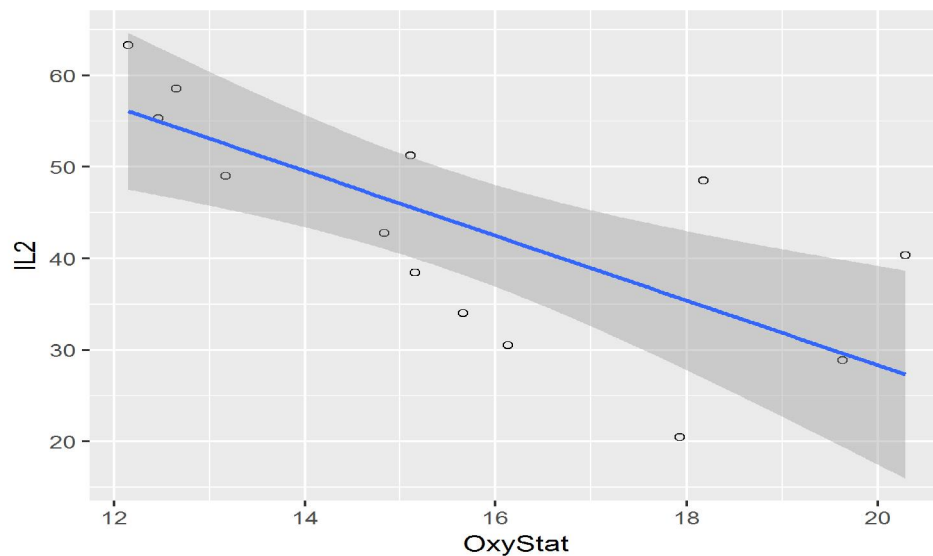
p-value для коэффициента "b" = 0,016

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.394503462809416

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,628 (p = 0,016)

Рисунок 147.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 99,093 + -3,538 \cdot OxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

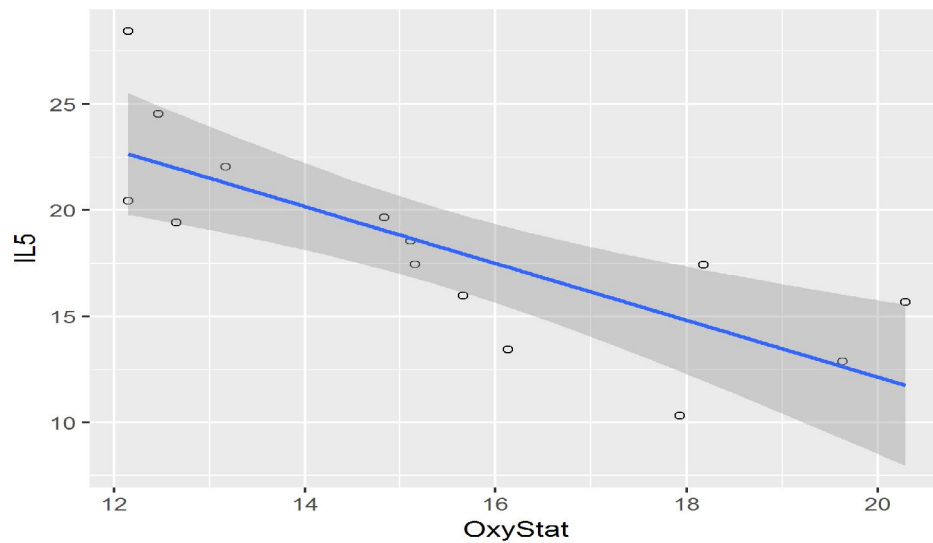
p-value для коэффициента "b" = 0,003

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.542829966311933

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,737 (p = 0,003)

Рисунок 148.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 38,915 + -1,339 \cdot OxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

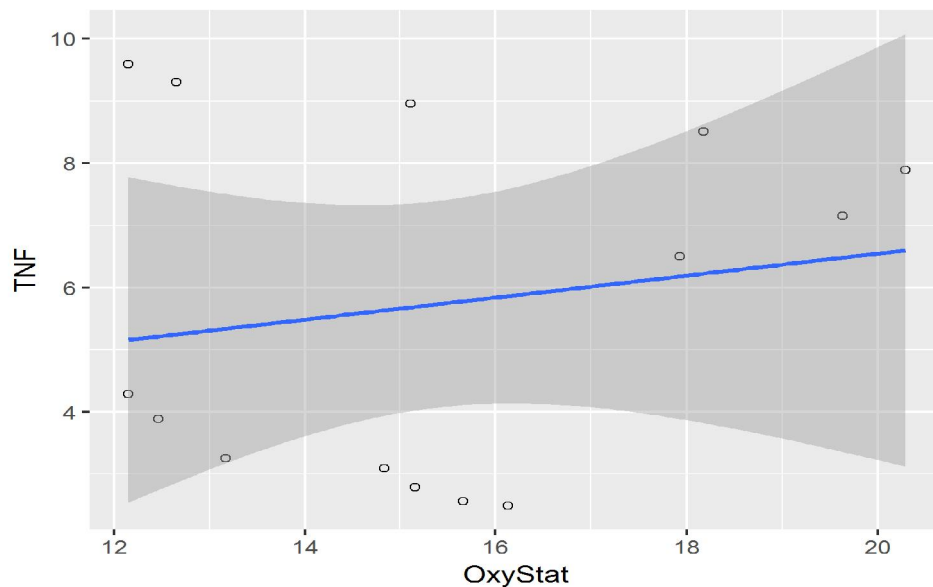
p-value для коэффициента "b" = 0,001

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.604920275938807

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,778 (p = 0,001)

Рисунок 149.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = 3,010 + 0,177 \cdot OxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,514

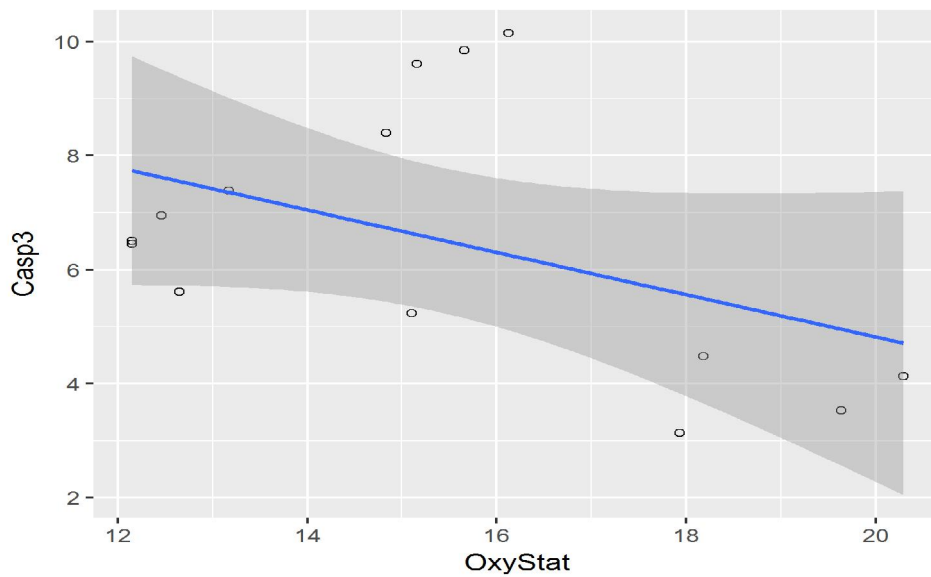
p-value для коэффициента "b" = 0,548

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0307971079056528

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,106 (p = 0,719)

Рисунок 150.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 12,249 + -0,372 \cdot \text{OxyStat}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,004

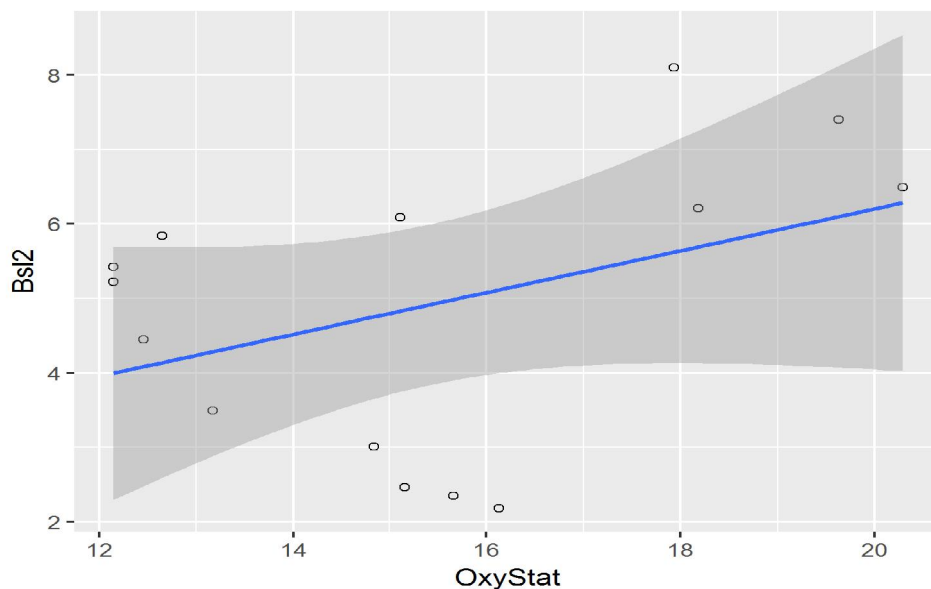
p-value для коэффициента "b" = 0,116

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.19284553488413

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,439 (p = 0,116)

Рисунок 151.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 0,584 + 0,281 \cdot \text{OxyStat}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,844

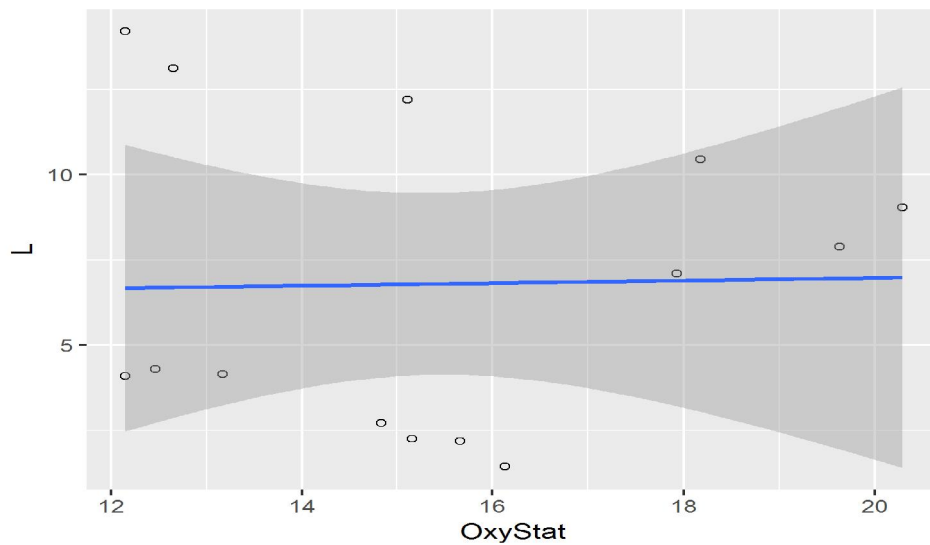
p-value для коэффициента "b" = 0,157

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.159813516591483

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,400 (p = 0,157)

Рисунок 152.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = 6,215 + 0,038 \cdot \text{OxyStat}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,404

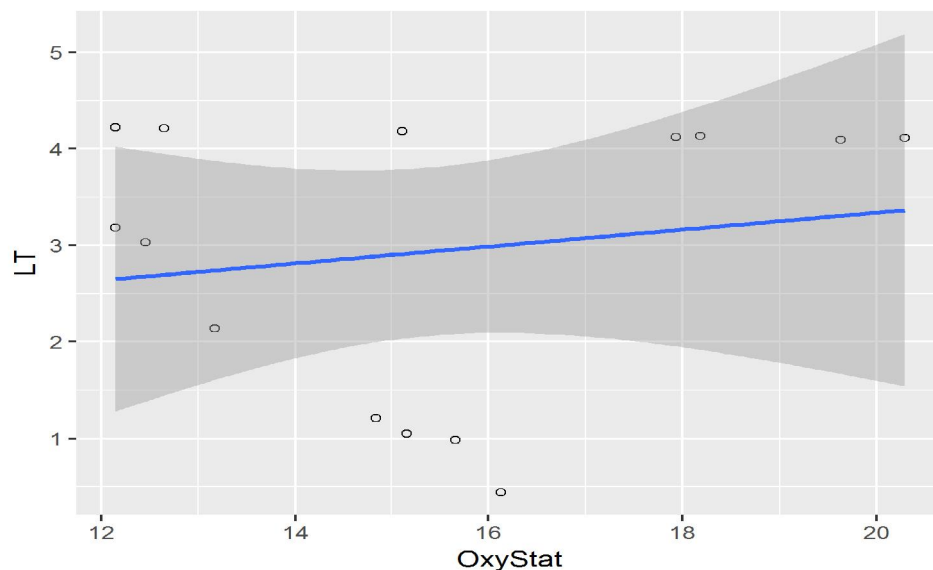
p-value для коэффициента "b" = 0,936

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.000560980999225911

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,024 (p = 0,936)

Рисунок 153.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = 1,587 + 0,088 \cdot \text{OxyStat}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,512

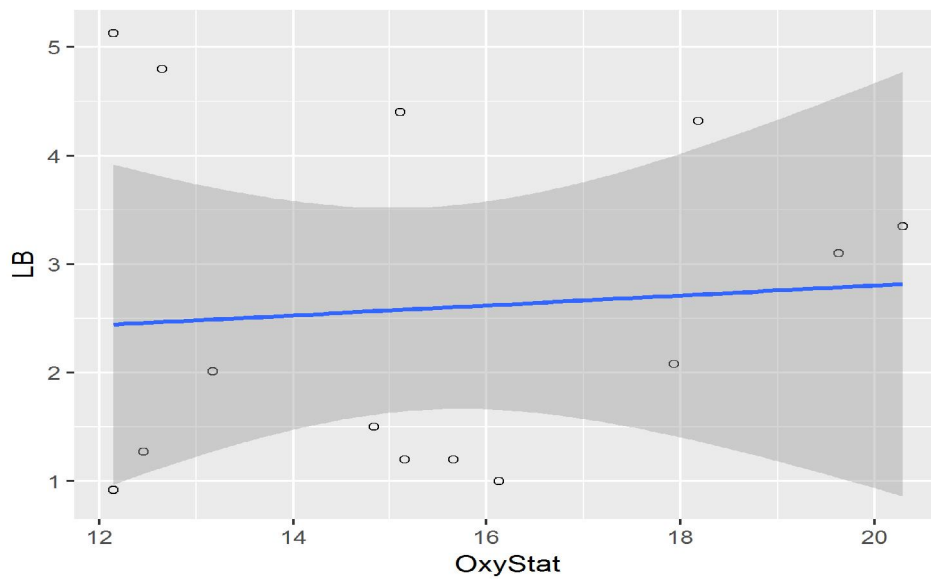
p-value для коэффициента "b" = 0,571

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0275306482903263

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,128 (p = 0,664)

Рисунок 154.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "OxyStat" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = 1,885 + 0,046 \cdot OxyStat$$

p-value для коэффициента "a" = 0,469

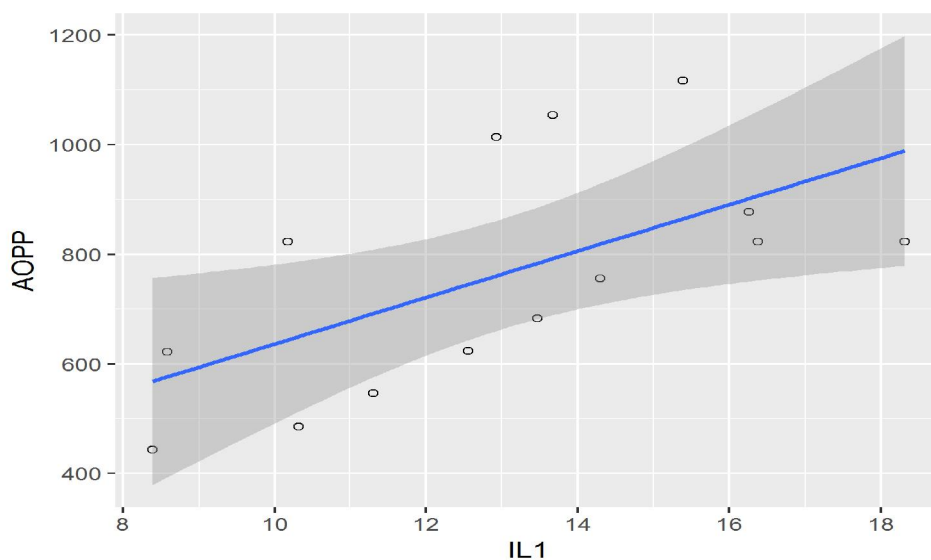
p-value для коэффициента "b" = 0,781

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.00672011567549892

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,059 (p = 0,840)

Рисунок 155.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 212,724 + 42,370 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,336

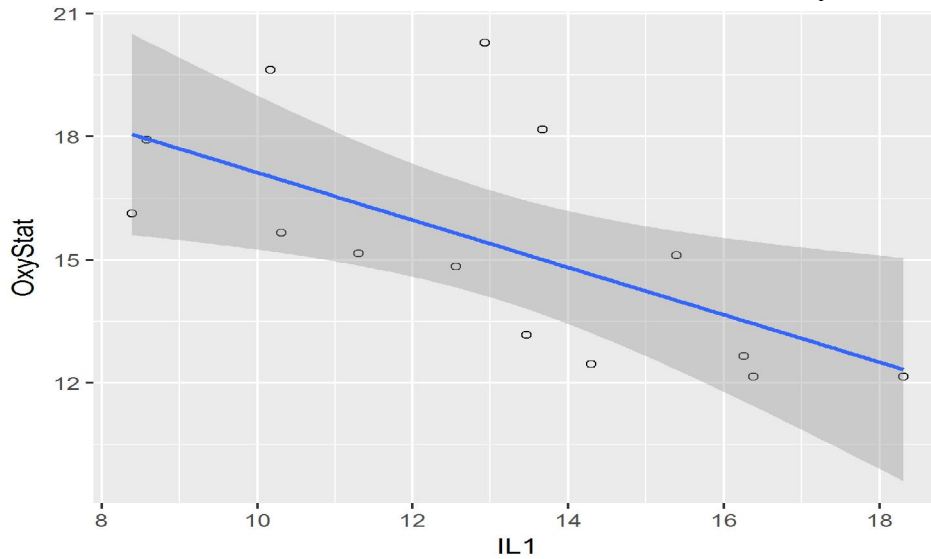
p-value для коэффициента "b" = 0,021

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.370892724491853

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,609 (p = 0,021)

Рисунок 156.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 22,904 + -0,578 \cdot \text{IL1}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

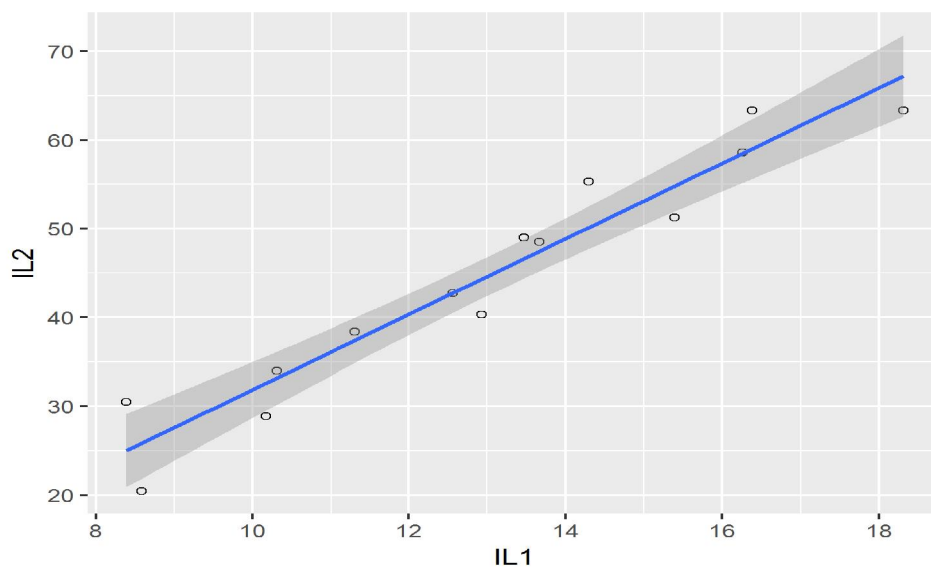
p-value для коэффициента "b" = 0,016

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.394503462809416

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,628 (p = 0,016)

