

УДК 619:616.995.1

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-369-4-35-47

В.Н. Егорова<sup>1</sup>, ✉  
О.В. Романова<sup>2</sup>,  
Л.М. Белова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «НПК «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

✉ egorova\_v@mail.ru

Поступила в редакцию:  
30.01.2023

Одобрена после рецензирования:  
15.02.2023

Принята к публикации:  
15.03.2023

Research article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-369-4-35-47

Valentina N. Egorova<sup>1</sup>, ✉  
Olga V. Romanova<sup>2</sup>,  
Larisa M. Belova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> LLC Research and Production Company Biotech, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

✉ egorova\_v@mail.ru

Received by the editorial office:  
30.01.2023

Accepted in revised:  
15.02.2023

Accepted for publication:  
15.03.2023

## Сочетанное применение рекомбинантного интерлейкина-2 и антигельминтных препаратов для лечения гельминтозов ЖИВОТНЫХ

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Широкая распространенность гельминтозов приводит к значительному экономическому ущербу: потере продукции, снижению плодовитости, существенным затратам на лечебно-профилактические мероприятия, выбраковке и массовому падежу домашних животных (особенно молодняка). Паразитирование гельминтов, наблюдаемое у сельскохозяйственных животных, сопряжено с развитием иммунодефицитов. Дегельминтизация, как правило, также приводит к определенным негативным изменениям в иммунной системе.

**Методы.** Использование комбинированной терапии, включающей применение антигельминтных препаратов в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®) для лечения гельминтозов животных различной этиологии.

**Результаты.** Применение антигельминтиков в сочетании с патогенетической терапией рекомбинантным интерлейкином-2 способствует восстановлению иммунореактивности животных, снижает вероятность возникновения побочных реакций и улучшает результаты дегельминтизации. Применение комбинированной терапии у крупного рогатого скота, лошадей и свиней повышает эффективность лечения гельминтозов: наблюдается достоверное снижение интенсивности инвазии в 2, 8, 19 раз и экстенсивности инвазии на 7%, 13%, 21%, повышение значений интенсивности на 8%, 13%, 25% и экстенсивности на 7%, 16%, 21%. Применение способа комбинированной дегельминтизации способствует достоверному увеличению среднесуточных привесов животных в сравнении с монотерапией антигельминтными препаратами.

**Ключевые слова:** гельминтозы животных, антигельминтные препараты, дегельминтизация, интерлейкина-2, иммунодефициты при гельминтозах, иммуномодуляторы при дегельминтизации

**Для цитирования:** Егорова В.Н., Романова О.В., Белова Л.М. Сочетанное применение рекомбинантного интерлейкина-2 и антигельминтных препаратов для лечения гельминтозов животных. *Аграрная наука*. 2023;369(4):35–47. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-368-3-35-47>

© Егорова В.Н., Романова О.В., Белова Л.М.

## Combined use of recombinant interleukin-2 and anthelmintic drugs for the treatment of helminthiasis of animals

### ABSTRACT

**Relevance.** The widespread occurrence of helminthiasis leads to significant economic damage: loss of production, decreased fertility, significant costs for therapeutic and preventive measures, culling and mass death of domestic animals (especially young animals). Parasitization of helminths observed in farm animals is associated with the development of immunodeficiency. Deworming, as a rule, also leads to certain negative changes in the immune system.

**Methods.** The use of combination therapy, including the use of anthelmintic drugs in combination with recombinant interleukin-2 (Roncoleukin®) for the treatment of helminthiasis of animals of various etiologies.

**Results.** The use of anthelmintics in combination with pathogenetic therapy with recombinant interleukin-2 promotes the restoration of immunoreactivity of animals, reduces the likelihood of adverse reactions and improves the results of deworming. The use of combination therapy in cattle, horses and pigs increases the effectiveness of the treatment of helminthiasis: there is a significant decrease in the intensity of invasion by 2, 8, 19 times and the extent of invasion by 7, 13, 21%, an increase in the values of intensity effectiveness by 8, 13, 25% and extensivity by 7, 16, 21%. The use of the combined deworming method contributes to a significant increase in the average daily weight gain of animals in comparison with monotherapy with anthelmintic drugs.

**Key words:** helminthiasis of animals, anthelmintic drugs, deworming, interleukin-2, immunodeficiency in helminthiasis, immunomodulators in deworming

**For citation:** Egorova V.N., Romanova O.V., Belova L.M. Combined use of recombinant interleukin-2 and anthelmintic drugs for the treatment of helminthiasis of animals. *Agrarian science*. 2023; 368(3): 35–47. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-368-3-35-47> (In Russian).

© Egorova V.N., Romanova O.V., Belova L.M.

### Введение / Introduction

Гельминтозы возникают при инвазии паразитическими плоскими, круглыми и ленточными червями, которые используют организм другого вида в качестве среды обитания и источника пищи. Такая форма взаимоотношений между организмами широко распространена в природе, и паразиты включены в большинство (практически 3/4) существующих экологических связей. Наличие сложных жизненных циклов и использование хозяев разных трофических уровней указывают на участие гельминтов в экологических связях между различными группами экосистемы. Их воздействие проявляется влиянием на популяционные взаимоотношения в экосистеме и колебания численности особей в популяциях [1–4].

Иная ситуация наблюдается в среде одомашненных животных, которые очень подвержены паразитарным заболеваниям. Особенно это ощутимо в крупных сельскохозяйственных производственных комплексах. Широкая распространенность гельминтозов приводит к значительному экономическому ущербу: потере продукции, снижению плодовитости, развитию вторичных иммунодефицитов, существенным затратам на лечебно-профилактические мероприятия, выбраковке и массовому падежу домашних животных (особенно молодняка) [5–8].

Паразитируя в организме животного, гельминты могут поражать практически все органы и системы с проявлением заболеваний различной степени тяжести. При этом эволюционно они приобрели самые разнообразные способы нивелирования защитных механизмов иммунной системы организма хозяина. Результаты исследований показали, что реакция иммунной системы при гельминтозах непродолжительная и неярко выражена, характеризуется слабым напряжением и в большинстве случаев ограничена периодом пребывания гельминта в организме инвазированного хозяина [9–11].

В то же время необходимо отметить установленную иммуномодулирующую роль транзиторных кишечных паразитов, которая имеет значение в качестве источника антигенной стимуляции Т-хелперного ответа 1-го

типа исключительно у молодых особей в период формирования клеточного иммунитета. Однако чрезмерная инвазия у взрослых особей, связанная с производственным циклом, условиями содержания животных, может приводить к обтурационному илеусу и впоследствии к разрыву кишок. В процессе формирования системы «паразит — хозяин» происходит смена острой фазы гельминтоза на хроническую. Наблюдается развитие хронического воспаления с формированием специфической толерантности. При развитии хронического гельминтозного процесса паразитогенная иммунодепрессия может затрагивать различные звенья системы иммунореактивности.

Основным средством борьбы с гельминтозами является применение этиопатогенетической терапии, которая направлена на эрадикацию гельминта и должна иметь высокий профиль безопасности. Антигельминтные препараты, обладая высокой противопаразитарной активностью, тем не менее в ряде случаев оказывают супрессивное влияние на иммунную систему организма хозяина (данные суммированы в табл. 17), что может способствовать заражению новыми инфекциями и обострению хронических заболеваний. В связи с этим для нивелирования данного негативного влияния на иммунитет животного патогенетически оправдано применение противогельминтной терапии в комбинации с иммунорегуляторными лекарственными средствами для восстановления нормального состояния иммунитета животного [12–15]. К числу таких лекарственных препаратов можно отнести рекомбинантный интерлейкин-2 (препарат Ронколейкин®), который плеiotропно влияет на активацию, пролиферацию и функционирование иммунокомпетентных клеток, способствует снижению степени эндотоксикоза [16–18].

### Материалы и методы / Materials and methods

Материал для обзора получен при проведении поиска с использованием поисковых систем Elibrary, Cyberleninka, Medline, PubMed по следующим ключевым словам и выражениям: гельминтозы сельскохозяйственных животных, дегельминтизация, влияние гель-

Таблица 1. Накопленный опыт применения Ронколейкина® в сочетании с антигельминтными препаратами при гельминтозах животных

Table 1. Accumulated experience in the use of Roncoleukin® in combination with anthelmintic drugs for helminthiasis of animals

Животные	Исследовано животных	Возбудитель	Гельминтоз	Антигельминтный препарат	Авторы [лит. источник]
Мыши	800	<i>Trichinella spiralis</i> <i>Syphacia obvelata</i> <i>Trichocephalus muris</i>	Трихинеллез Сифациоз Трихоцефалез	Левамизол Албендазол Мебендазол	Е.А. Гришина [11, 19, 20, 49], О.И. Мамыкова [21, 23]
Крупный рогатый скот	595	<i>Fasciola hepatica</i> <i>Fasciola gigantica</i> <i>Dicrocoelium dendriticum</i> <i>Paramphistomum cervi</i>	Фасциолез Дикроцелиоз Парамфистомоз	Фаскоцид	О.М. Чухлебова [25], Н.С. Беспалова и др. [26], О.М. Лопатина и др. [27]
Свиньи	2160	<i>Ascaris suum</i> <i>Trichocephalus suis</i> <i>Oesophagostomum dentatum</i>	Аскаридоз Эзофагостомоз Трихоцефалез	Альвет гранулят Альбен Фебтал Альбен С	М.В. Островский [33], Н.С. Беспалова и др. [34–36], Н.С. Сащенко [37]
Лошади	824	<i>Parascaris quorum</i> Семейство Strongylidae: <i>Delafondia vulgaris</i> , <i>Strongylus equinus</i> , <i>Alfortia edentatus</i>	Параскаридоз Альфортиоз Деляфондиоз Стронгилез Трихонематоз Аноплоцефалидоз	Эквисект-паста Универм Эквалан Алезан Фенбендазол Беламизол-10	С.А. Бутова [28], С.А. Бутова и др. [29], Н.С. Беспалова и др. [30–32], М.В. Островский [33]
Северные олени	60	Nematoda Cestoda Trematoda	Трематодозы Нематодозы Цестодозы	Гельмицид	А.Н. Сибен и др. [58]

минтозов на иммунитет животных, иммунотоксичность антигельминтных препаратов, сочетанное применение антигельминтиков и иммуномодуляторов, комбинированные методы дегельминтизации животных, интерлейкин-2 при дегельминтизации.

Проанализировано 170 научных источников, из которых отобрано 58, содержащих конкретный клинический и обзорный материал по теме статьи.

### Результаты / Results

К настоящему моменту эффективность комбинированной терапии антигельминтными препаратами в сочетании с Ронколейкином® исследована как на экспериментальных, так и на сельскохозяйственных животных (табл. 1).