Рисунок 157.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL2} = -10,633 + 4,250 \cdot \text{IL1}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,040

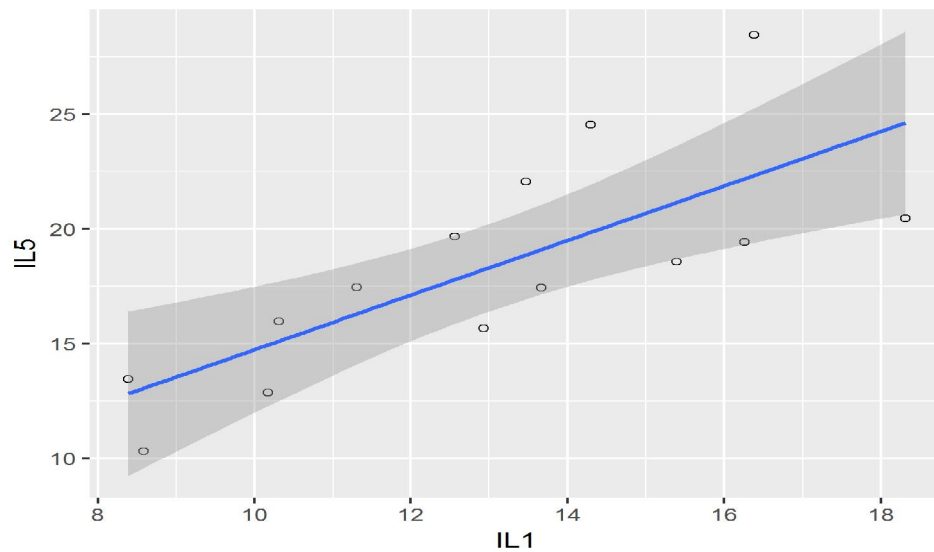
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.925835697225418

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,962 (p = <0,001)

Рисунок 158.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 2,855 + 1,188 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,491

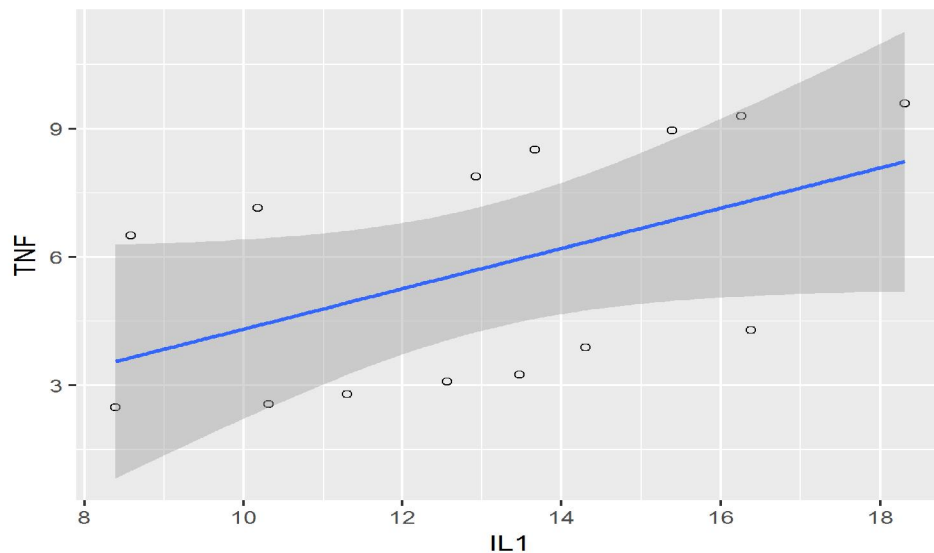
p-value для коэффициента "b" = 0,002

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.563747441183807

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,751 (p = 0,002)

Рисунок 159.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = -0,393 + 0,471 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,900

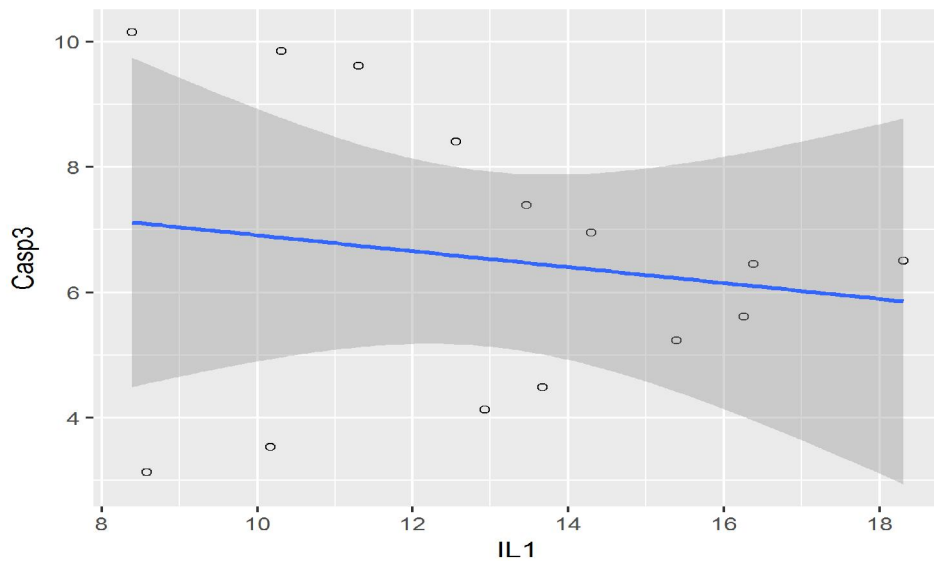
p-value для коэффициента "b" = 0,063

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.258392467449819

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,648 (p = 0,015)

Рисунок 160.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 8,182 + -0,127 \cdot \text{IL1}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,017

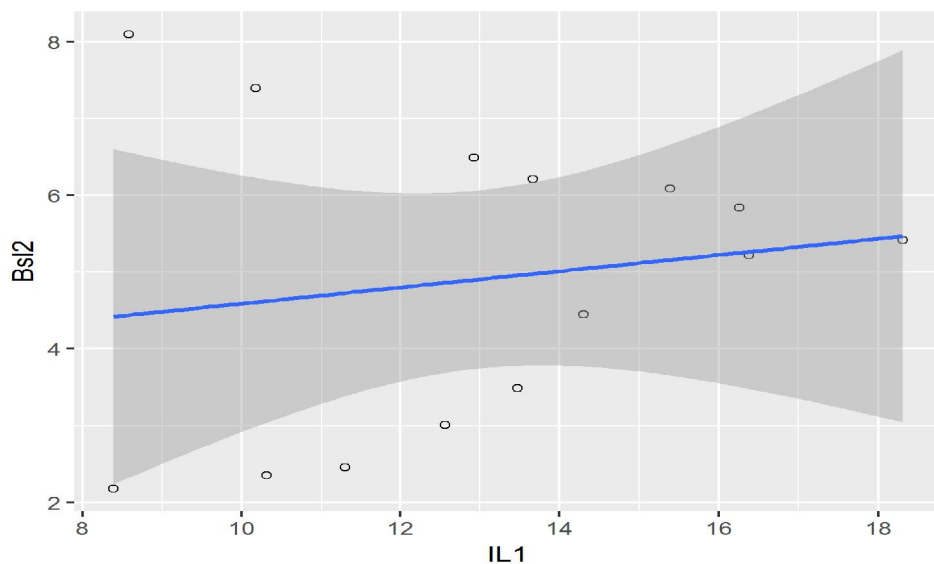
p-value для коэффициента "b" = 0,577

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0266702875767656

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,163 (p = 0,577)

Рисунок 161.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 3,534 + 0,106 \cdot \text{IL1}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,175

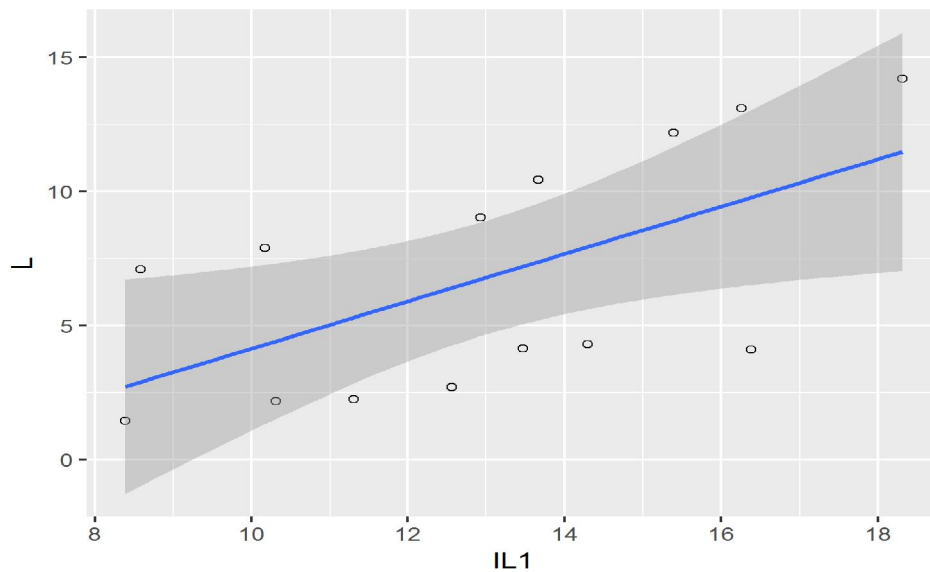
p-value для коэффициента "b" = 0,576

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0267344963674748

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,164 (p = 0,576)

Рисунок 162.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = -4,693 + 0,884 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,316

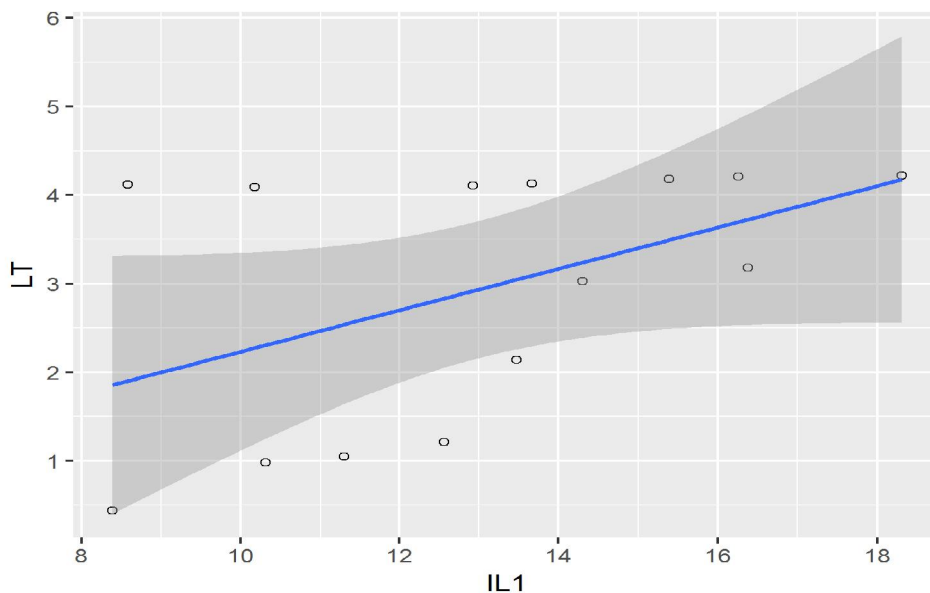
p-value для коэффициента "b" = 0,022

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.364178544430571

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,603 (p = 0,022)

Рисунок 163.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = -0,105 + 0,234 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,950

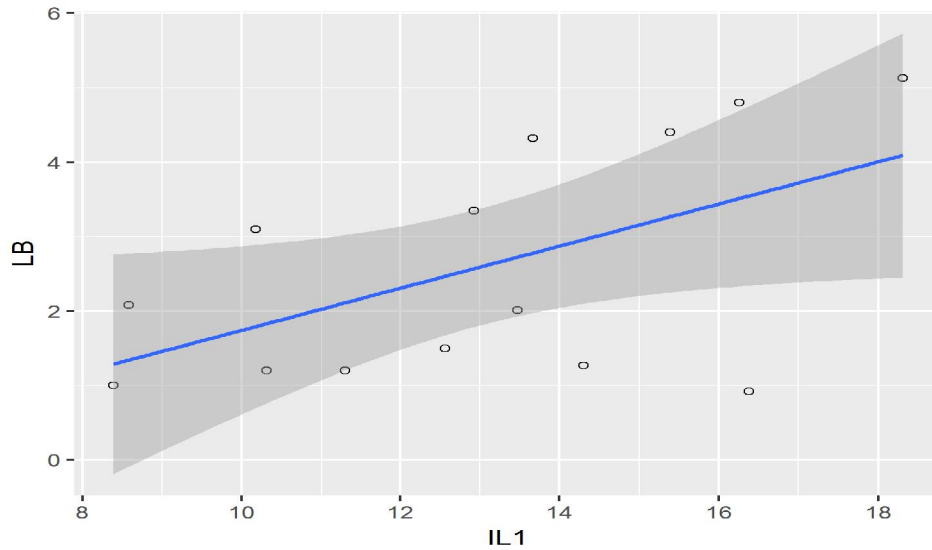
p-value для коэффициента "b" = 0,081

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.232118641264961

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,622 (p = 0,020)

Рисунок 164.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL1" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = -1,085 + 0,283 \cdot IL1$$

p-value для коэффициента "a" = 0,525

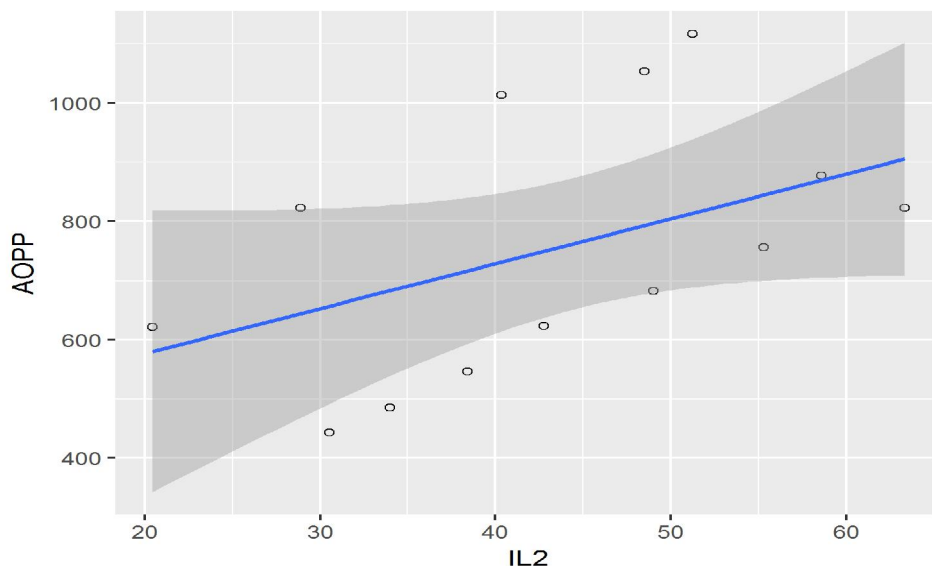
p-value для коэффициента "b" = 0,042

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.30136323976641

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,427 (p = 0,128)

Рисунок 165.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 425,354 + 7,581 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,040

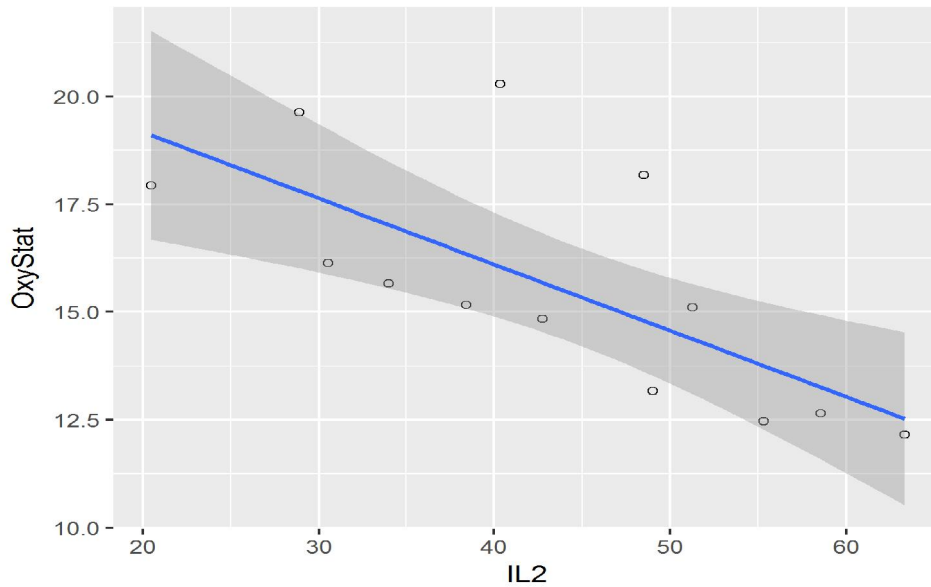
p-value для коэффициента "b" = 0,081

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.231596205514012

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,481 (p = 0,081)

Рисунок 166.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 22,239 + -0,153 \cdot \text{IL2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

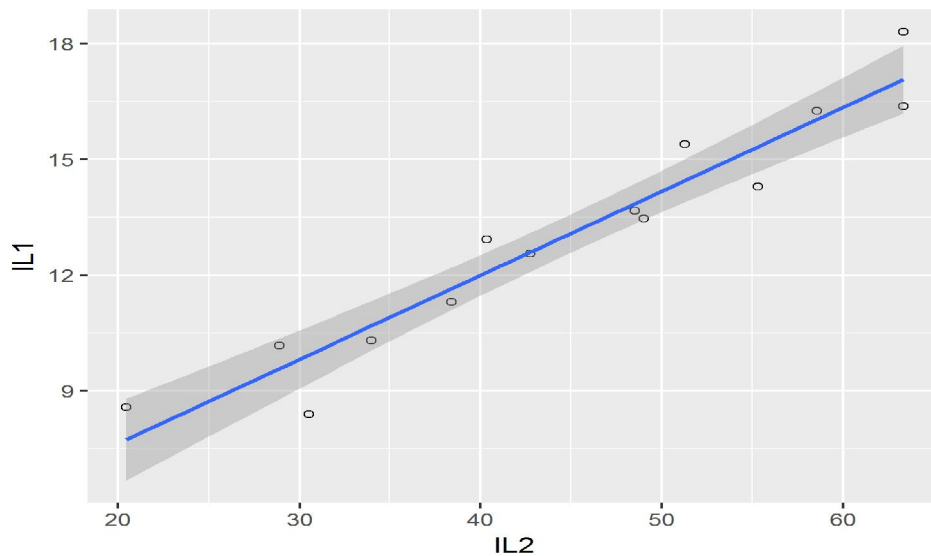
p-value для коэффициента "b" = 0,003

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.542829966311933

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,737 (p = 0,003)

Рисунок 167.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL1} = 3,281 + 0,218 \cdot \text{IL2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,002

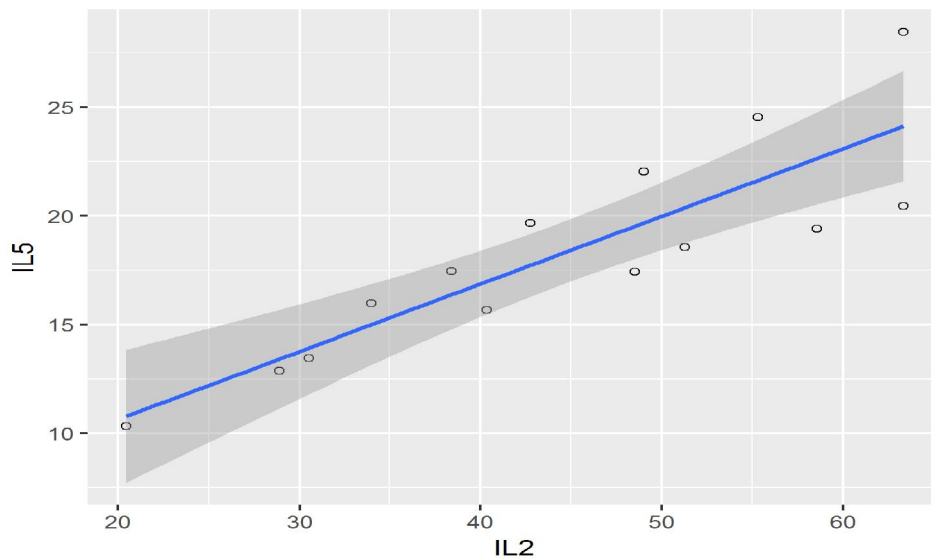
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.925835697225418

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,962 (p = <0,001)

Рисунок 168.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 4,428 + 0,311 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,088

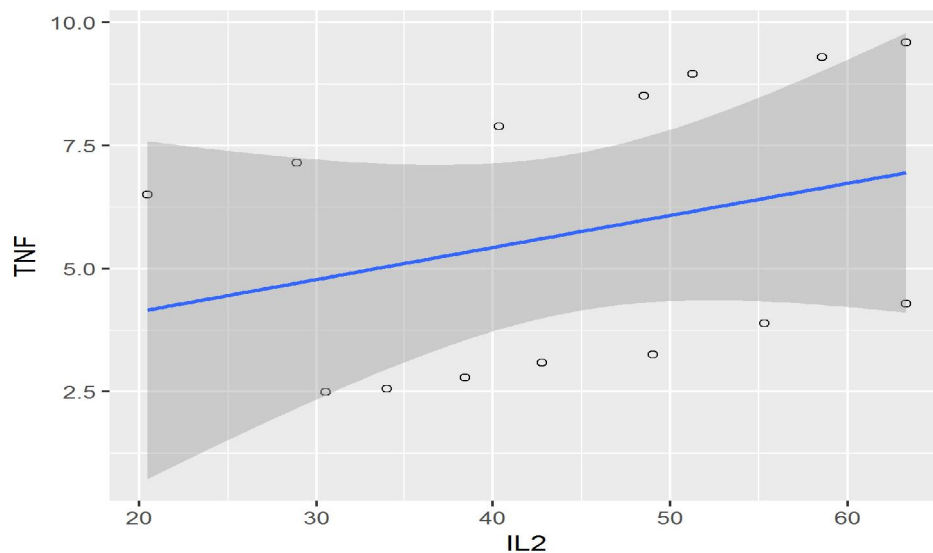
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.753274414337088

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,868 ($p = <0,001$)

Рисунок 169.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = 2,829 + 0,065 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,311

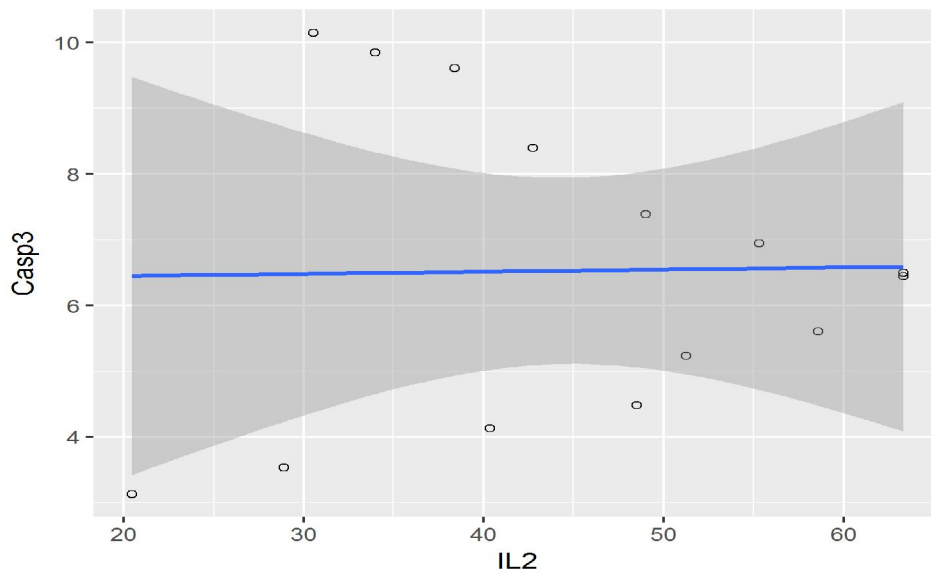
p-value для коэффициента "b" = 0,281

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0961865808210869

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,488 ($p = 0,076$)

Рисунок 170.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 6,383 + 0,003 \cdot \text{IL2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,019

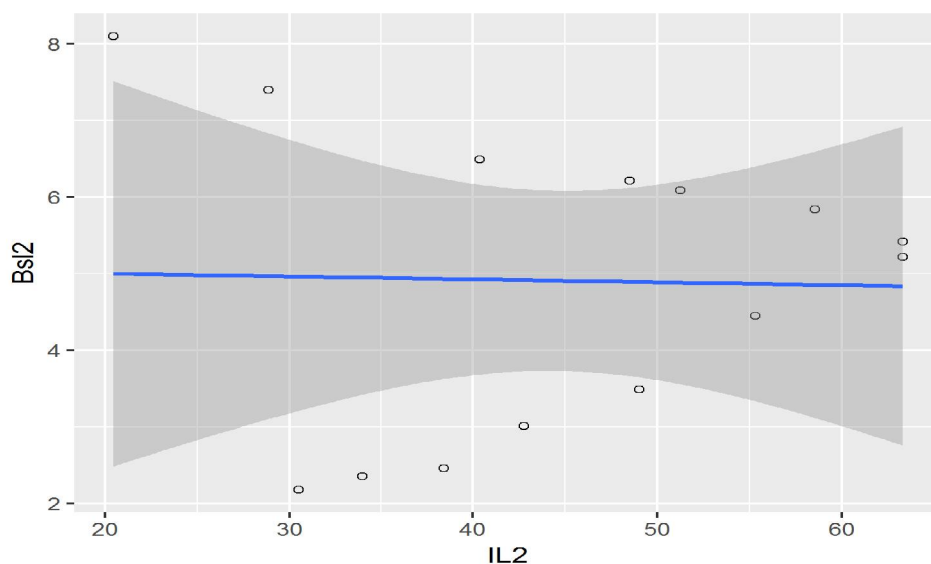
p-value для коэффициента "b" = 0,950

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.000347966331542403

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,019 (p = 0,950)

Рисунок 171.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 5,075 + -0,004 \cdot \text{IL2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,024

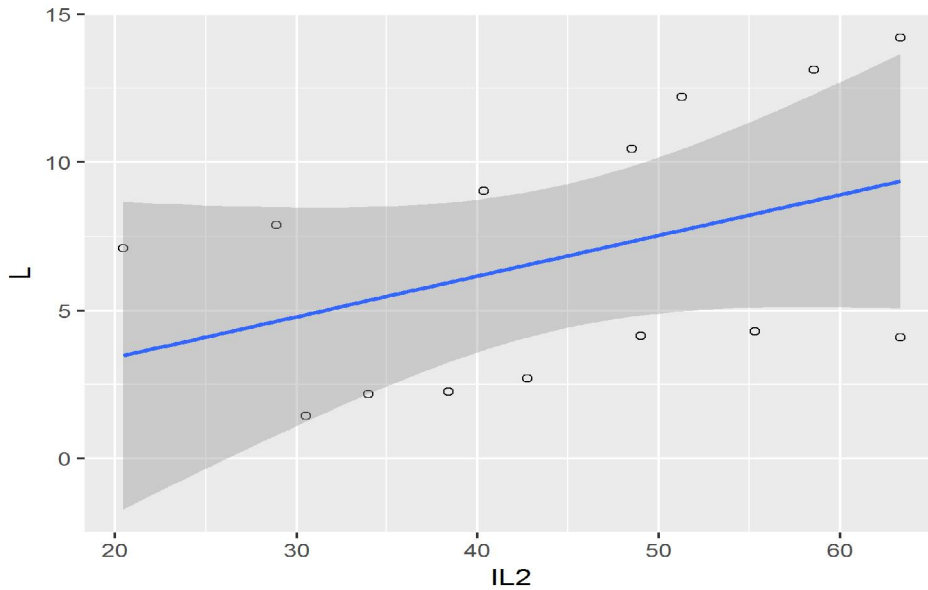
p-value для коэффициента "b" = 0,931

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.000657188683018521

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,026 (p = 0,931)

Рисунок 172.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = 0,670 + 0,137 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,871

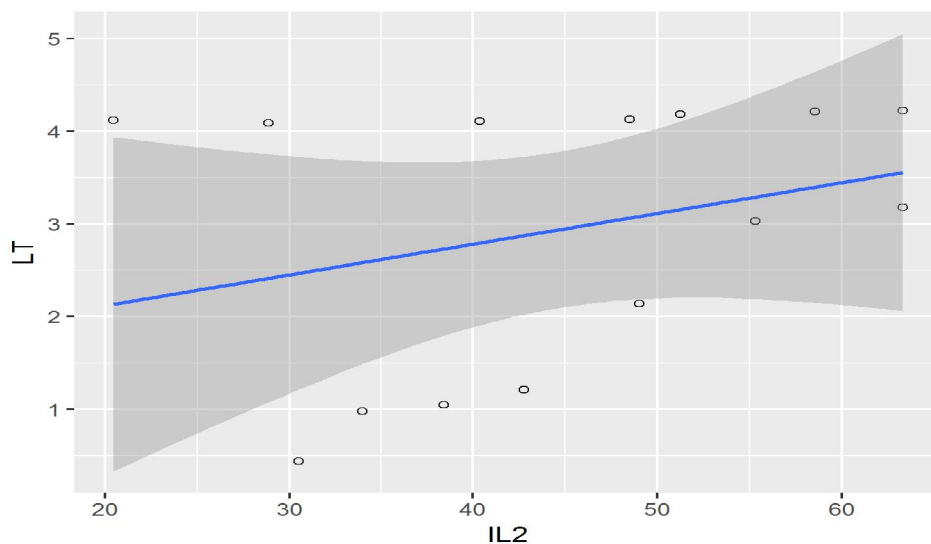
p-value для коэффициента "b" = 0,141

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.171485321288139

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,414 (p = 0,141)

Рисунок 173.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = 1,457 + 0,033 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,320

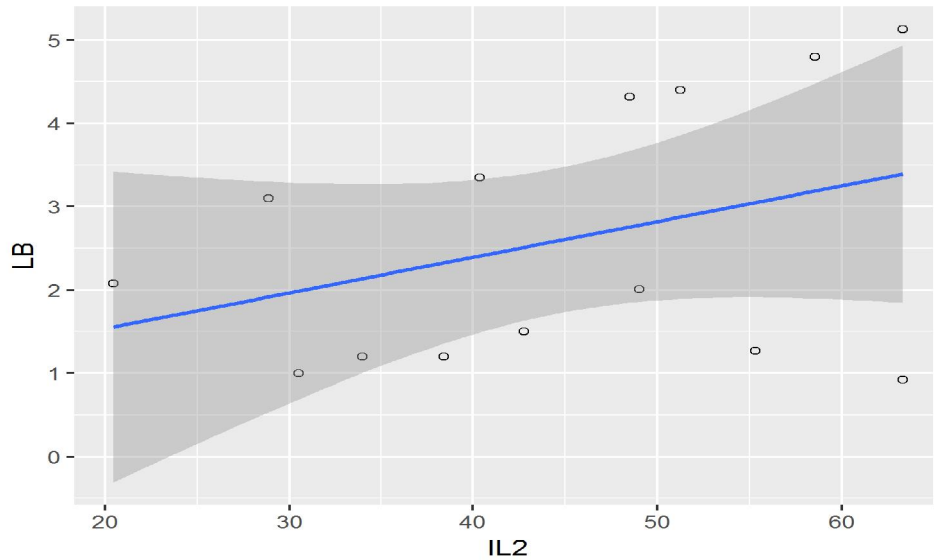
p-value для коэффициента "b" = 0,295

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0908229236486222

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,462 (p = 0,096)

Рисунок 174.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL2" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = 0,681 + 0,043 \cdot IL2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,648

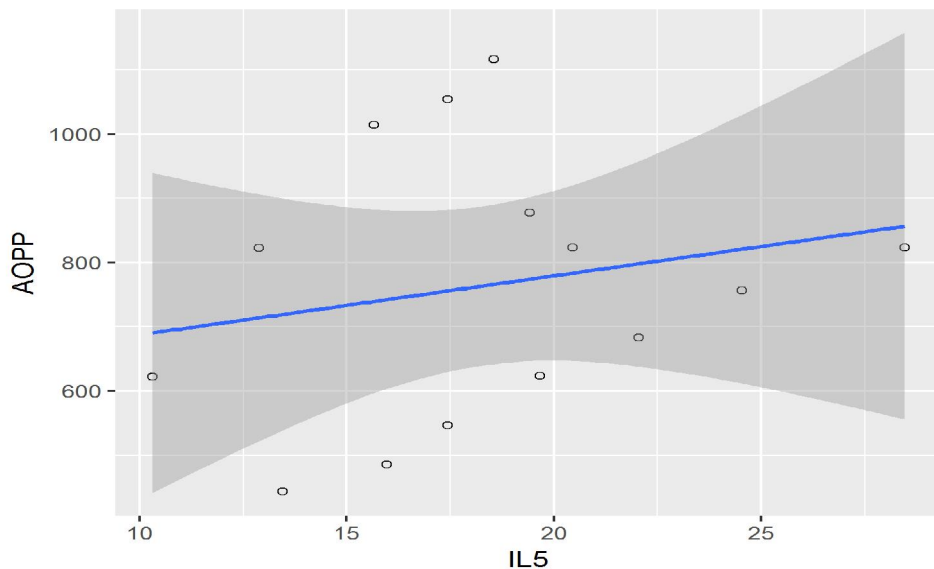
p-value для коэффициента "b" = 0,197

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.134800339760816

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,275 (p = 0,341)

Рисунок 175.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 595,754 + 9,169 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,026

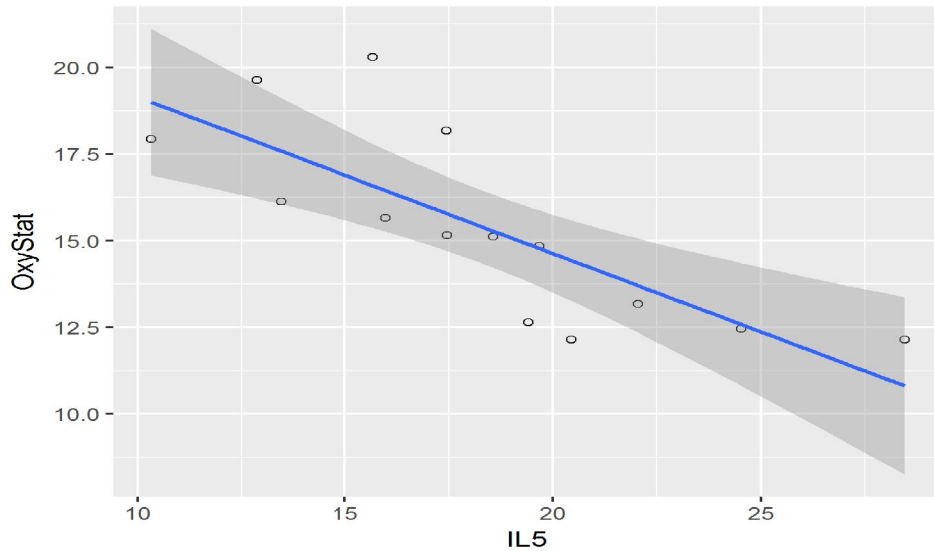
p-value для коэффициента "b" = 0,474

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0435203152167812

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,209 (p = 0,474)

Рисунок 176.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 23,666 + -0,452 \cdot \text{IL5}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

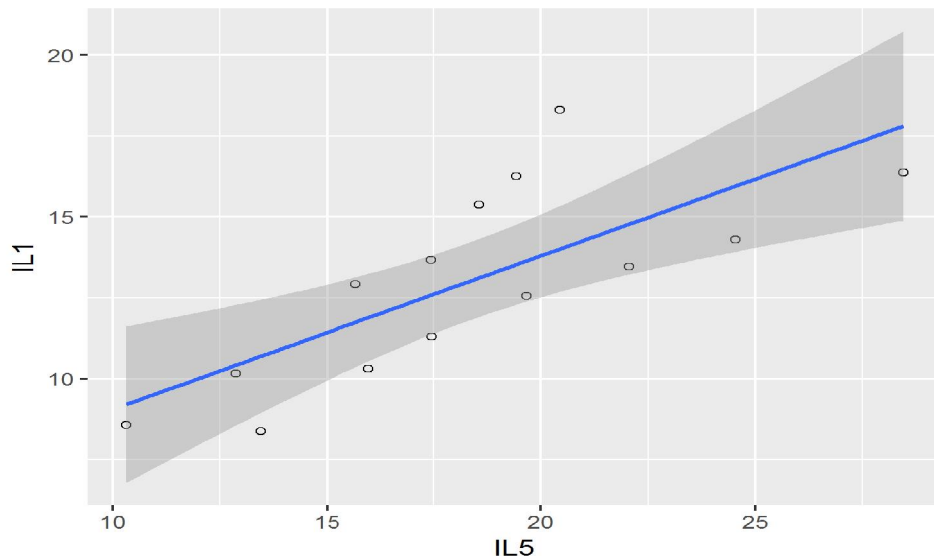
p-value для коэффициента "b" = 0,001

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.604920275938807

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,778 (p = 0,001)

Рисунок 177.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL1} = 4,318 + 0,474 \cdot \text{IL5}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,082

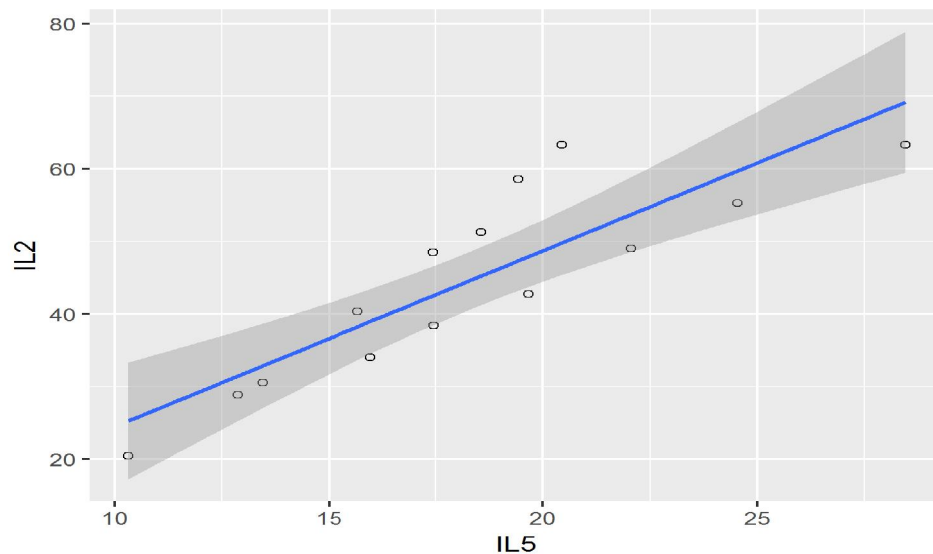
p-value для коэффициента "b" = 0,002

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.563747441183807

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,751 (p = 0,002)

Рисунок 178.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 0,286 + 2,422 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,970

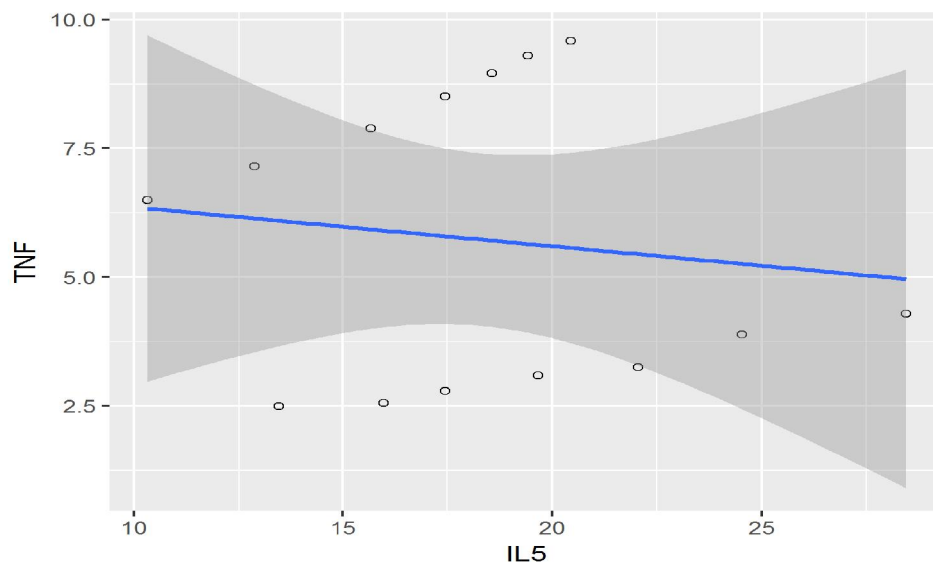
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.753274414337088