#### Экспериментальные исследования влияния дегельминтизации на динамику показателей иммунореактивности

Разработка способов комбинированной терапии предполагает, с одной стороны, сохранение фармакологического эффекта основного препарата, с другой — предупреждение нежелательных реакций антигельминтика на иммунную систему организма хозяина (данные суммированы в табл. 17). Проведение экспериментальных исследований доказало обоснованность включения Ронколейкина® в состав комбинированной терапии дегельминтизации.

Эффективность комбинированной терапии «левамизол — Ронколейкин®» продемонстрирована при исследовании экспериментального сифациоза и трихоцефалеза мышей, зараженных нематодами *Syphacia obvelata* и *Trichocephalus muris*. Проведена оценка эффективности дегельминтизации левамизолом при изолированном применении и в сочетании с Ронколейкином®. Объектом исследования послужили белые беспородные мыши и мыши линии СВА, содержащиеся в одинаковых условиях вивария на обычном пищевом рационе.

Результаты проведенных экспериментов показали, что развитие инвазионного процесса у мышей сопровождается увеличением частоты апоптоза лимфоцитов. Как при сифациозе, так и при трихоцефалезе происходит нарушение динамического равновесия между молекулярными маркерами апоптоза: проапоптотической эффекторной каспазой Caspase-3, участвующей в разрушении клеточных структур, и антиапоптотического белка Bcl-2, поддерживающего в инактивированном состоянии проапоптотический белковый комплекс. Установлено, что достоверное увеличение в иммунокомпетентных клетках уровня Caspase-3 и снижение

количества белка Bcl-2 сопутствует инвазионному процессу (табл. 2, 3, «зараженные мыши, без лечения»). Однократное введение левамизола в дозе 7,5 мг/кг способствовало сдерживанию роста значений Caspase-3 и некоторому повышению величины Bcl-2. Применение комбинированного лечения (7,5 мг/кг левамизола и 5000 МЕ/кг Ронколейкина® однократно) приводило практически к восстановлению до нормы указанных показателей апоптоза (табл. 2, 3) [19, 20].

Оценка эффективности дегельминтизации также проведена при исследовании экспериментального трихинеллеза мышей, зараженных *Trichinella spiralis*. В качестве антигельминтных препаратов применяли альбендазол и мебендазол, являющиеся производными бензимидазола. Объектом исследования послужили белые беспородные мыши. Проведена оценка эффективности нескольких вариантов дегельминтизации: монотерапией альбендазолом и мебендазолом и в сочетании с Ронколейкином®. Препараты вводили в желу-

Таблица 2. Влияние комбинированной терапии на динамику молекулярных показателей апоптоза при сифациозе мышей [Е.А. Гришина, 2018]

Table 2. The effect of combined therapy on the dynamics of molecular indicators of apoptosis in siphaciosis of mice [E.A. Grishina, 2018]

Динамика молекулярных показателей апоптоза при сифациозе мышей ( $M \pm m$ )					
Показатель апоптоза лимфоцитов	Время учета от начала эксперимента	Группы животных			
		здоровые мыши, (контроль), $n = 10$	зараженные мыши		
			без лечения, $n = 60$	левамизол, $n = 50$	левамизол + Ронколейкин, $n = 50$
Caspase-3 (мкг/мл), р	7-й день	2,24 ± 0,04	4,53 ± 0,08*#	4,89 ± 0,07*	4,49 ± 0,09*
	21-й день	2,61 ± 0,11	8,40 ± 0,03*#	6,44 ± 0,12*#	2,44 ± 0,12*#
Bcl-2 (нг/мл), р	7-й день	7,45 ± 0,05	6,87 ± 0,07*#	7,87 ± 0,17*	7,63 ± 0,14*
	21-й день	7,85 ± 0,07	3,48 ± 0,06*#	4,68 ± 0,16*#	6,64 ± 0,14*#

Примечание: \* — достоверные отличия в сравнении с контролем при  $p < 0,05$ ; # — достоверные отличия в сравнении с началом эксперимента при  $p < 0,01$

Таблица 3. Влияние комбинированной терапии на динамику молекулярных показателей апоптоза при трихоцефалезе мышей [Е.А. Гришина, 2018]

Table 3. The effect of combined therapy on the dynamics of molecular indicators of apoptosis in trichocephalosis of mice [E.A. Grishina, 2018]

Динамика молекулярных показателей апоптоза при трихоцефалезе мышей ( $M \pm m$ )					
Показатель апоптоза лимфоцитов	Время учета от начала эксперимента	Группы животных			
		здоровые мыши, (контроль), $n = 35$	зараженные мыши		
			без лечения, $n = 30$	левамизол, $n = 30$	левамизол + Ронколейкин, $n = 30$
Caspase-3 (мкг/мл), р	7-й день	2,54 ± 0,06	3,53 ± 0,02*†	3,66 ± 0,04*	3,40 ± 0,06*
	28-й день	2,43 ± 0,10	6,50 ± 0,10*†	5,53 ± 0,12*†	2,62 ± 0,11*†
Bcl-2 (нг/мл), р	7-й день	8,55 ± 0,05	7,40 ± 0,02*†	8,44 ± 0,05	8,69 ± 0,05
	28-й день	8,61 ± 0,10	5,42 ± 0,06*†	7,42 ± 0,08*†	8,03 ± 0,03*†

Примечание: \* — достоверные отличия в сравнении с контролем при  $p < 0,05$ ; † — достоверные отличия в сравнении с началом эксперимента при  $p < 0,05$

док с помощью пищевого зонда двукратно в течение двух дней подряд с интервалом 24 часа. Состояние клеточного иммунитета мышей тестировали по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), стимулированной тимусзависимым антигеном [21].

В ходе эксперимента установлено подавление мебендазолом (75 мг/кг, двукратно) клеточной реакции ГЗТ [22]. Ронколейкин® (10 000 МЕ/кг) при совместном применении с антигельминтным препаратом полностью устранял нежелательный побочный эффект мебендазола на реакции клеточного иммунитета (табл. 4) [21].

Альбендазол в дозе 2,5 мг/кг проявлял выраженное иммуносупрессивное действие на клеточный иммунитет, способствуя девиации иммунного ответа в сторону реакций гуморального типа. Установлено статистически достоверное подавление ГЗТ на 55% (IP = 5,96 ± 2,51%) [23, 24]. Применение комбинированной терапии (Ронколейкин® 10 000 МЕ/кг и альбендазол 2,5 мг/кг) способствовало нормализации соотношения клеточного и гуморального звеньев иммунореактивности, что проявлялось подавлением избыточного антителообразования (на 22,8% в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ ) с одновременной стимуляцией клеточного звена иммунитета [23, 24]. При этом сохранялась высокая противопаразитарная активность антигельминтика.

Терапевтический эффект комбинированной терапии антигельминтных препаратов и Ронколейкина® на кишечной стадии экспериментального трихинеллеза проявлялся уменьшением числа инкапсулированных личинок трихинелл в мышечной ткани на 51,4%, что способствовало повышению сопротивляемости организма к инвазии [24].

*Терапевтическая и иммунологическая эффективность дегельминтизации сельскохозяйственных животных*

Эффективность комбинированной терапии, предусматривающей применение антигельминтных препаратов в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 (препарат Ронколейкин®), была исследована на спонтанно зараженных гельминтами животных, включая крупный рогатый скот, лошадей, свиней и северных оленей. Проведенные клинические исследования на сельскохозяйственных животных подтвердили эффективность комбинированного метода дегельминтизации животных.

*Фасциолез крупного рогатого скота*

Оценка эффективности комбинированной терапии в лечении фасциолеза крупного рогатого скота (КРС) проведена на спонтанно зараженных коровах трехлетнего возраста симментальской и красно-пестрой породы. Схема лечения включала применение

**Таблица 4. Влияние мебендазола и Ронколейкина® на индекс реакции ГЗТ при лечении экспериментального трихинеллеза мышей [О.И. Мамыкова, 2016]**  
**Table 4. The effect of Mebendazole and Roncoleukin® on the HRT response index in the treatment of experimental mouse trichinosis [O.I. Mamikova, 2016]**

Группы животных	Терапия препаратами	Индекс реакции ГЗТ, %
Больные животные	Мебендазол	6,81 ± 2,95
Больные животные	Мебендазол + Ронколейкин	11,27 ± 2,33
Здоровые животные, контроль	–	11,18 ± 2,54

**Таблица 5. Влияние дегельминтизации на неспецифическую резистентность коров, больных фасциолезом [О.М. Чухлебова, 2012]**  
**Table 5. Effect of deworming on nonspecific resistance of cows with fascioliasis [O.M. Chuhlebova, 2012]**

Схемы лечения фасциолеза	Время учета от начала лечения	Динамика показателей неспецифической резистентности при лечении фасциолеза		
		ФАЛ, %	КАСК, %	ЛАСК, %
Фаскоцид	здоровые животные	75,3 ± 2,92	12,9 ± 0,52	55,6 ± 1,03
	до лечения	57,48 ± 0,78	7,82 ± 0,10	41,1 ± 0,81
	10-й день	57,64 ± 0,43	8,07 ± 0,20	41,2 ± 0,78
	30-й день	57,94 ± 0,30	9,69 ± 0,19	50,3 ± 1,15*
Фаскоцид + Ронколейкин	здоровые животные	75,3 ± 2,92	12,9 ± 0,52	55,6 ± 1,03
	до лечения	57,48 ± 0,78	7,82 ± 0,10	41,1 ± 0,81
	10-й день	67,24 ± 1,06*	9,11 ± 0,59*	45,8 ± 1,07*
	30-й день	71,58 ± 0,71*	12,5 ± 0,31*	54,9 ± 0,84*

Примечание: \* —  $p < 0,01$  (сравнение с показателями до лечения)

антигельминтного препарата фаскоцид в смеси с концентрированным кормом в дозе 1 г / 10 кг массы тела совместно с двукратным (с интервалом 72 часа) подкожным введением Ронколейкина® в дозе 5000 МЕ/кг массы тела. Эффективность дегельминтизации оценивали по показателям интенсивности инвазии (ИИ), экстенсивности инвазии (ЭИ), экстенсэффективности (ЭЭ) и интенсэффективности (ИЭ), по динамике иммунологических показателей, показателям белкового обмена, активности печеночных ферментов и средне-суточному привесу животных.

Фасциолы паразитируют в печени КРС, это приводит к гиперплазии желчных протоков, их дискинезии, деструкции гепатоцитов и повышению активности аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной фосфатазы и билирубина. Применение комбинированной терапии (фаскоцид + Ронколейкин®) способствовало достоверному снижению активности АсАТ на 8,9% и АлАТ — на 36,4% на 10-й день от начала исследования. К 30-му дню опыта активность сывороточных ферментов приблизилась к клинической норме [38].