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,868 ($p < 0,001$)

Рисунок 179.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = 7,116 + -0,076 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,044

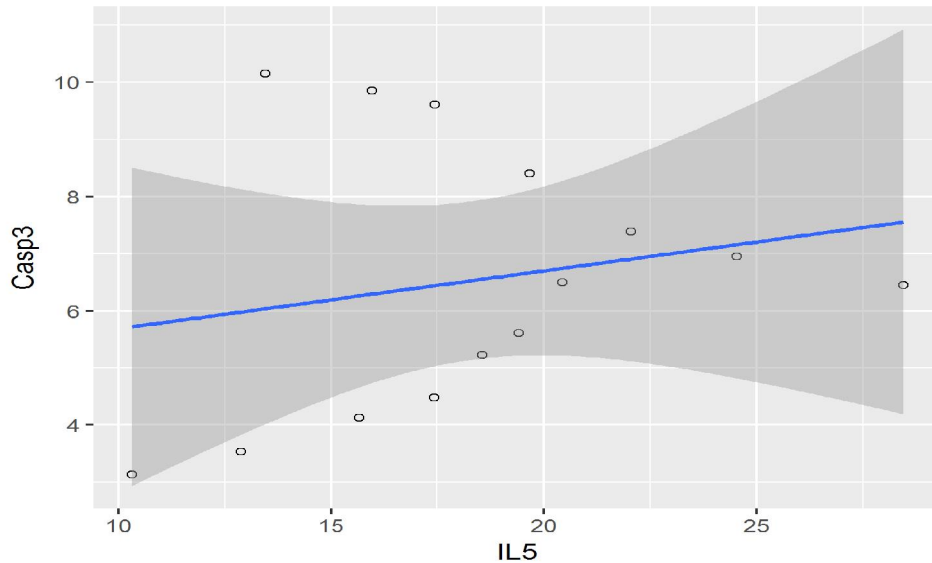
p-value для коэффициента "b" = 0,660

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0166402455143776

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,095 ($p = 0,750$)

Рисунок 180.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 4,676 + 0,101 \cdot \text{IL5}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,100

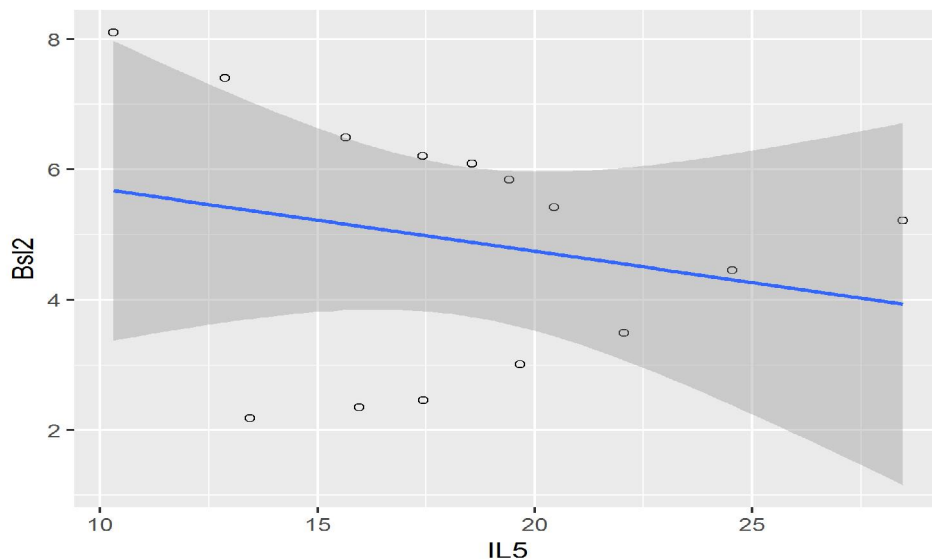
p-value для коэффициента "b" = 0,480

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0424015532065247

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,206 (p = 0,480)

Рисунок 181.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 6,662 + -0,096 \cdot \text{IL5}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,010

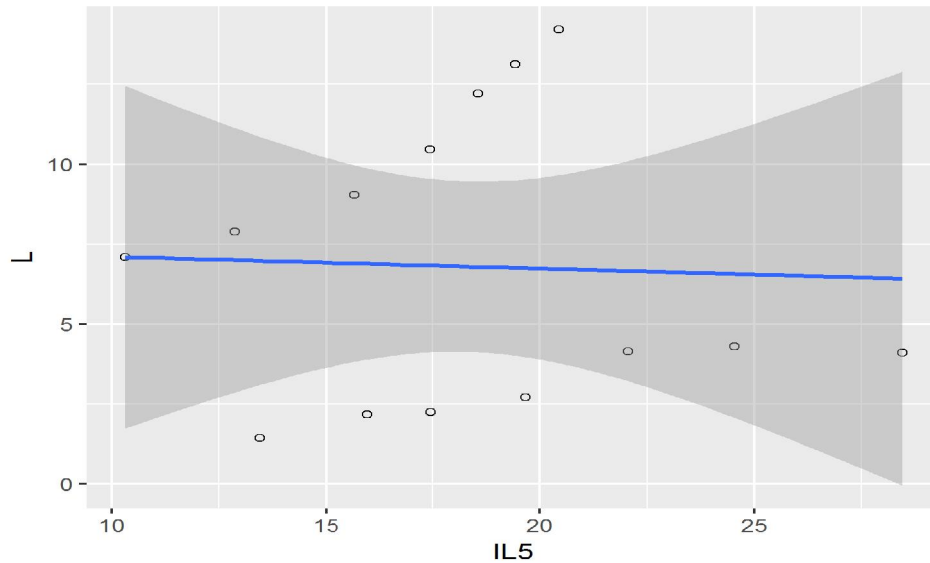
p-value для коэффициента "b" = 0,419

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0551065476299091

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,235 (p = 0,419)

Рисунок 182.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "L".



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = 7,472 + -0,037 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,164

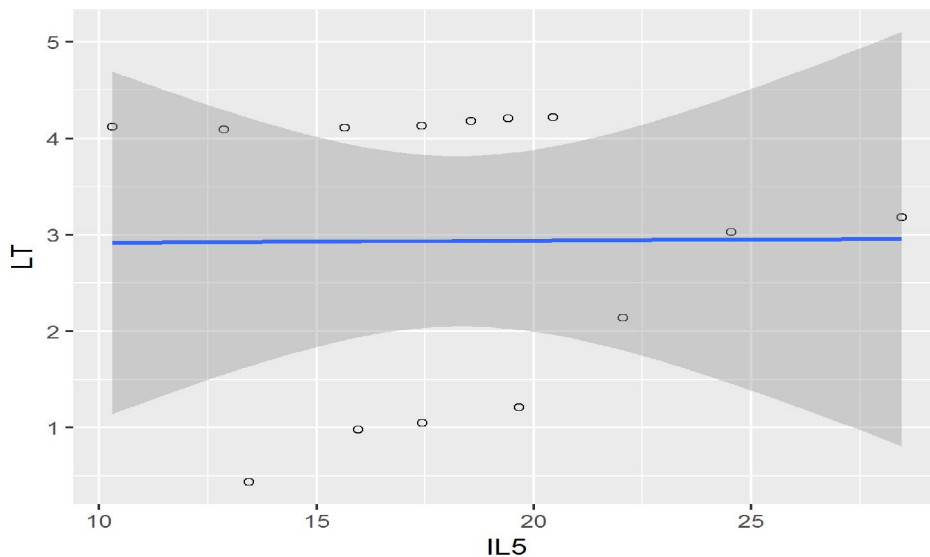
p-value для коэффициента "b" = 0,892

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.00159508258634725

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,040 (p = 0,892)

Рисунок 183.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "LT".



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = 2,895 + 0,002 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,109

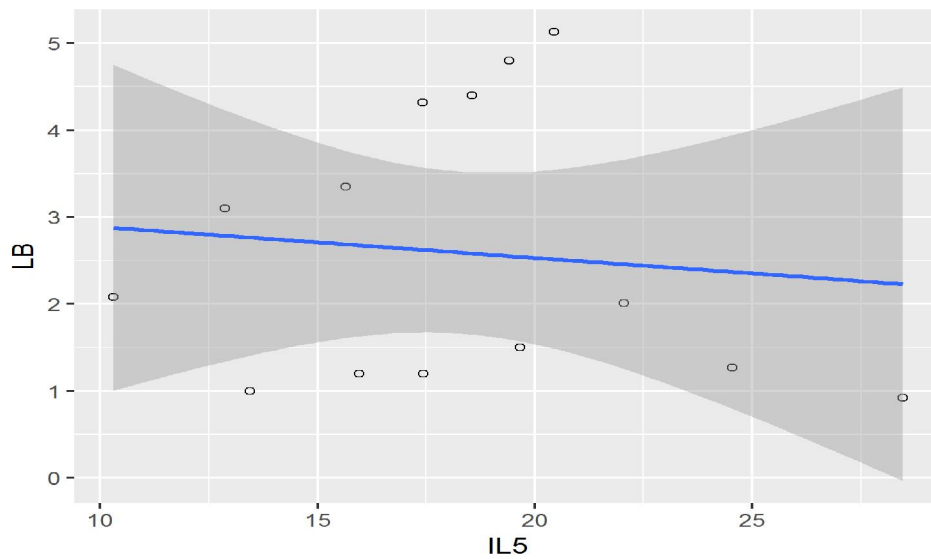
p-value для коэффициента "b" = 0,981

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 5.05537004349816e-05

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,077 (p = 0,797)

Рисунок 184.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "IL5" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = 3,245 + -0,036 \cdot IL5$$

p-value для коэффициента "a" = 0,090

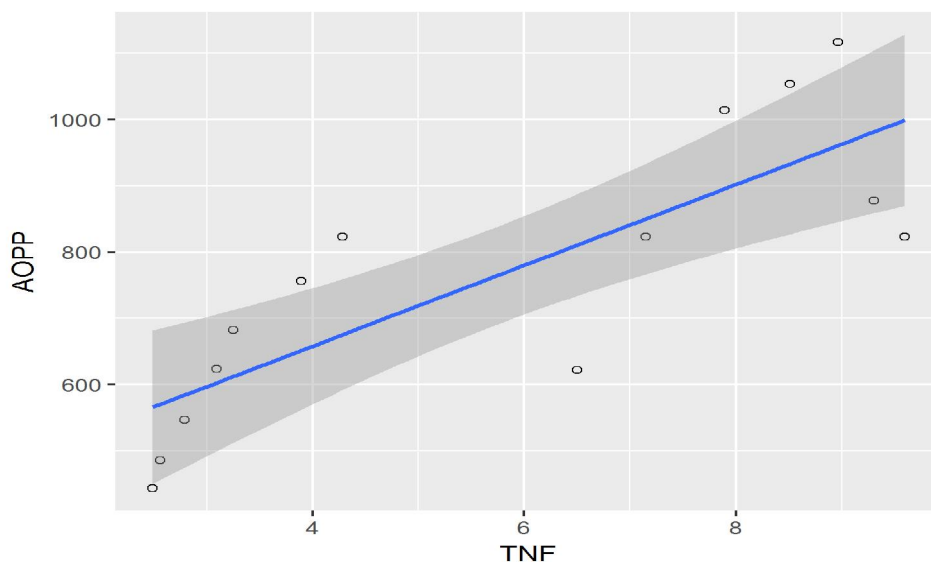
p-value для коэффициента "b" = 0,709

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0120407418006691

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,077 (p = 0,794)

Рисунок 185.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 413,763 + 61,027 \cdot TNF$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

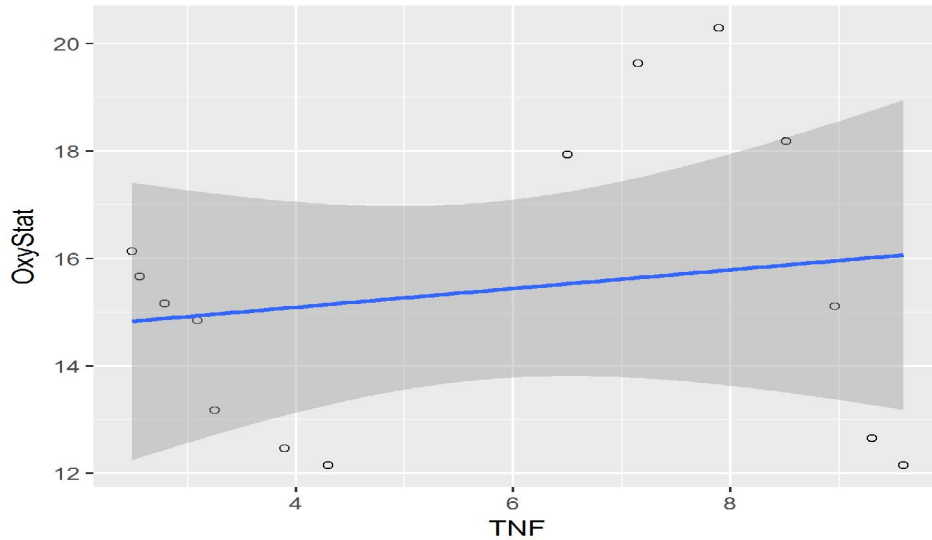
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.660932311726465

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,862 (p = <0,001)

Рисунок 186.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 14,395 + 0,174 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

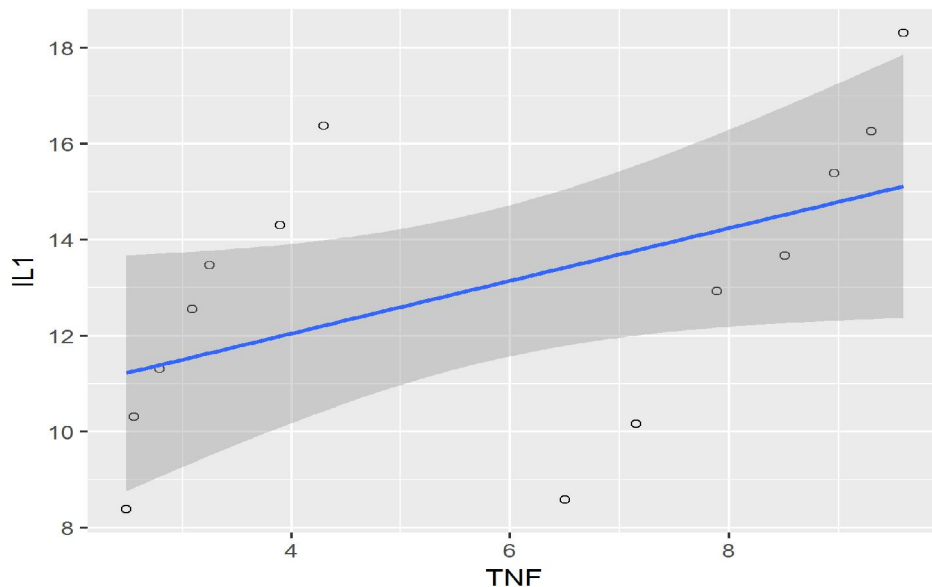
p-value для коэффициента "b" = 0,548

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0307971079056528

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,106 (p = 0,719)

Рисунок 187.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL1} = 9,858 + 0,548 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

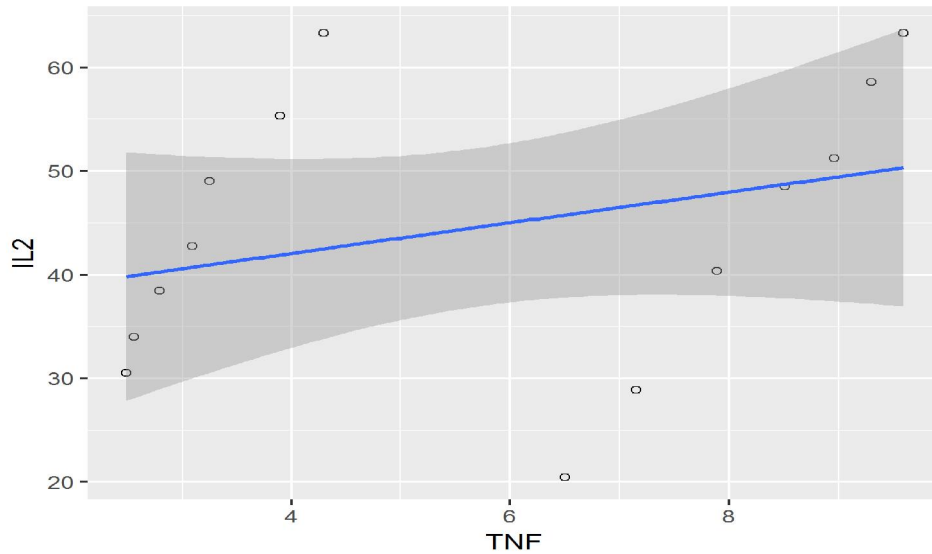
p-value для коэффициента "b" = 0,063

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.258392467449819

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,648 (p = 0,015)

Рисунок 188.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 36,150 + 1,478 \cdot TNF$$

p-value для коэффициента "a" = 0,001

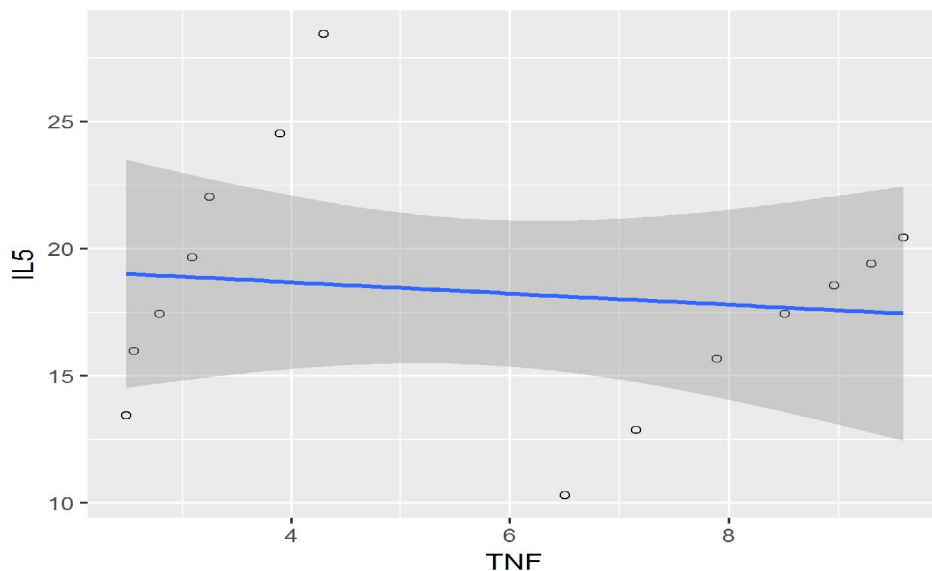
p-value для коэффициента "b" = 0,281

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0961865808210868

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,488 (p = 0,076)

Рисунок 189.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 19,571 + -0,220 \cdot TNF$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