Имунологический профиль животных оценивали по показателям неспецифической резистентности — лизоцимная активность сыворотки крови (ЛАСК), комплементарная активность сыворотки крови (КАСК) и фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) — в течение 30 дней опыта [25].

Угнетение иммунной системы при фасциолезе проявлялось снижением показателей неспецифической резистентности: ЛАСК — в 1,4 раза, КАСК — в 1,7 раза, ФАЛ — на 35,9%. В процессе дегельминтизации проис-

Таблица 6. Влияние дегельминтизации на ИИ и ЭИ *F. hepatica* у коров (О.М. Чухлебова, 2012)

Table 6. The effect of deworming on the II and EI of *F. hepatica* in cows (O.M. Chuhlebova, 2012)

Группы животных	ИИ		ЭИ	
	до лечения	30-й день	до лечения	30-й день
Контроль (без лечения)	115,2 ± 11,7	115,0 ± 11,6	100%	100%
Лечение фаскоцидом	112,4 ± 10,4	11,8 ± 0,82	100%	12,5%
Комплексная терапия: фаскоцид + Ронколейкин	114,5 ± 11,1	5,5 ± 0,87	100%	6,3%

Примечание: данные получены на основании гельминтокопрологических исследований при определении количества яиц *F. hepatica* в 1 г фекалий

Таблица 7. Терапевтическая эффективность лечения фасциолеза КРС (О.М. Чухлебова, 2012, О.М. Лопатина и др., 2010)

Table 7. Therapeutic efficacy of treatment of fascioliasis of cattle (O.M. Chuhlebova, 2012, O.M. Lopatina et. al., 2010)

Исследование, n	Терапия препаратами	ЭЭ, %	ИЭ, %
№ 1, n = 40	Фаскоцид	91,0	83,8
	Фаскоцид + Ронколейкин	98,3	92,5
№ 2, n = 58	Фаскоцид	87,5	89,5
	Фаскоцид + Ронколейкин	93,8	95,2
№ 3, n = 485	Фаскоцид	88,1	85,0
	Фаскоцид + Ронколейкин	95,6	94,9

Таблица 8. Влияние дегельминтизации на среднесуточные привесы коров (О.М. Лопатина и др., 2010)

Table 8. The effect of deworming on the average daily weight gain of cows (O.M. Lopatina et. al., 2010)

Группы животных	Применение препаратов	Среднесуточные привесы, г/сут	
		до лечения	через 30 дней от начала терапии
Больные фасциолезом	Без лечения	358,5 ± 12,4	334 ± 11,3
	Фаскоцид	352,8 ± 14,6	368,4 ± 14,1
	Фаскоцид + Ронколейкин	357,2 ± 12,5	494,4 ± 16,5
Здоровые животные	Контроль	697,2 ± 25,1	703,5 ± 25,5

ходило восстановление защитных сил организма, однако динамика этого процесса была различной в зависимости от применяемой схемы лечения (табл. 5).

Так, у животных в группе «фаскоцид + Ронколейкин» повышение всех исследованных показателей наблюдали уже к 10-му дню от начала лечения с достижением практически уровня нормы к 30-му дню. В то же время в группе «фаскоцид» на 10-й день наблюдения все исследованные показатели были достоверно снижены по сравнению со здоровыми животными, приближение значений к норме наблюдали только к 30-му дню лечения [25].

На фоне комплексной терапии ФАЛ к 30-му дню исследования соответствовала нормальным значениям, аналогичная картина была характерна для фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Комплексная терапия способствовала также повышению сниженных значений КАСК и ЛАСК. В результате включения Ронколейкина® в процесс дегельминтизации фаскоцидом на-

блюдали повышение ЛАСК на 35,3%, КАСК — на 60,1%, ФАЛ — на 24,5%.

Исследования, проведенные в хозяйствах Острожного и Хохольского районов Воронежской области, продемонстрировали эффективность применения комплексного метода лечения фасциолеза КРС. Результаты гельминтокопрологических исследований показали, что применение комплексной терапии способствует практически двукратному снижению ИИ и ЭИ по сравнению с лечением фаскоцидом (учет на 30-й день опыта). В контрольной группе (без лечения) исследуемые показатели практически не изменились и остались на прежнем уровне (табл. 6).

Оценка терапевтической эффективности к 30-му дню исследования по ЭЭ и ИЭ показала, что терапия (фаскоцид + Ронколейкин®) достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала аналогичные значения при монотерапии фаскоцидом (табл. 7) [25–27].

Лечение коров фаскоцидом в комплексе с рекомбинантным интерлейкином-2 (РИЛ-2) способствовало снижению воспалительного процесса, повышению общего белка в сыворотке крови, нормализации работы печени, что проявлялось в снижении активности аминотрансфераз (АсАТ — на 8,9%, АлАТ — на 36,4%) уже к 10-му дню от начала комбинированной терапии [25]. Всё это позитивно сказывалось на среднесуточных привесах животных (табл. 8).

Здоровые животные прибавляли за сутки в среднем 700 г, у коров, больных фасциолезом, наблюдалось снижение среднесуточных привесов, в среднем, на 24 г в сутки. Лечение фаскоцидом способствовало увеличению привеса за сутки, который составил 368 г. Применение

комплексной терапии позволило более значительно увеличить среднесуточный привес до 494,4 ± 16,5 г в сутки [27].

#### Смешанные гельминтозы лошадей

Гельминты, паразитирующие в пищеварительном тракте лошадей, относятся к разным типам и классам. К наиболее часто встречающимся гельминтозам относятся параскаридоз, альфортиоз, деляфондиоз, трихонематоз, стронгилоидоз, аноглоцефалидоз. Наиболее опасными считают личиночные формы стронгилид: паразитируя в кровеносном русле, они приводят к повреждению эндотелия, увеличивают риск тромбообразования, что приводит к ишемии и инфаркту тканей, и часто являются причиной спонтанного разрыва крупных сосудов.

В Воронежском государственном аграрном университете им. К.Д. Глинки проведены исследования эффективности разных способов дегельминтизации на

лошадях, спонтанно зараженных кишечными гельминтами во время пастбищного периода. Сбор данных проводили в период максимального подъема экстенсивности и интенсивности инвазии — с конца июня по октябрь. Учет результатов лечения — на 30-й день от начала терапии.

Комплексное лечение включало применение антигельминтных препаратов в сочетании с патогенетической терапией рекомбинантным интерлейкином-2 (препарат Ронколейкин®). Ронколейкин® вводили подкожно в дозе 5000 МЕ/кг дважды — за 24 часа до введения антигельминтиков и через 24 часа после введения.

Вторичный иммунодефицит при стронгилятозах лошадей проявлялся снижением абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов, и В-лимфоцитов. Индекс регуляции иммунитета (иммунорегуляторный индекс) — относительный показатель, рассчитываемый как соотношение абсолютного количества клеток CD4+ (Т-хелперов) к клеткам CD8+ (Т-цитотоксическим клеткам) — не превышал 1,14 у. е. При проведении дегельминтизации фенобендазолом (производные бензимидазола) и беламизолом (имидазолтиазолы) позитивные изменения в иммунологическом статусе животных отсутствовали (при наличии противопаразитарной активности препаратов). Индекс регуляции иммунитета не превышал 1,17 у. е. Применение комбинированной терапии (фенбендазол + Ронколейкин® и беламизол + Ронколейкин®) приводило к достоверному улучшению состояния иммунореактивности животных. Учет результатов на 30-й день опыта показал достоверные отличия количества иммунных клеток в сравнении с показателями больных животных и показателями после терапии только антигельминтными препаратами. Абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов выросло в 2,3–3,1 раза, Т-хелперов — в 1,8–1,9 раза, В-лимфоцитов — в 2,3–2,6 раза. Значения показателей приблизились к нормальным величинам здоровых животных. Индекс регуляции увеличился до 1,90–2,09 у. е. [28, 29].

Аналогичные данные получены при использовании комбинированной терапии аверсектином С (макроциклические лактоны) в сочетании с Ронколейкином®. Достоверно ( $p < 0,01$ ) выросло общее количество Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снизились по-

Таблица 9. Изменение иммунологических показателей при лечении нематодозов лошадей (Н.С. Беспалова, 2010)

Table 9. Changes in immunological parameters in the treatment of equine nematodosis (N.S. Besspalova, 2010)

Группы животных	Иммунологические показатели			
	лимфоциты, %	активированные Т-лимфоциты, %	Т-хелперы, %	ЦИК, у. е.
<i>До проведения дегельминтизации</i>				
Без лечения	20,6 ± 4,7	24,0 ± 5,0	20,3 ± 3,7	231,3 ± 8,7
Аверсектин С	19,6 ± 4,4	24,1 ± 5,0	20,3 ± 3,4	238,9 ± 8,8
Аверсектин С + Ронколейкин	19,2 ± 4,8	24,0 ± 5,1	20,1 ± 3,2	240,3 ± 8,7
<i>После проведения дегельминтизации</i>				
Без лечения	20,5 ± 4,1	24,0 ± 5,1	20,0 ± 3,0	281,2 ± 9,5
Аверсектин С	25,3 ± 4,9	24,7 ± 4,4	20,5 ± 3,2	245,4 ± 8,7
Аверсектин С + Ронколейкин	40,7 ± 9,7*	52,7 ± 12,4*	42,7 ± 7,3*	88,6 ± 3,3*

Примечание: \* —  $p < 0,01$  (сравнение с группами «Без лечения» и «Аверсектин С»).

Таблица 10. Влияние дегельминтизации на ИИ и ЭИ S. equinus [Н.С. Беспалова и др., 2009]

Table 10. The effect of deworming on the II and EI of S. equinus [N.S. Besspalova et. al., 2009]

Группы животных	ИИ		ЭИ	
	до лечения	30-й день	до лечения	30-й день
Контроль (без лечения)	351,4 ±	354,8 ±	100%	100%
Лечение фенобендазолом	418,3 ±	114,5 ±	100%	22,4%
Комплексная терапия: фенобендазол + Ронколейкин	397,4 ±	54,3 ±	100%	2,7%
Лечение беламизолом	377,9 ±	117,2 ±	100%	26,6
Комплексная терапия: беламизол + Ронколейкин	384,5 ±	48,1 ±	100%	5,3

Таблица 11. Терапевтическая эффективность дегельминтизации лошадей [С.А. Бутова, 2009; Н.С. Беспалова и др., 2009, 2010; М.В. Островский, 2011]

Table 11. Therapeutic efficacy of horse deworming [S.A. Butova, 2009; N.S. Besspalova et. al., 2009, 2010; M.V. Ostrovsky, 2011]

Исследование (заболевание), n	Терапия препаратами	ЭЭ, %	ИЭ, %
№ 1 (стронгилез), n = 40	Фенбендазол	77,6	72,6
	Фенбендазол + Ронколейкин	97,3	86,3
№ 2 (стронгилез), n = 40	Беламизол-10	73,4	69,0
	Беламизол-10 + Ронколейкин	94,7	87,5
№ 3 (смешанные гельминтозы), n = 40	Аверсектин С	78,2	73,3
	Аверсектин С+ Ронколейкин	99,8	98,6
№ 4 (парааскаридоз), n = 50	Аверсектин С	83,8	86,1
	Аверсектин С+ Ронколейкин	100	100

казатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (табл. 9) [30].