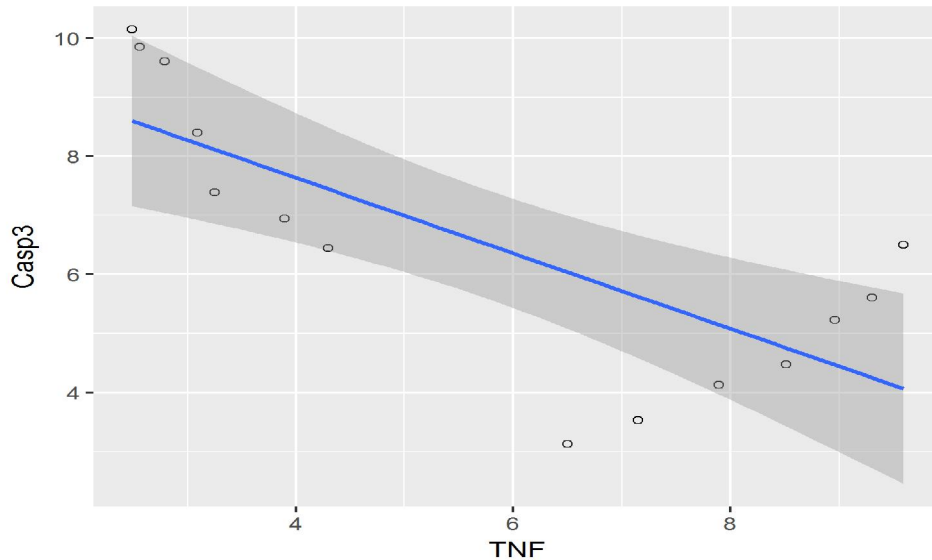
p-value для коэффициента "b" = 0,660

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0166402455143776

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,095 (p = 0,750)

Рисунок 190.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Casp3} = 10,190 + -0,639 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

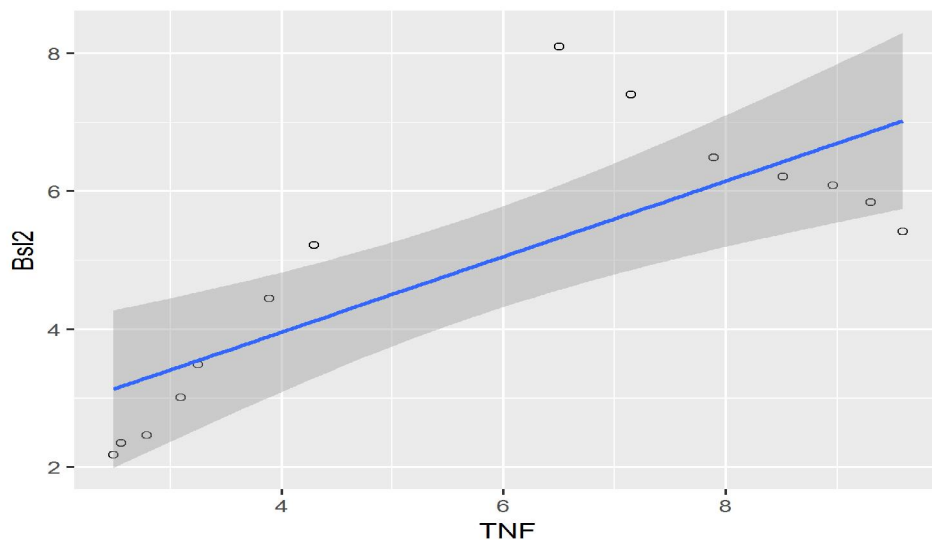
p-value для коэффициента "b" = 0,002

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.578384663625293

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,723 (p = 0,005)

Рисунок 191.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 1,769 + 0,548 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,045

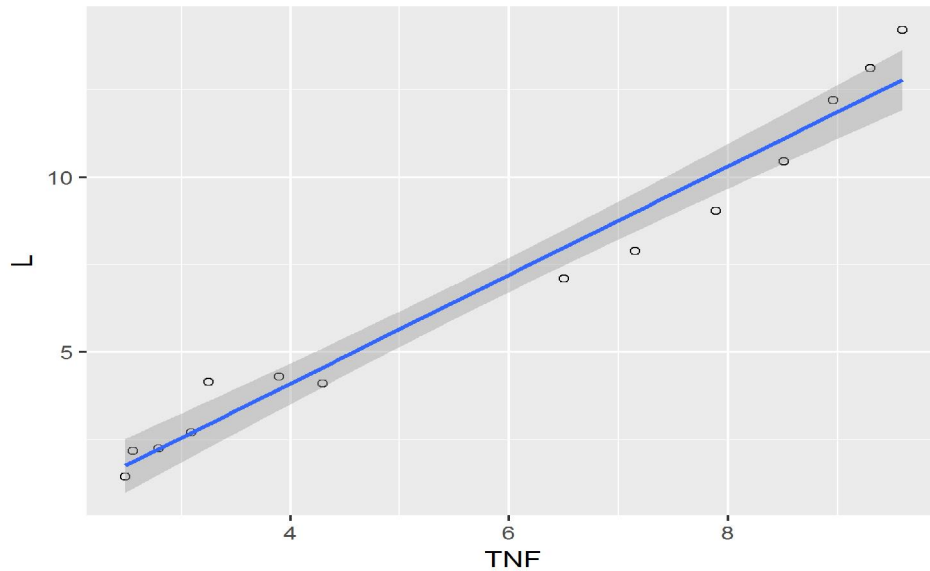
p-value для коэффициента "b" = 0,001

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.616763325401564

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,754 (p = 0,003)

Рисунок 192.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = -2,107 + 1,553 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,002

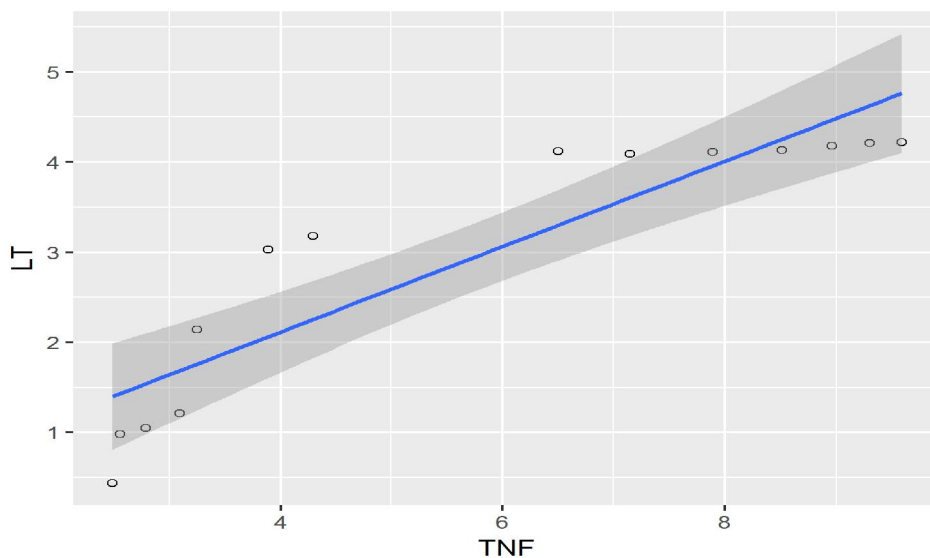
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.966342642882157

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,987 ($p = <0,001$)

Рисунок 193.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = 0,220 + 0,474 \cdot \text{TNF}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,600

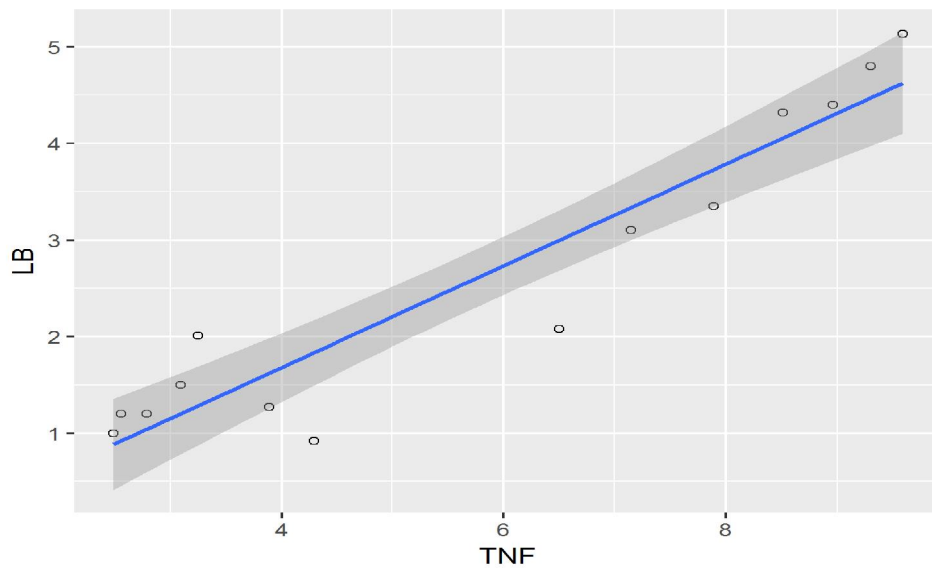
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.81822319790221

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,987 ($p = <0,001$)

Рисунок 194.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "TNF" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = -0,428 + 0,527 \cdot TNF$$

p-value для коэффициента "a" = 0,211

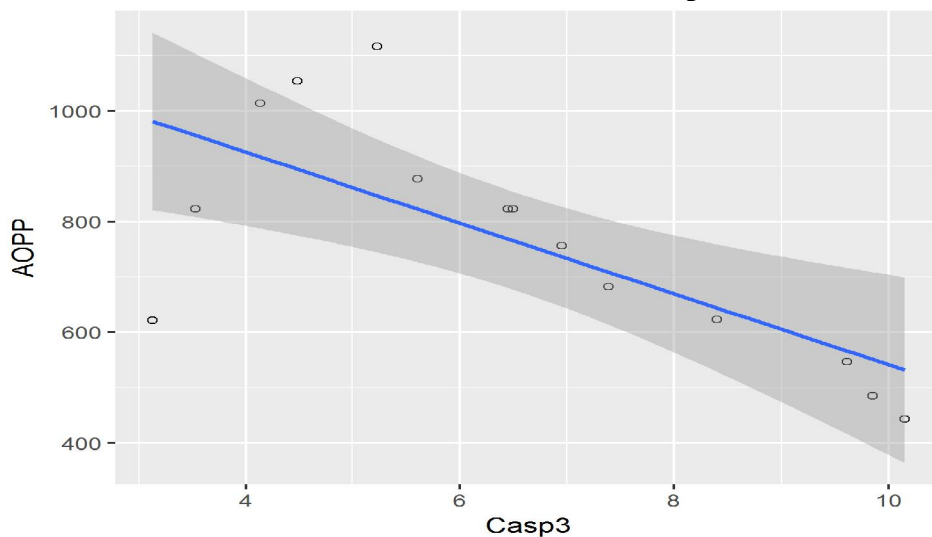
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.898100037183657

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,893 ($p = <0,001$)

Рисунок 195.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 1181,228 + -63,959 \cdot Casp3$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

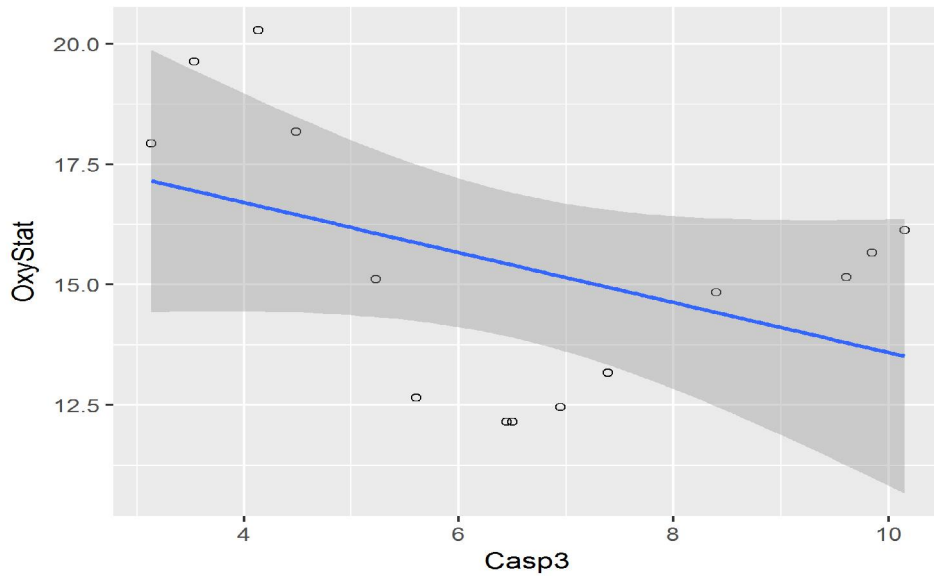
p-value для коэффициента "b" = 0,004

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.51175561332901

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,715 ($p = 0,004$)

Рисунок 196.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 18,782 + -0,519 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

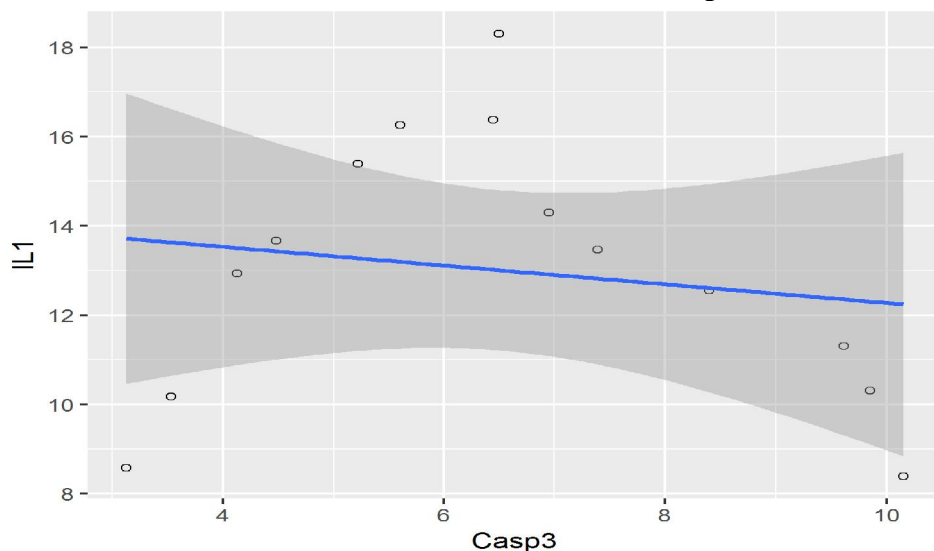
p-value для коэффициента "b" = 0,116

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.192845534884129

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,439 (p = 0,116)

Рисунок 197.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL1} = 14,372 + -0,210 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

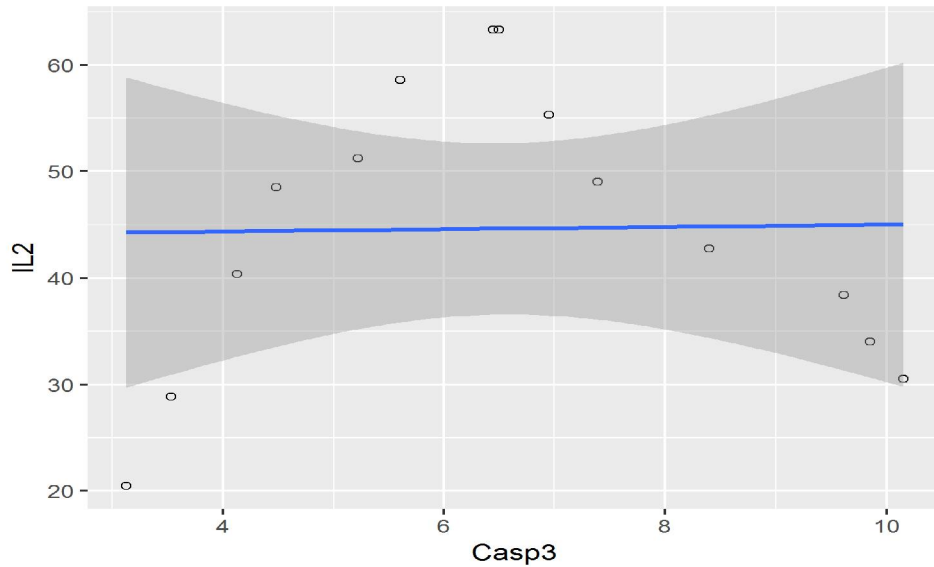
p-value для коэффициента "b" = 0,577

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0266702875767655

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,163 (p = 0,577)

Рисунок 198.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 43,932 + 0,106 \cdot Casp3$$

p-value для коэффициента "a" = 0,002

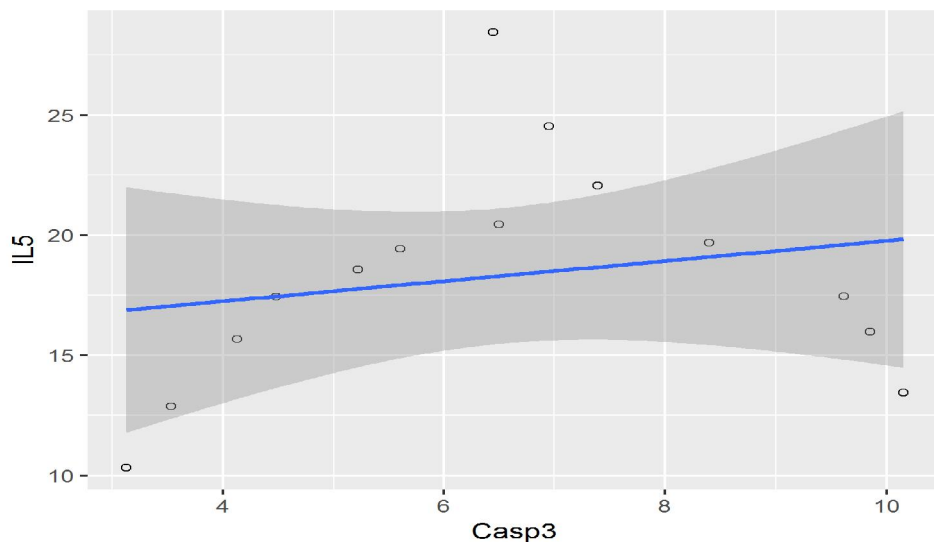
p-value для коэффициента "b" = 0,950

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.000347966331542405

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,019 (p = 0,950)

Рисунок 199.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 15,573 + 0,419 \cdot Casp3$$

p-value для коэффициента "a" = 0,002

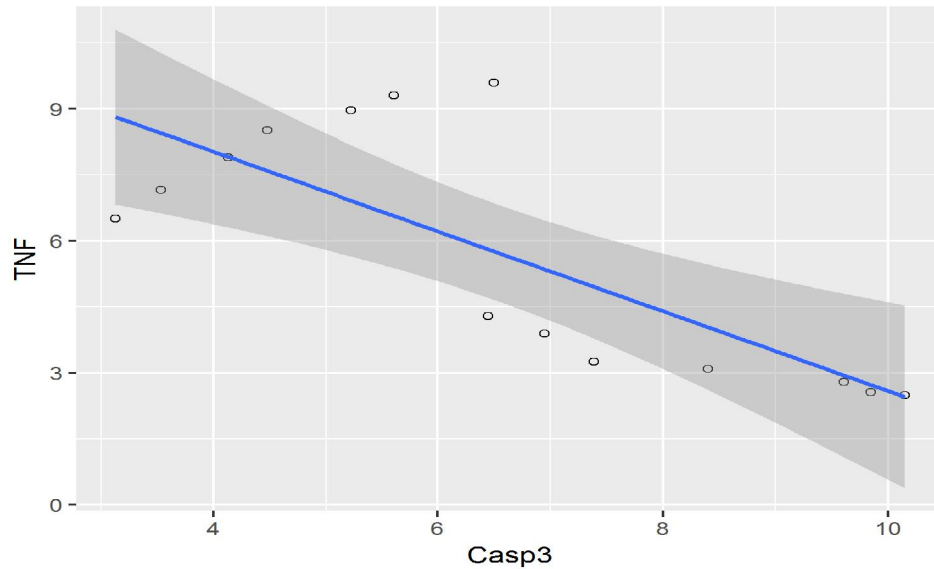
p-value для коэффициента "b" = 0,480

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0424015532065248

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,206 (p = 0,480)

Рисунок 200.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{TNF} = 11,647 + -0,906 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

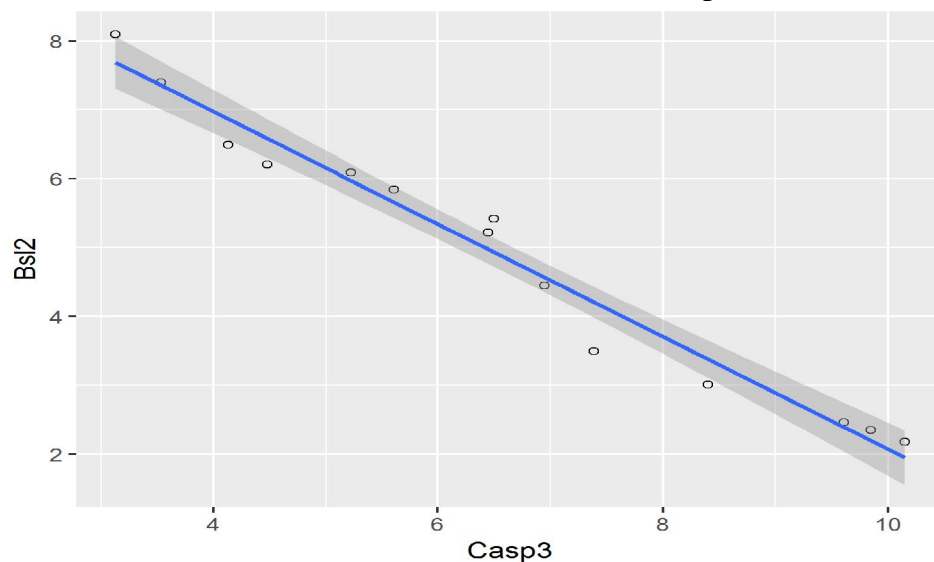
p-value для коэффициента "b" = 0,002

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.578384663625293

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,723 (p = 0,005)

Рисунок 201.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "Bsl2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{Bsl2} = 10,244 + -0,817 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

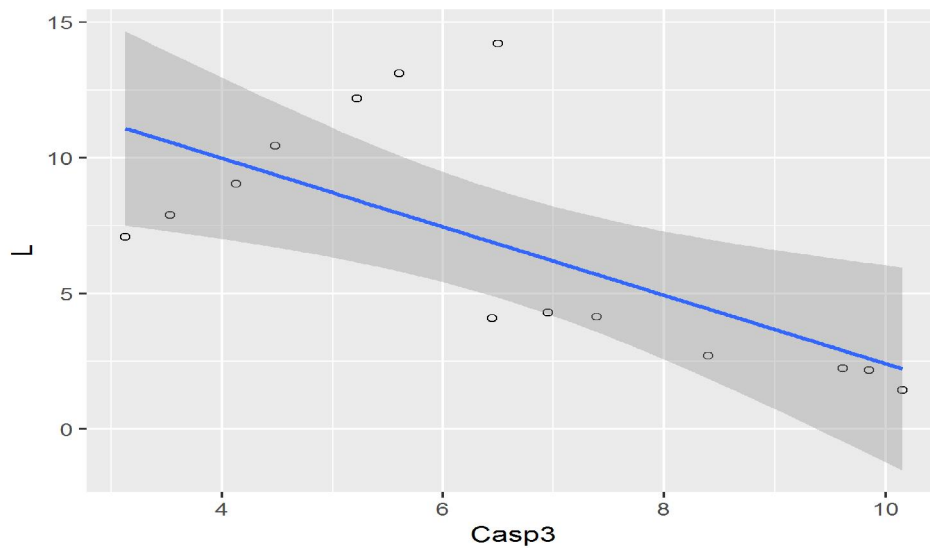
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.968497418466963

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,984 (p = <0,001)

Рисунок 202.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = 15,036 + -1,262 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

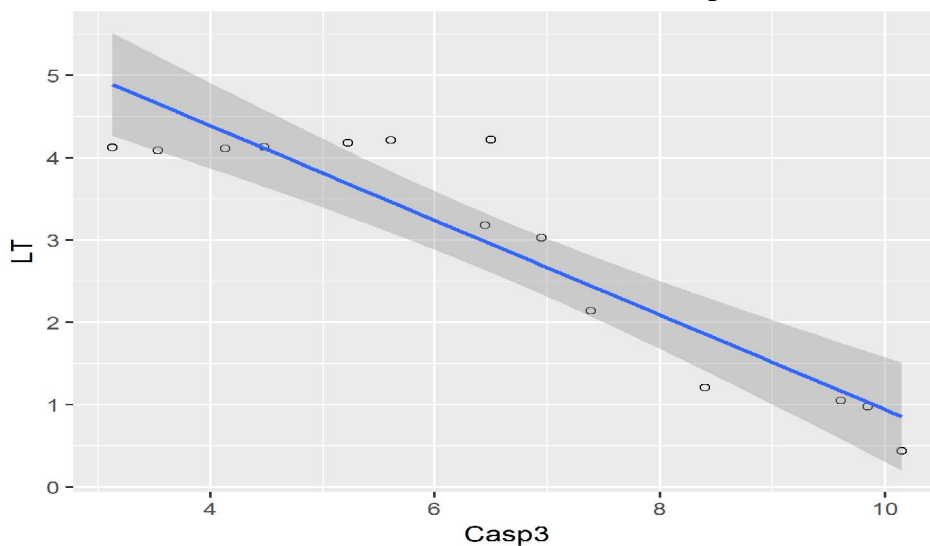
p-value для коэффициента "b" = 0,009

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.449884705188871

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,671 (p = 0,009)

Рисунок 203.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = 6,683 + -0,574 \cdot \text{Casp3}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

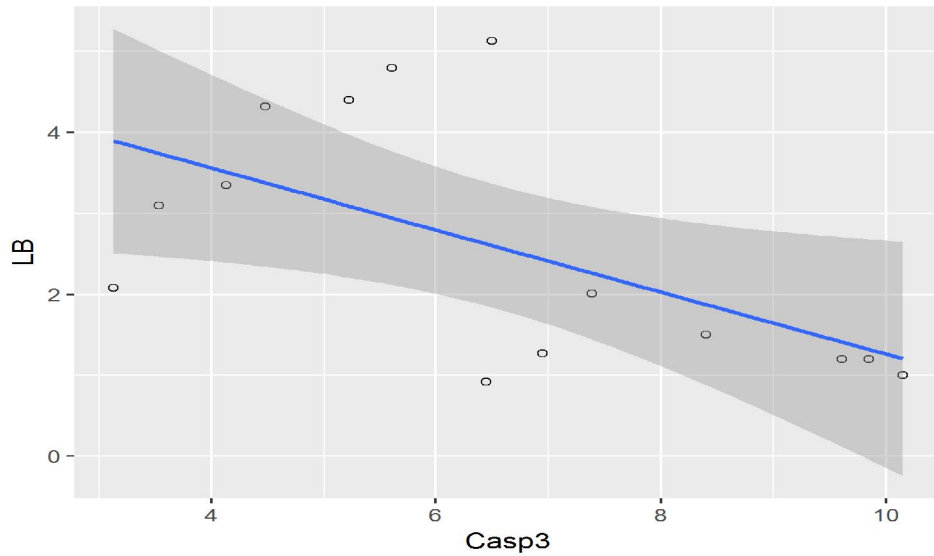
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.847286636909911

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,736 (p = 0,004)

Рисунок 204.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Casp3" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = 5,093 + -0,383 \cdot Casp3$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

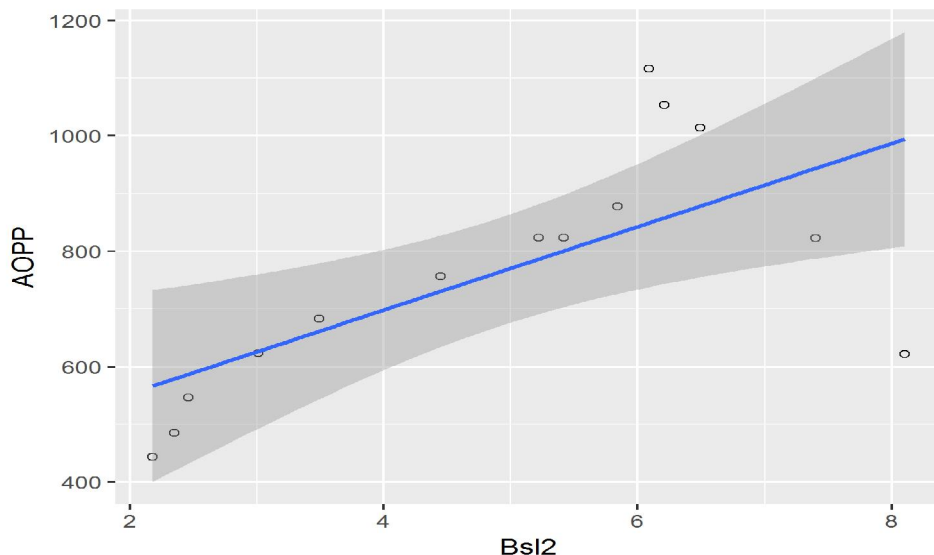
p-value для коэффициента "b" = 0,030

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.335027587163099

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = -0,590 (p = 0,026)

Рисунок 205.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "AOPP"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$AOPP = 409,041 + 72,248 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,005

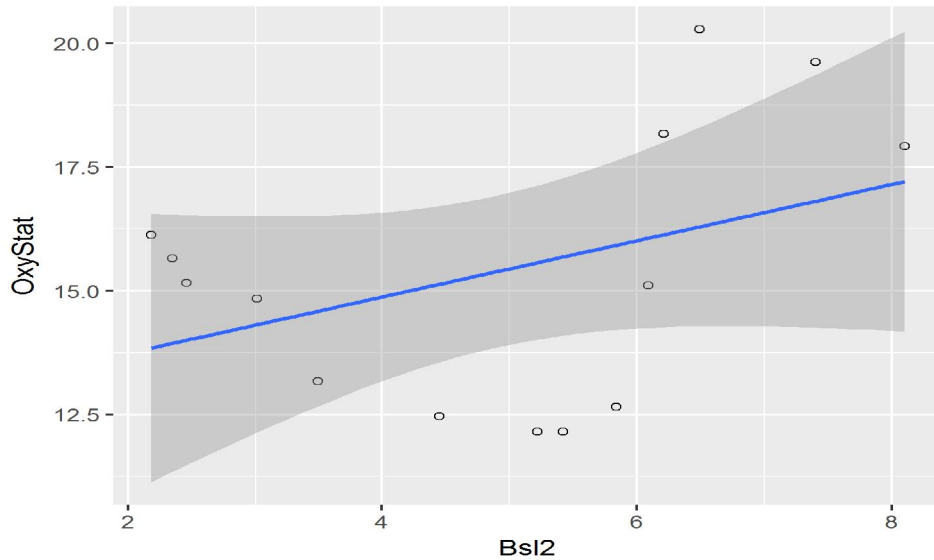
p-value для коэффициента "b" = 0,009

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.450283121300087

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,671 (p = 0,009)

Рисунок 206.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "OxyStat"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{OxyStat} = 12,601 + 0,569 \cdot \text{Bsl2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

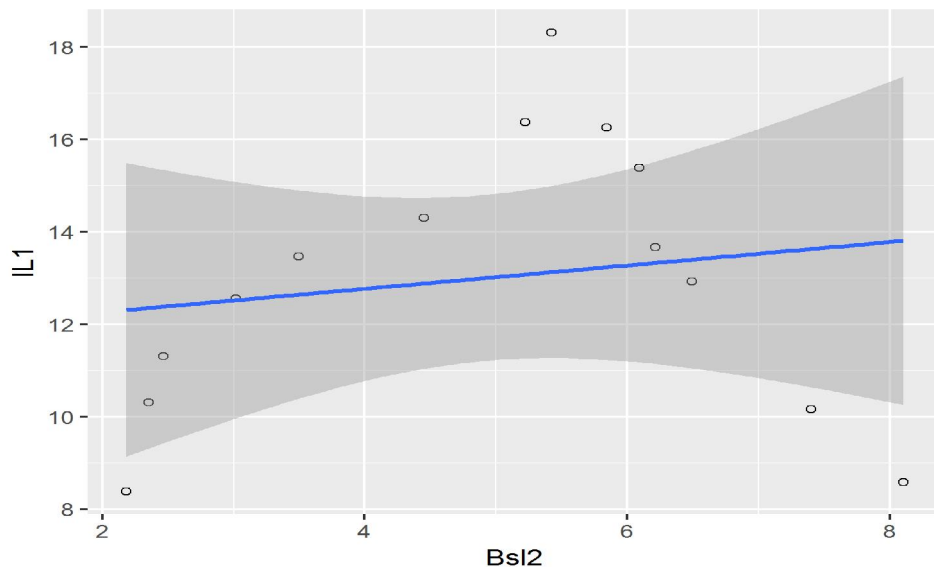
p-value для коэффициента "b" = 0,157

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.159813516591483

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,400 (p = 0,157)

Рисунок 207.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "IL1"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$\text{IL1} = 11,760 + 0,253 \cdot \text{Bsl2}$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

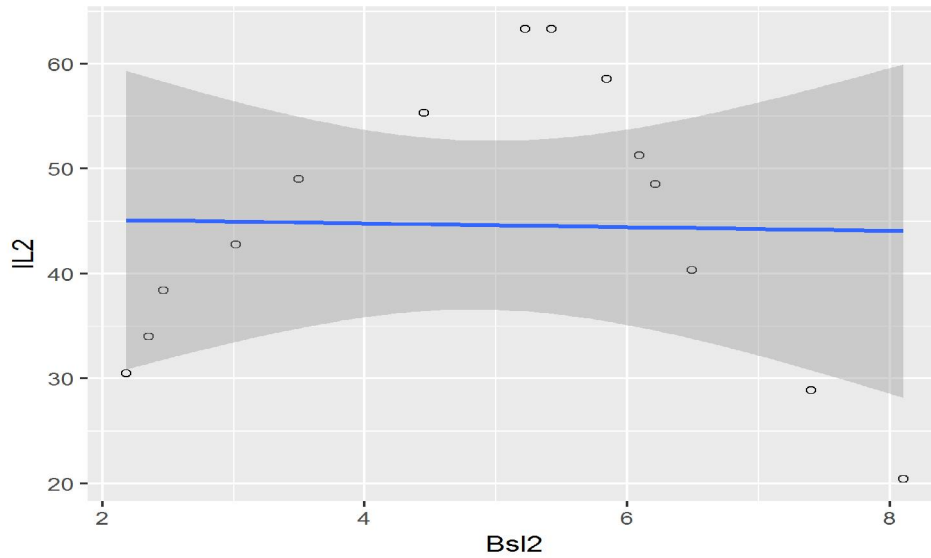
p-value для коэффициента "b" = 0,576

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0267344963674746

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,164 (p = 0,576)

Рисунок 208.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "IL2"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL2 = 45,483 + -0,175 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,001

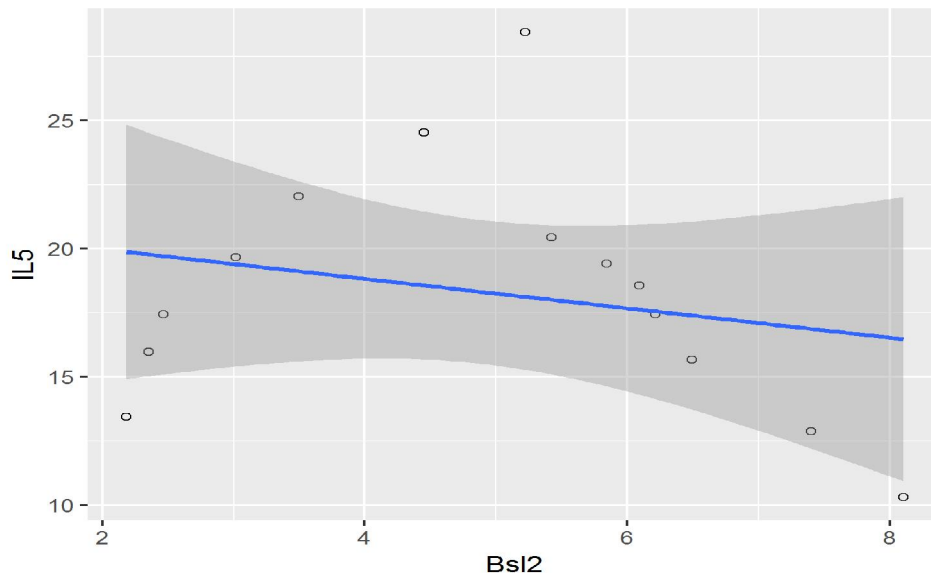
p-value для коэффициента "b" = 0,931

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.000657188683018551

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,026 (p = 0,931)

Рисунок 209.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "IL5"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$IL5 = 21,130 + -0,575 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

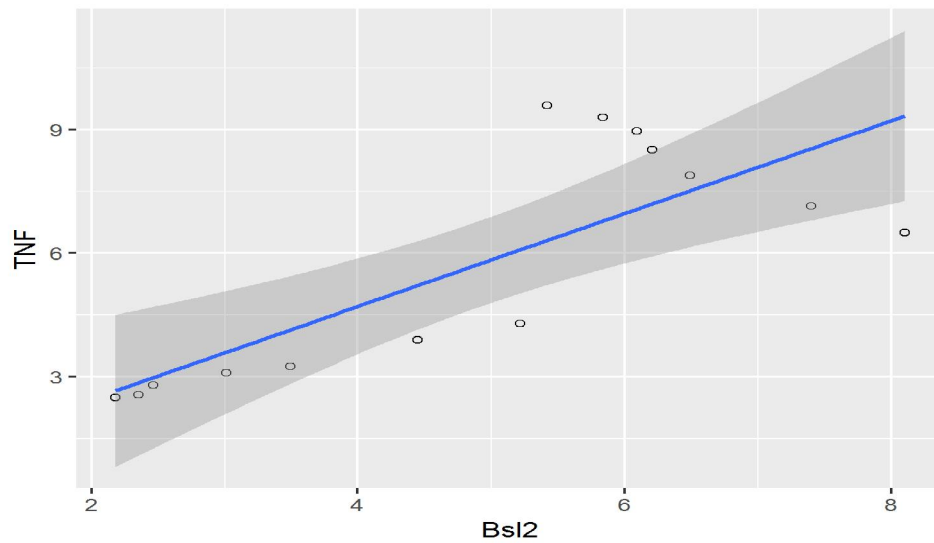
p-value для коэффициента "b" = 0,419

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.0551065476299094

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,235 (p = 0,419)

Рисунок 210.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "TNF"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$TNF = 0,205 + 1,126 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,882

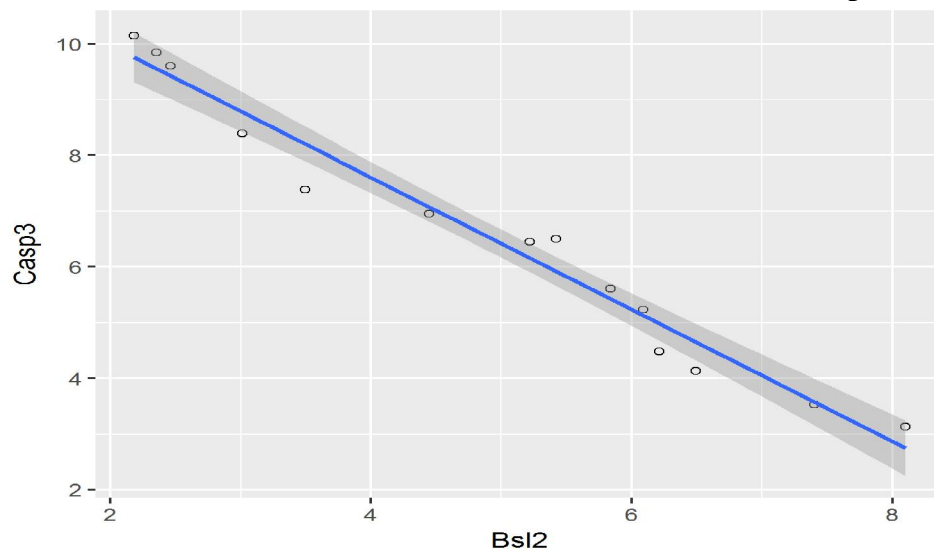
p-value для коэффициента "b" = 0,001

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.616763325401563

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,754 (p = 0,003)

Рисунок 211.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "Casp3"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$Casp3 = 12,346 + -1,185 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,000