Оценка ИИ и ЭИ в процессе лечения стронгилеза лошадей подтвердила эффективность применения ком-

Таблица 12. Влияние дегельминтизации на показатели ИИ и ЭИ при аскаридозе свиней [Н.С. Сащенко, 2008]

Table 12. The effect of deworming on the II and EI in ascariasis of pigs [N.S. Satshenko, 2008]

Группы животных	ИИ		ЭИ	
	до лечения	30-й день	до лечения	30-й день
Контроль (без лечения)	48,05 ± 2,89	53,42 ± 3,10	100%	100%
Лечение фенбендазолом	47,14 ± 2,76	4,11 ± 0,05	100%	5,8%
Комплексная терапия: фенбендазол + Ронколейкин	54,13 ± 3,19	0,05 ± 0,01	100%	0,2%
Лечение альбендазолом	52,14 ± 3,16	3,30 ± 0,02	100%	7,7%
Комплексная терапия: альбендазол + Ронколейкин	50,16 ± 3,10	0,71 ± 0,01	100%	0,2%

Таблица 13. Влияние дегельминтизации на показатели ИИ и ЭИ при трихоцефалезе свиней [Н.С. Сащенко, 2008]

Table 13. The effect of deworming on the II and EI in trichocephalosis of pigs [N.S. Satshenko, 2008]

Группы животных	ИИ		ЭИ	
	до лечения	30-й день	до лечения	30-й день
Контроль (без лечения)	17,42 ± 1,72	18,84 ± 1,71	100%	100%
Лечение фенбендазолом	16,33 ± 1,64	3,2 ± 0,04	100%	14,5%
Комплексная терапия: фенбендазол + Ронколейкин	18,25 ± 1,76	0,62 ± 0,01	100%	2,5%
Лечение альбендазолом	19,34 ± 1,86	2,8 ± 0,03	100%	12,6%
Комплексная терапия: альбендазол + Ронколейкин	19,48 ± 1,92	0,70 ± 0,04	100%	3,6%

Таблица 14. Влияние дегельминтизации на показатели ИИ и ЭИ при эзофагостомозе свиней [Н.С. Сащенко, 2008]

Table 14. The effect of deworming on the II and EI in esophagostomosis of pigs [N.S. Satshenko, 2008]

Группы животных	ИИ		ЭИ	
	до лечения	30-й день	до лечения	30-й день
Контроль (без лечения)	77,51 ± 4,10	79,82 ± 4,14	100%	100%
Лечение фенбендазолом	72,70 ± 4,10	10,6 ± 0,09	100%	15,4%
Комплексная терапия: фенбендазол + Ронколейкин	75,14 ± 4,12	2,85 ± 0,09	100%	1,3%
Лечение альбендазолом	76,34 ± 4,11	14,8 ± 1,12	100%	12,6%
Комплексная терапия: альбендазол + Ронколейкин	78,63 ± 4,20	3,3 ± 0,02	100%	1,4%

плексной терапии. В контрольной группе «Без лечения» позитивная динамика исследуемых показателей отсутствовала (табл. 10).

Терапевтическая эффективность комбинированной терапии значительно превышала таковую при монотерапии антигельминтиками по показателям ЭИ и ИЭ (табл. 11) [28—33]. Совместное применение антигельминтных препаратов и Ронколейкина® повышает эффективность дегельминтизации лошадей в среднем на 20% по сравнению с монотерапией антигельминтиками. По мнению Н.С. Беспаловой (2009), химиотерапевтические средства действуют не только на паразитов, но и на макроорганизм, вызывая зачастую ухудшение его состояния за счет развития эндотоксикоза. Включение патогенетической терапии рИЛ-2 в процесс дегельминтизации способствует нормализации гемопоэза: по-

вышается количество эритроцитов, гемоглобина, снижается количество лейкоцитов, нейтрализуется токсическое действие как самих гельминтов, так и антигельминтиков [31].

#### Нематодозы свиней

Из кишечных нематодозов свиней, регистрируемых в различных животноводческих хозяйствах, наиболее распространенными являются аскаридоз, эзофагостомоз и трихоцефалез. Исследования распространенности гельминтозов и эффективности дегельминтизации свиней проведены в Воронежском государственном аграрном университете им. К.Д. Глинки и Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии.

Базой для проведения опытов служили свиноводческие хозяйства Воронежской области. Эффективность дегельминтизации оценивали на поросятах трехмесячного возраста крупной белой породы, спонтанно зараженных гельминтами. Антигельминтиками служили препараты из группы производных бензимидазола — альбендазол и фенбендазол. Животные получали антигельминтики однократно утром с кормом. Комбинированная терапия дополнительно включала двукратное подкожное (в область шеи или основания уха) введение Ронколейкина® в дозе 2000 МЕ/кг за 24 часа до и после применения антигельминтика.