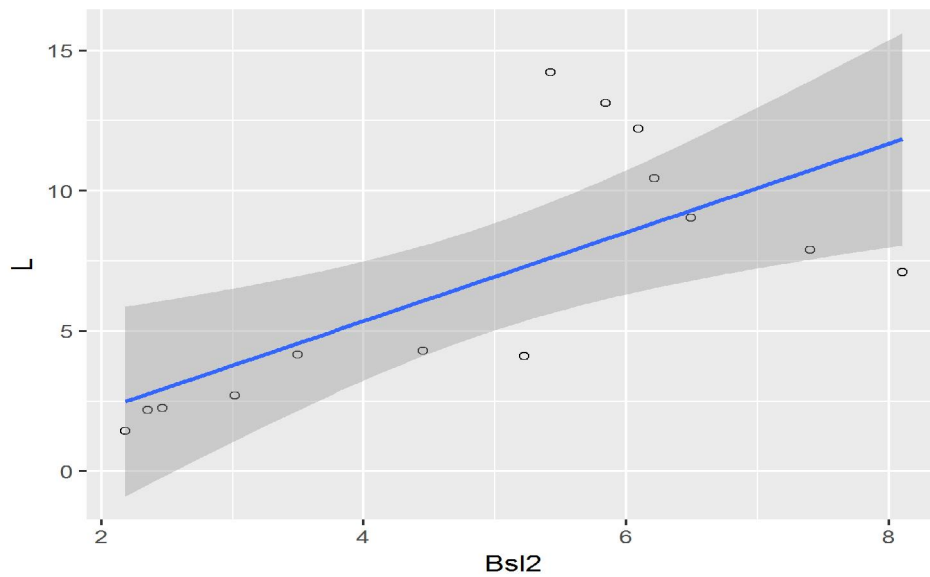
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.968497418466963

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = -0,984 (p = <0,001)

Рисунок 212.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "L"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$L = -0,957 + 1,580 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,704

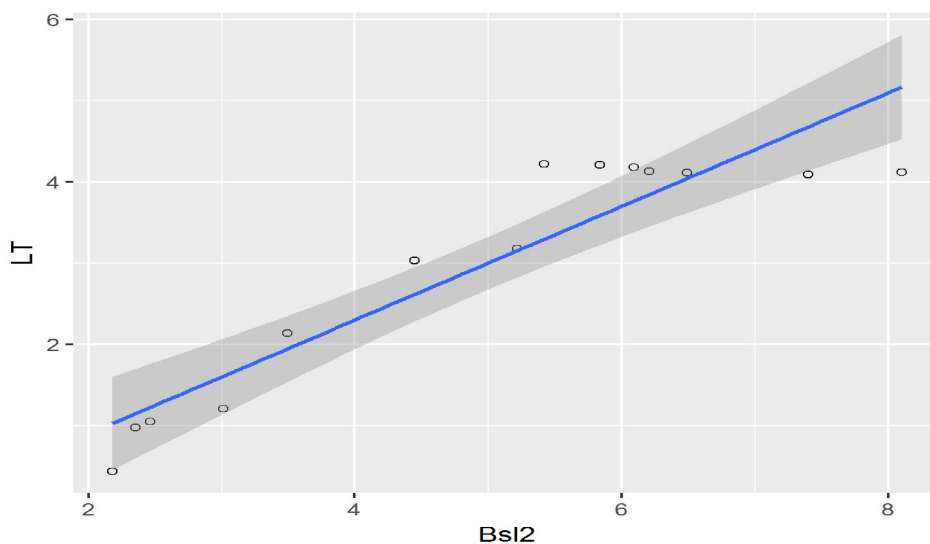
p-value для коэффициента "b" = 0,006

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.486000477386605

Коэффициент корреляции R (тест Пирсона) = 0,697 (p = 0,006)

Рисунок 213.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "LT"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LT = -0,494 + 0,699 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,260

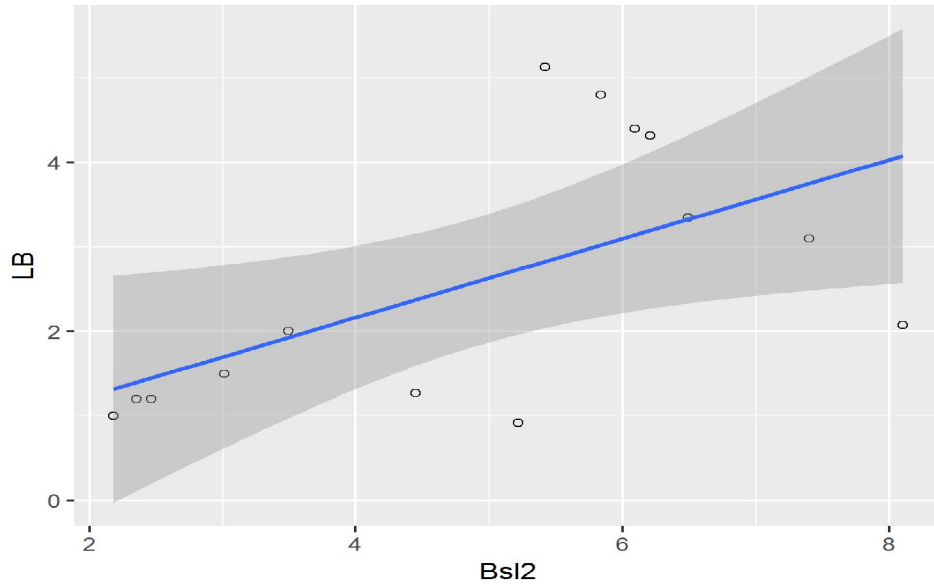
p-value для коэффициента "b" = 0,000

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.865361462354995

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,767 (p = 0,002)

Рисунок 214.

График модели линейной регрессии, демонстрирующей влияние показателя "Bsl2" на "LB"



Характеристика модели:

Уравнение линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$:

$$LB = 0,302 + 0,466 \cdot Bsl2$$

p-value для коэффициента "a" = 0,763

p-value для коэффициента "b" = 0,028

Коэффициент детерминации (R-квадрат) = 0.342445746324024

Коэффициент корреляции R (тест Спирмена) = 0,647 (p = 0,012)

Рисунок 215.

График модели, демонстрирующей влияние показателей "AOPP и OxyStat" на "IL-1"

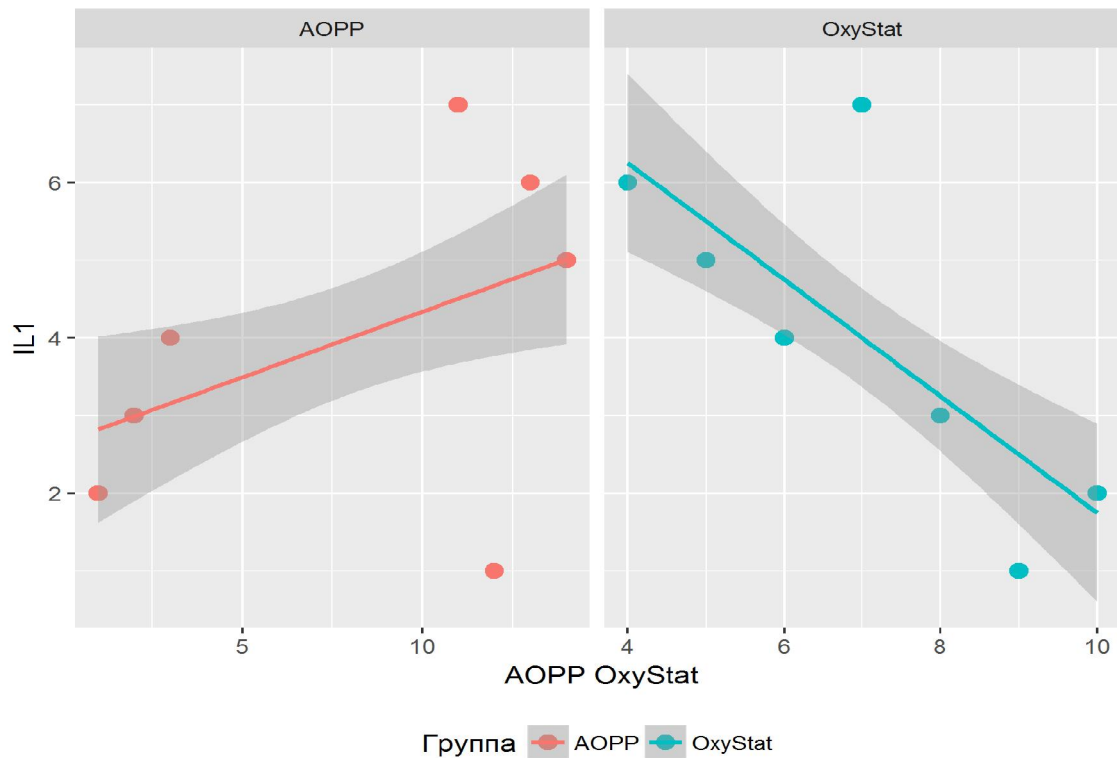


Рисунок 216.

График модели, демонстрирующей влияние показателей "AOPP и OxyStat" на "IL-2"

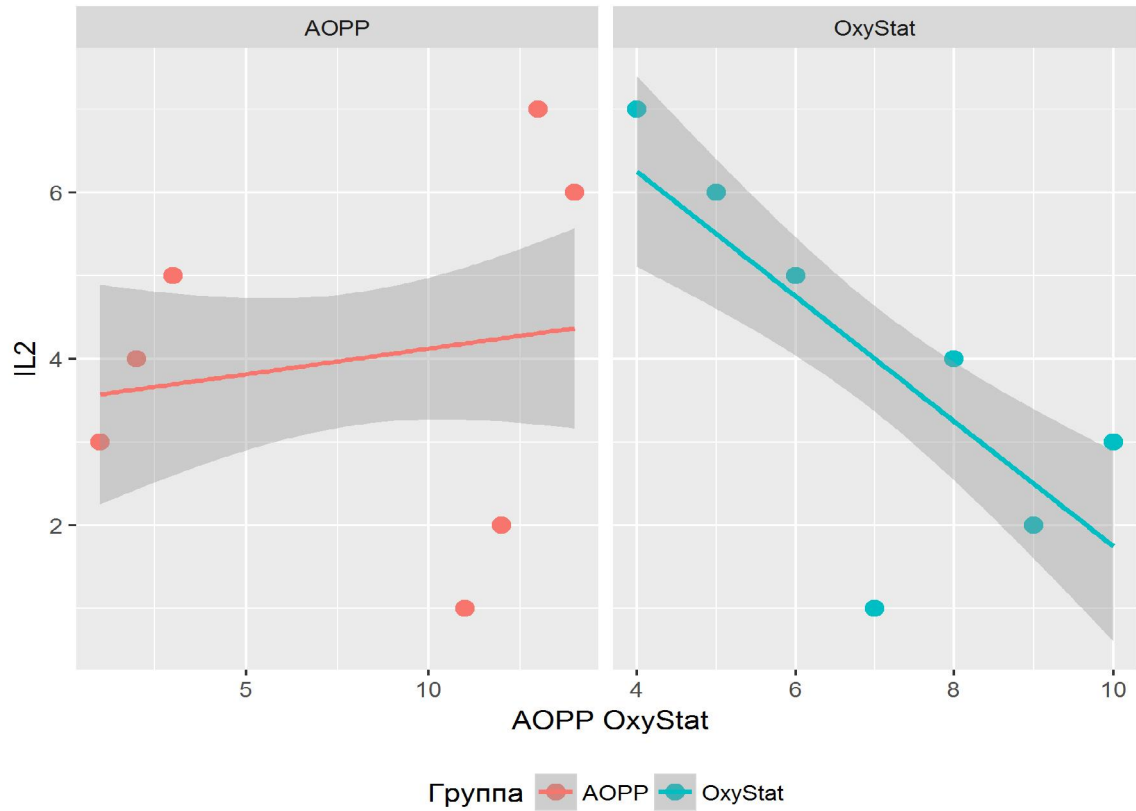


Рисунок 217.

График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF-α" на "Caspase-3" в острой фазе гельминтозов

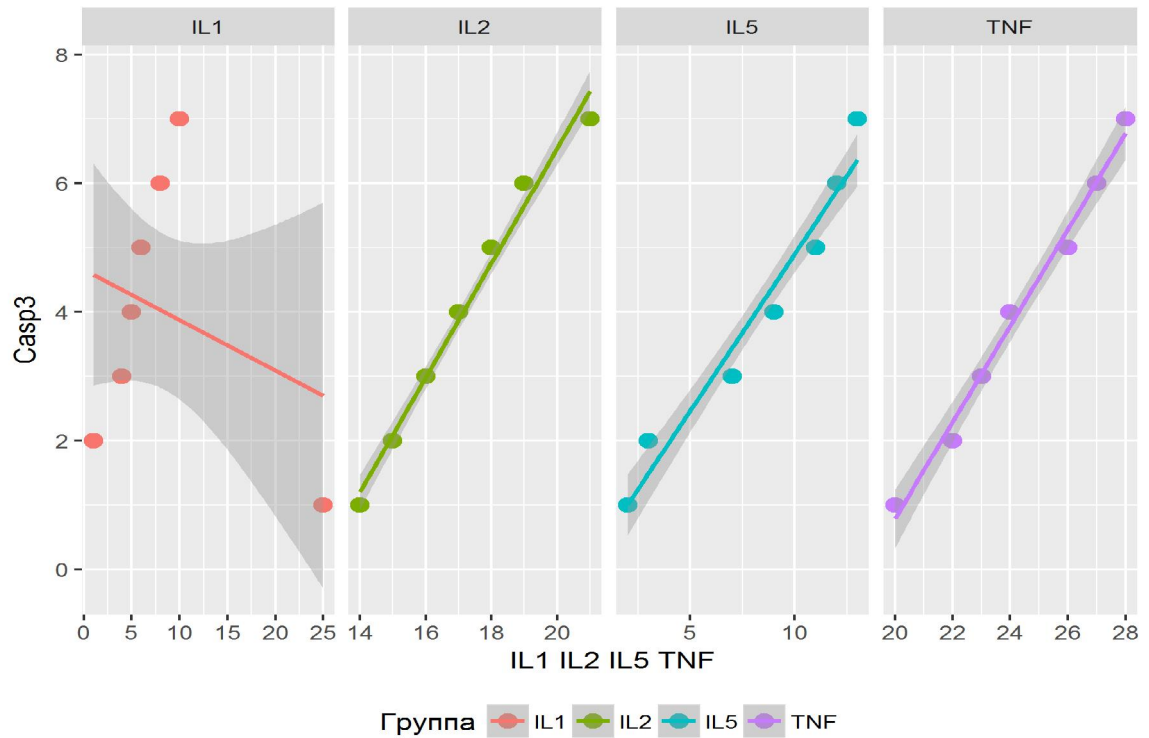


Рисунок 218.

График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Bcl-2" в острой фазе гельминтозов

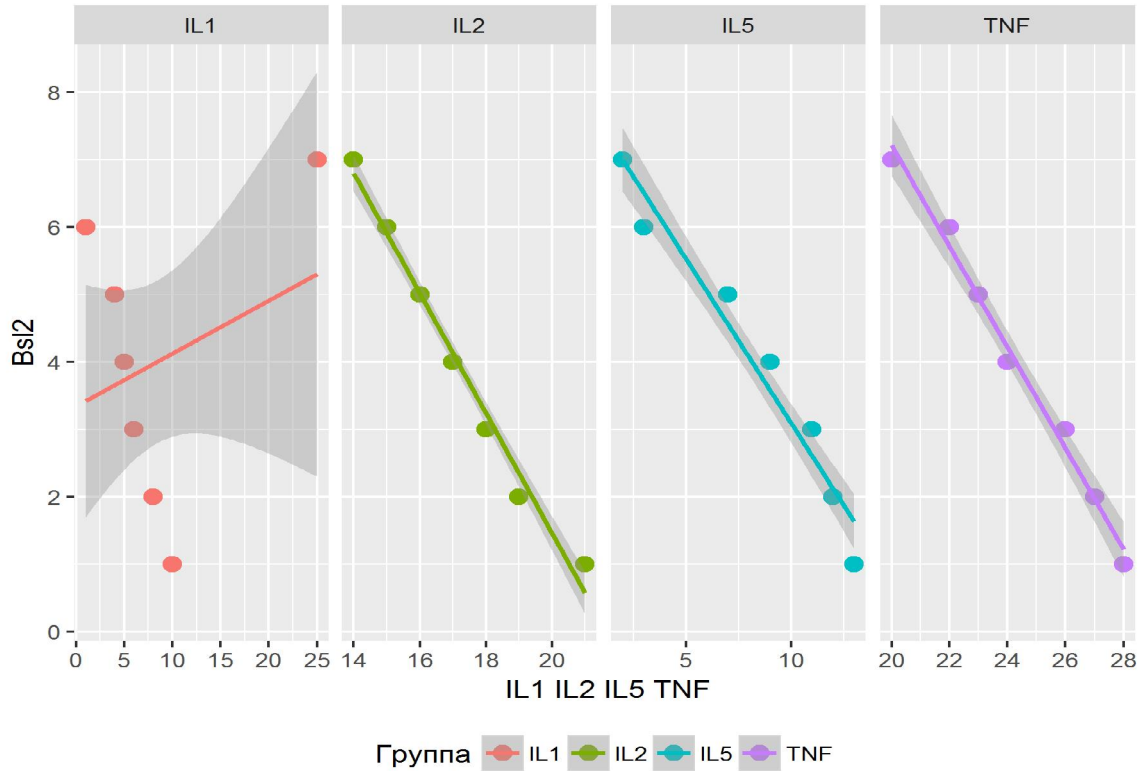


Рисунок 219.

График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Caspase-3" в хронической фазе гельминтозов

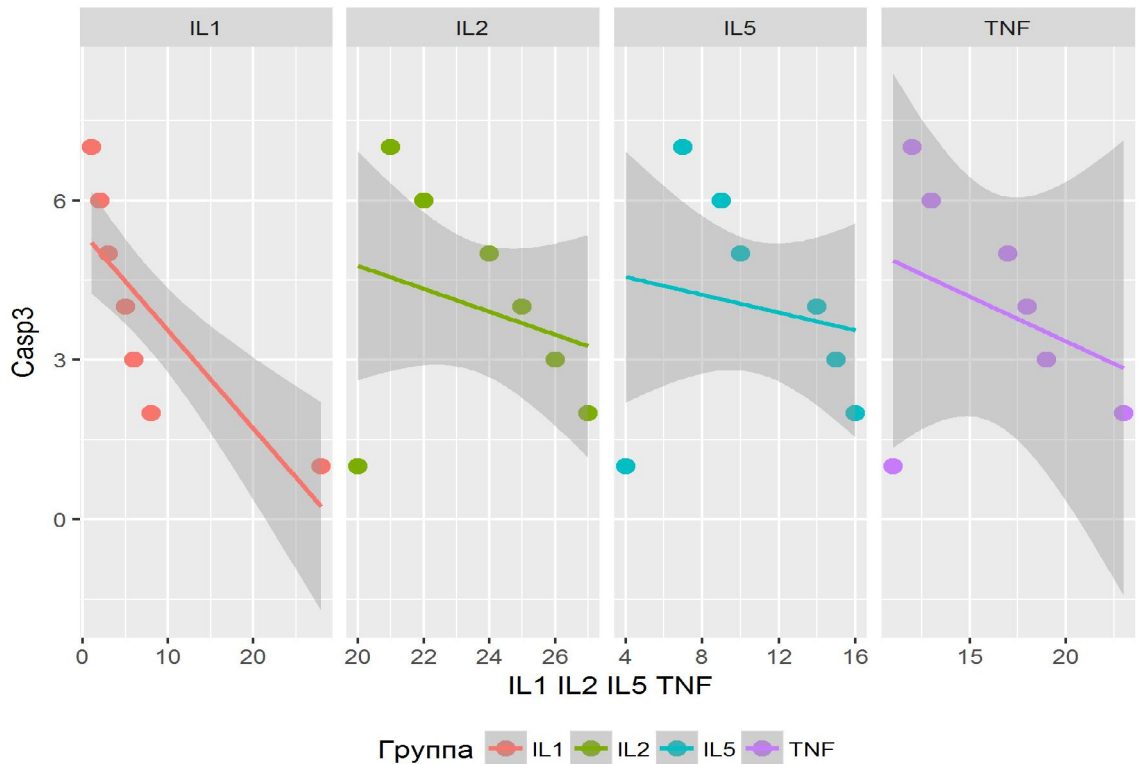
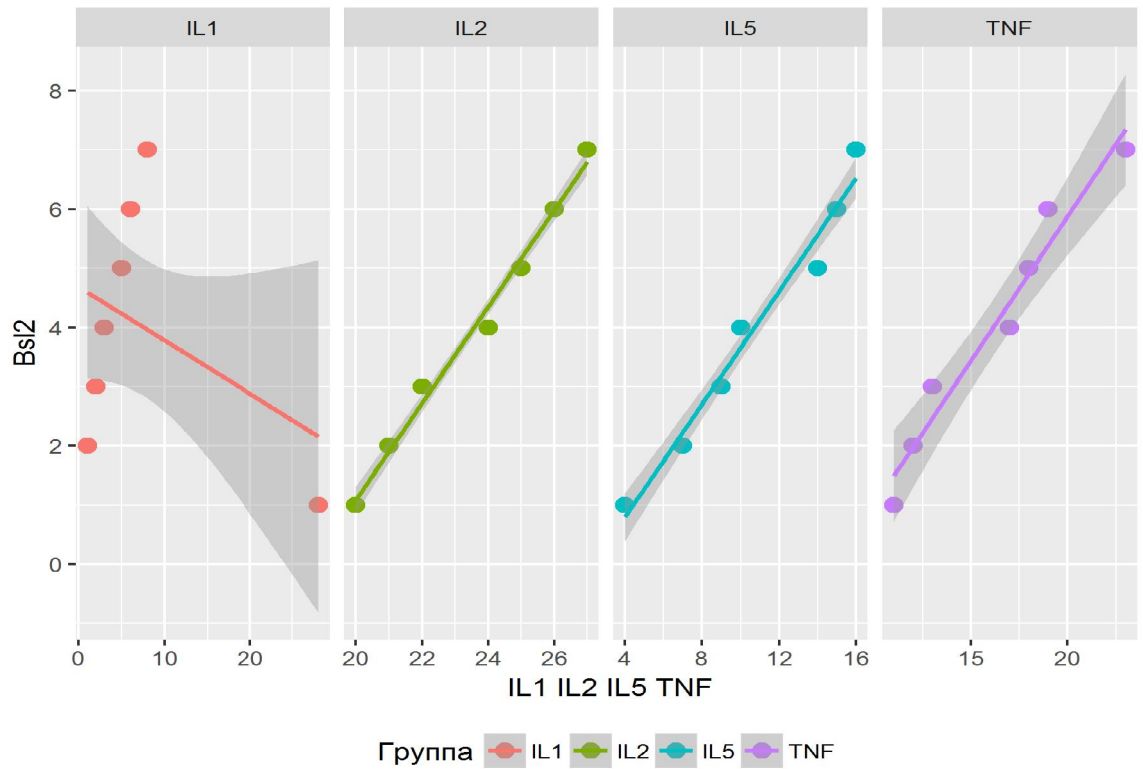


График модели, демонстрирующей влияние показателей "IL-1, IL-2, IL-5 и TNF- α " на "Bcl-2" в хронической фазе гельминтозов



АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 дополнительного профессионального образования
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
 ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**
 (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
 Ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Москва, 125993
 Тел. (499) 252-21-04, факс (499) 254-98-05, E-mail: rmapo@rmapo.ru
 ОГРН 1027739445876, ОКПО 01896665, ИНН/КПП 7703122485/770301001

УТВЕРЖДАЮ

проректор
 по учебной работе и
 международному сотрудничеству
 Д.Н. профессор, академик РАН
 И.В. Поддубная



"22" сентября 2018 г.

А К Т

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы
 на соискание ученой степени доктора биологических наук

Гришиной Елены Анатольевны

«Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов»

на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: декана терапевтического факультета д.м.н., профессора Лоранской И.Д., ученого секретаря профессора Савченко Л.М., начальника Управления организации и координации научной деятельности профессора Герасименко М.Ю., заведующего кафедрой инфекционных болезней д.м.н., профессора Белобородова В.Б., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. "Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов" внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 3 сентября 2018 года.

В процессе работы над темой докторской диссертации Гришиной Е.А. разработана концепция о новых молекулярных механизмах противопаразитарного иммунитета, основную роль в которых выполняют окислительный стресс и апоптоз иммуно-компетентных клеток, которые также участвуют в развитии органной и системной патологии. Проведено изучение роли про- и противо- воспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе, в регуляции лейкопоза, пролиферации Т- и В-лимфоцитов и выработки иммуноглобулинов, что стало в последние годы одной из самых трудных и актуальных проблем в фундаментальной медико-биологической науке, поскольку эти явления и взаимодействия между различными типами клеток обеспечивают стабильность тканей организма в норме и определяют исход патологических процессов.

По результатам исследования опубликовано 30 печатных работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации - 14 работ.

Новые научные данные о динамических изменениях исследуемых молекулярных и цитологических показателей организма животных во время острой и хронической фазы гельминтозов, позволившие уточнить механизмы противопаразитарного иммунитета, и нашедшие свое подтверждение в применении комплексного подхода в лечении инвазий, включены в основные профессиональные образовательные программы высшего образования – программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Инфекционные болезни» в раздел 2. «Общие вопросы инфекционных болезней», раздел 3. «Кишечные инфекции и инвазии» и раздел 13. «Клиническая иммунология».

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены и используются в учебном плане цикла профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Инфекционные болезни», а также в лекционных курсах «Общие вопросы инфекционных болезней» и «Особенности обследования, диагностики и лечения больных острыми кишечными инфекциями и инвазиями».

Соискателем принято личное участие в подготовке лекций и семинарских занятий, которые получили положительную оценку и способствовали повышению знаний клинических ординаторов, аспирантов и обучающихся циклов ПК «Инфекционные болезни» и росту эффективности педагогического процесса.

Комиссия:

Декан
терапевтического факультета
д.м.н., профессор



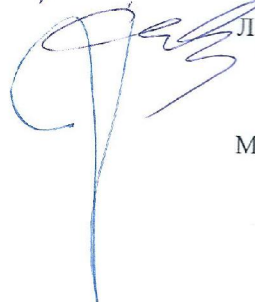
И.Д. Лоранская

Заведующий кафедрой
инфекционных болезней
д.м.н., профессор



В.Б. Белобородов

Ученый секретарь



Л.М. Савченко

Начальник
Управления организации и координации
научной деятельности

М.Ю. Герасименко

Министерство здравоохранения Российской Федерации
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 дополнительного профессионального образования
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
 ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
 Ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, Москва, 125993
 Тел. (499) 252-21-04, факс (499) 254-98-05, E-mail: rmapo@rmapo.ru

ОГРН 1027739445876, ОКПО 01896665, ИНН/КПП 7703122485/770301001



УТВЕРЖДАЮ
 проректор
 по учебной работе и
 Международному сотрудничеству
 д.м.н., профессор, академик РАН
 И.В. Поддубная

"18" сентября 2017 г.

А К Т

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы
 на соискание ученой степени доктора биологических наук
**Гришиной Елены Анатольевны «Иммунологические механизмы патогенеза
 гельминтозов»** на кафедре тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела
 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: декана факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, доцента Шестак Н.В., ученого секретаря профессора Л.М. Савченко, начальника Управления организации и координации научной деятельности профессора Герасименко М.Ю., заведующего кафедрой тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела д.м.н., профессора Довгалёва А.С., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. "Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов" внедрены в учебный процесс кафедры тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 4 сентября 2017 года.

В процессе работы над темой докторской диссертации Гришиной Е.А. разработана концепция о ведущей роли окислительного стресса и его продуктов в изменении баланса про- и противовоспалительных цитокинов, в регуляции лейкопоза, пролиферации Т- и В-лимфоцитов и выработки иммуноглобулинов, в изменении экспрессии факторов, отвечающих за развитие апоптоза иммуно- компетентных клеток, что в итоге приводит к развитию гиперчувствительности в острой фазе гельминтозов и к формированию иммуносупрессии при хронизации инвазий.

По результатам исследования опубликовано 26 печатных работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации - 12 работ.

Основные результаты, полученные при динамическом изучении молекулярных и цитологических показателей организма животных во время острой и хронической фазы гельминтозов, а также после применения комплексного подхода в лечении инвазий на основе сочетанного применения антигельминтных препаратов с антиоксидантами и иммуномодуляторами, включены в основные профессиональные образовательные программы высшего образования- программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Паразитология» в раздел 5. «Гельминтозы», раздел 7. «Лабораторная диагностика паразитарных болезней», раздел 10. «Иммунитет и иммунодиагностика паразитарных болезней», а также включены в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Тропические паразитарные болезни: профилактика и

лечение», «Лабораторные паразитологические исследования», «Лабораторная диагностика паразитарных болезней», «Паразитология» и «Клиническая паразитология».

Новые научные данные, положения и выводы диссертации также используются в лекционных курсах «Иммунитет при гельминтозах. Механизмы противопаразитарного иммунитета при гельминтозах», «Иммунный ответ хозяина и иммунопатологические реакции при различных гельминтозах», «Основы химиотерапии гельминтозов».

Соискателем принято личное участие в подготовке лекций и семинарских занятий, которые получили положительную оценку и способствовали повышению знаний обучающихся циклов ПК «Паразитология», «Клиническая паразитология» и усилению эффективности педагогического процесса.

Комиссия:

Декан
факультета профилактической медицины
и организации здравоохранения, доцент



Н.В. Шестак

Заведующий кафедрой
тропических, паразитарных болезней
и дезинфекционного дела
д.м.н., профессор



А.С. Довгалёв

Ученый секретарь



И.М. Савченко

Начальник
Управления организации и координации
научной деятельности



М.Ю. Герасименко

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

(ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России)

Ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650056

Тел. (384) 2-73-48-56, факс (384) 2-73-48-56, E-mail: kemsmu.ru

УТВЕРЖДАЮ
проректор
по учебной работе
д.м.н., профессор
Ф.В. Косьякина

« 7 » февраля 2018 г.

А К Т

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы
на соискание ученой степени доктора биологических наук

Гришиной Елены Анатольевны

«Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов»

на кафедрах: биологии с основами генетики и паразитологии;
микробиологии, иммунология и вирусологии; инфекционные болезни;
патологической анатомии и гистологии; эпидемиологии
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: д.б.н., профессор зав. каф. биологии с основами генетики и паразитологии Пачева Л.В.; к.м.н., доцент, зав. каф. патологической анатомии и гистологии Сидорова О.Д.; д.м.н., профессор, зав. каф. микробиологии, иммунологии и вирусологии Леванова Л.А.; к.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней Пивовар О.И.; к.м.н., доцент каф. эпидемиологии, зав. сектором научно-медицинской информации Штернис Т.А. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. «Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов» внедрены в учебный процесс на кафедрах: биология с основами генетики и паразитологии, микробиология иммунологии и вирусологии, инфекционные болезни и эпидемиология ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Еленой Анатольевной Гришиной разработана концепция о ведущей роли окислительного стресса и его продуктов в изменении баланса про- и противовоспалительных цитокинов, в регуляции лейкопоэза, пролиферации T- и B-лимфоцитов и выработки иммуноглобулинов, в изменении экспрессии факторов, отвечающих за развитие апоптоза (Caspase-3, Bcl-2) иммунокомпетентных клеток, что в итоге приводит к развитию

гиперчувствительности в острой фазе гельминтозов и к формированию иммуносупрессии при хронизации инвазий.

Результаты исследований опубликованы автором в 24 печатных работах, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации – 10 работ.

Основные результаты, полученные при изучении молекулярных и цитологических показателей организма животных во время острой и хронической фазы гельминтозов и касающиеся результатов применения комплексного подхода в лечении инвазий на основе сочетанного применения антигельминтных препаратов с антиоксидантами и иммуномодуляторами, отражены в разделах: «Гельминтозы», «Лабораторная диагностика паразитарных болезней», «Иммунитет и иммунодиагностика паразитарных болезней», а также включены в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Паразитология», «Аллергология и иммунология» и «Эпидемиология».

Новые научные данные диссертационной работы Гржишиной Е.А. используются на вышеуказанных кафедрах в лекционных материалах, где освещаются вопросы: «Иммунитет при гельминтозах. Механизмы противопаразитарного иммунитета при гельминтозах», «Иммунный ответ хозяина и иммунопатологические реакции при различных гельминтозах», «Основы химиотерапии гельминтозов».

Комиссия:

Зав.каф.биологии с основами
генетики и паразитологии,
д.б.н., профессор

Начева Л.В.

зав.каф.патологической анатомии
и гистологии, к.м.н., доцент

Сидорова О.Д.

зав.каф.микробиологии, иммунологии
и вирусологии, д.м.н., профессор

Левапова Л.А.

зав.каф.инфекционных болезней
к.м.н., доцент

Пивовар О.И.

к.м.н., доцент каф. эпидемиологии,
зав.сектором научно-медицинской информации

Штернис Т.А.

Подпись зав.каф.:



Комитет по кадрам

Калашов

Подпись: Калашов Ю.В.

ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
 ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЕТЕРИНАРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
 «ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ ВЕТЕРИНАРНОЕ УПРАВЛЕНИЕ № 2»
 Королевская ветеринарная станция
 141070, РФ, Московская область, г.о. Королев, ул. А.И.Нестеренко, д.17
 т/ф: 8 (495) 516-78-99, e-mail: vetkorolew@mail.ru

УТВЕРЖДАЮ

Начальник лечебно-
 профилактического отдела
 Королевской ветеринарной
 станции
 Д.С.Бугаев
 «30 августа» 2018г.

А К Т

внедрения в практическую работу
 Королевской ветеринарной станции
 результатов диссертационной работы
 на соискание ученой степени доктора биологических наук
 Гришиной Елены Анатольевны
 «Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов»

Комиссия в составе: начальника лечебно-профилактического отдела ГБУВ МО «Терветуправление № 2» Королевская ветеринарная станция Д.С.Бугаева, ведущего ветеринарного врача ГБУВ МО «Терветуправление № 2» Королевская ветеринарная станция В.А.Корзинкина, ведущего ветеринарного врача ГБУВ МО «Терветуправление № 2» Королевская ветеринарная станция Н.В.Ситниченко подтверждает, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. «Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов» внедрены в практическую работу ветеринарной станции при оказании услуг населению г.о.Королев в период с 31.05.2018г. по 31.08.2018г..

Рекомендации по материалам диссертационной работы Гришиной Е.А., которые были получены на лабораторных моделях некоторых кишечных гельминтозов у домашних животных, использовались в практической деятельности ветеринарной станции в виде:

- применения на практике улучшенной схемы комплексной терапии кишечных гельминтозов животных, включающей современные иммуно- модуляторы и антиоксиданты совместно с известными отечественными и импортными антигельминтными препаратами;

- рекомендаций по цитологическому мониторингу состояния больных животных в разные стадии инвазии и по выявлению сроков появления осложнений во время атипичных и затяжных гельминтозных процессов.

Практическое применение результатов диссертационного исследования по динамическому контролю молекулярных показателей окислительного стресса (АОРР и ПОЛ) и цитокинового статуса позволило своевременно определять появление осложнений при развитии гельминтозного процесса у больных животных и изменять тактику лечения гельминтозов за счет включения в схему терапии современных антиоксидантов и иммуно- модуляторов.

Данное внедрение позволило существенно повысить эффективность и безопасность лечения и снизить побочные эффекты в условиях атипичного или затяжного развития инвазий у больных животных.

Заключение.

Практическое применение полученных автором результатов с 31.05.2018г. по 31.08.2018г позволило сформировать и в дальнейшем применять новый подход по выбору схемы дегельминтизации у животных и к определению особенностей и тяжести течения гельминтозного процесса, что дало возможность ветеринарным специалистам существенно сократить период проведения лечебных процедур и уменьшить количество осложнений до и после проведения лечения.

Председатель комиссии



Бугаев Д.С.

Ведущий ветеринарный врач

Корзинкин В.А.

Ведущий ветеринарный врач

Ситниченко Н.В.

ООО «АС-КАПИТАЛ»
 ВЕТЕРИНАРНАЯ КЛИНИКА «АСВЕТ»
 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Жукова, д. 36
 тел. 8(495)590-69-80
 ИНН 5032122314 ОГРН1045006486766

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач клиники
 Максимова И.Б.



10 Октября 2018 г.

А К Т

внедрения в практику результатов диссертационной работы
 на соискание ученой степени доктора биологических наук
Гришиной Елены Анатольевны
«Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов»

Комиссия в составе: председателя- главного врача ветеринарной клиники «АСВЕТ» Максимовой И.Б., членов комиссии- заместителя главного врача Артюшиной Ю.Ю. и ветеринарного врача терапевтического отделения Шаповалова Д.А. подтверждает, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. «Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов» внедрены в практику работы Ветеринарной клиники «АСВЕТ» с 10 сентября 2018 года.

Рекомендации по материалам исследований Гришиной Е.А., полученных на лабораторных моделях кишечных гельминтозов, используются в практической деятельности терапевтического отделения ветеринарной клиники «АСВЕТ» в виде:

- применения на практике новых схем комплексной терапии кишечных гельминтозов животных, включающих современные антигельминтные препараты совместно с иммуно- модуляторами и антиоксидантами;

- предложений по молекулярному мониторингу состояния больных животных в разные стадии инвазии и по выявлению сроков появления осложнений во время атипичного и продолжительного гельминтозного процесса.

Применение результатов диссертационного исследования по цитологическому динамическому контролю за состоянием больных животных позволило своевременно определять появление осложнений при развитии гельминтозного процесса и изменять тактику лечения гельминтозов за счет включения в схему терапии современных антиоксидантов и иммуно- модуляторов.

Данное внедрение позволило существенно повысить эффективность и безопасность лечения и снизить побочные эффекты в условиях атипичного или затяжного развития инвазий.

Заключение.

Практическое использование полученных автором результатов в течение периода с сентября по октябрь 2018 г. позволило сформировать новый подход к определению тяжести гельминтной инвазии и выбору схемы дегельминтизации у животных и дало результаты, свидетельствующие о существенном сокращении времени лечения и уменьшения количества осложнений.

Председатель комиссии :

Главный врач клиники



Максимова И.Б.

Члены комиссии:

Заместитель главного врача



Артюшина Ю.Ю.

Ветеринарный врач
терапевтического отделения



Вараксина А.С.

М.П.



18 г.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И
БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

Федеральное бюджетное учреждение науки «Омский научно-исследовательский институт
природно-очаговых инфекций»

ОКПО 01967106 ОГРН 1025500510716 ИНН/КПП 5502017857/550101001
Мира пр., д. 7, Омск, 644080, тел. +7 (3812) 65-16-33, факс +7 (3812) 65-16-33, e-mail:
mail@oniipi.org, адрес в сети интернет: www.oniipi.org

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФБУН Омский НИИ природно-
очаговых инфекций Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор
Н.В. Рудаков
20 18 г.



А К Т

внедрения в практику результатов диссертационной работы
на соискание ученой степени доктора биологических наук
Гришиной Елены Анатольевны
«Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов»

Комиссия в составе: председателя – директора ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, д.м.н., профессора Рудакова Н.В., членов комиссии - заместителя директора по науке, д.м.н. Пенъевской Н.А. и руководителя группы паразитарных болезней отдела природно-очаговых бактериальных, к.м.н., ведущего научного сотрудника отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов Старостиной О.Ю. подтверждает, что результаты диссертационной работы Гришиной Е.А. «Иммунологические механизмы патогенеза гельминтозов» внедрены в практику работы института с 4 сентября 2018 года.

Разработанные автором рекомендации по материалам исследований, полученных на лабораторных моделях геогельминтозов, используются в научной и практической деятельности института в виде:

- применения новых схем комплексной терапии гельминтозов, включающих современные антигельминтные препараты совместно с иммуномодуляторами и антиоксидантами;
- предложений по изменению подходов к сложившейся практике диагностики гельминтозов в условиях развития реакций гиперчувствительности или иммунодепрессии;
- предложений по мониторингу состояния больных в разные стадии инвазии и определению сроков появления осложнений при хронизации гельминтозного процесса.

Использование результатов диссертационного исследования по молекулярному и цитологическому контролю за состоянием больных позволило определять появление осложнений при хроническом гельминтозном процессе и вносить изменения в тактику лечения за счет включения в схему комплексной терапии современных антиоксидантов и иммуномодуляторов.

Заключение.

Использование полученных автором результатов в период с сентября по декабрь 2018 г. дало результаты, свидетельствующие о существенном экономическом эффекте от внедрения предложенных методик.

Практическое использование полученных автором результатов позволило сформировать новый подход к определению тяжести инвазии и выбору схемы дегельминтизации и дало результаты, свидетельствующие о существенном сокращении времени лечения и уменьшения количества осложнений.

Председатель комиссии:

директор

Рудаков Н.В.

Члены комиссии:

заместитель директора по науке

Пеньевская Н.А.

руководитель группы паразитарных
болезней отдела природно-очаговых
бактериальных зоонозов

Старостина О.Ю.

" 04" декабря 2018 г.