Угнетение факторов клеточного иммунитета у свиней при микстинвазии нематодами приводит к развитию лимфопении. Выявлено снижение общего количества лимфоцитов до 22,7%, субпопуляций лимфоцитов и индекса регуляции иммунитета — до 0,46 у.е. Введение Ронколейкина® способствовало повышению иммунобиологической реактивности организма животных: общее количество лимфоцитов увеличилось до 41,0%, количество Т-лимфоцитов — в среднем на 745 кл./мкл, Т-хелперов — на 396 кл./мкл, В-лимфоцитов — на 304 кл./мкл, индекс регуляции иммунитета вырос до 2,3–2,4 у.е. [34, 35].

Проведение дегельминтизации производными бензимидазола в сочетании с Ронколейкином® позволило купировать проявления иммунодефицита, вызываемого гельминтами и антигельминтными препаратами. Оценка влияния комплексной терапии на состояние иммунореактивности организма свиней при микстинвазии нематодами проведена по показателям неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета. Установлено увеличение бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) в 2,2 раза, ФАЛ — в 2,9 раза, КАСК и ЛАСК — в 2,3 раза, также двукратно выросло количество Т- и В-лимфоцитов [36, 37].

Обследование свиней, больных гельминтозами (аскаридоз, трихоцефалез, зоофагостомоз), до лечения выявило значительную зараженность животных: 100% значения ЭИ и высокие показатели ИИ (табл. 12–14). Проведение дегельминтизации способствовало снижению показателей ЭИ и ИИ, которая была более успешной при использовании комплексной терапии «антигельминтик + Ронколейкин®» (табл. 12–14).

Достоверно выше была и терапевтическая эффективность комплексной терапии по величинам ЭЭ и ИЭ, которую также оценивали на 30-й день после начала лечения (табл. 15) [33, 34, 36, 37].

Сравнительная оценка терапевтической эффективности дегельминтизации сельскохозяйственных животных (КРС, лошади, свиньи) с применением антигельминтных препаратов и Ронколейкина® продемонстрировала высокую эффективность комплексной терапии в сравнении с этиопатогенетическим противопаразитарным лечением (табл. 6, 7, 10–15).

При включении в процесс дегельминтизации Ронколейкина® наблюдали кратное снижение ИИ паразитическими червями в сравнении с монотерапией различными антигельминтиками: в 2,1–2,4 раза — при фасциолезе коров [25, 27] и стронгилезе лошадей [28, 31]; в 3,7–4,5 раза — при эзофагостомозе свиней, в 4,0–5,2 раза — при трихоцефалезе свиней; в 4,6–8,2 раза — при аскаридозе свиней [37]. В ряде исследований уменьшение ИИ было еще более значительным: в 10,8 раза [33] и в 16,8 раза [36] при аскаридозе свиней, а также в 8,7 раза при аскаридозе [33] и в 19,1 раза при микстинвазии лошадей [30, 32].

Соответственно, происходило и уменьшение ЭИ: при фасциолезе коров — на 6,2–7,3% [25, 27]; при стронгилезе лошадей — на 13,7–18,5% [28, 31], при параскаридозе лошадей — на 16,2% [33], при микстинвазии лошадей — на 21,6% [30, 32]; при аскаридозе свиней — на 5,6–7,5% [37], 9,0% [36] и 24,6% [33], при трихоцефалезе свиней — на 9,0–12,0% [37], при эзофагостомозе свиней — на 14,3–16,4% [37].

Количественное сокращение зараженности животных непосредственно повлияло на терапевтическую эффективность дегельминтизации, что привело к достоверному увеличению значений ИЭ и ЭЭ (табл. 7, 11, 15).

Значения ИЭ увеличились: на 5,7–8,7% при фасциолезе коров [25, 27]; на 13,7–18,5% при стронгилезе лошадей [28, 31], на 13,9% при параскаридозе лошадей [33], на 25,3% при микстинвазии лошадей [30, 32]; у свиней — на 5,0–8,6% при аскаридозе, на 10,9–16,2% при трихоцефалезе, на 15,2–16,8% при эзофагостомозе [37].

Выросли значения ЭЭ: при фасциолезе коров — на 6,3–7,3% [25, 27]; при стронгилезе лошадей — на 19,7–

Таблица 15. Терапевтическая эффективность дегельминтизации свиней [Н.С. Беспалова и др., 2008; М.В. Островский, 2011; Н.С. Сашченко, 2008]

Table 15. Therapeutic efficacy of pig deworming [N.S. Bespalova et. Al., 2008; M.V. Ostrovsky, 2011; N.S. Satshenko, 2008]

Заболевание	Терапия препаратами	ЭЭ, %	ИЭ, %
<i>Исследование № 1, n = 50, антигельминтик фебтал [37]</i>			
Аскаридоз	Фенбендазол	94,2	91,3
	Фенбендазол + Ронколейкин	99,8	99,9
Трихоцефалез	Фенбендазол	85,5	80,4
	Фенбендазол + Ронколейкин	97,5	96,6
Эзофагостомоз	Фенбендазол	84,6	85,4
	Фенбендазол + Ронколейкин	98,7	96,2
<i>Исследование № 2, n = 50, антигельминтик альбен [37]</i>			
Аскаридоз	Альбендазол	92,3	93,6
	Альбендазол + Ронколейкин	99,8	98,6
Трихоцефалез	Альбендазол	87,4	85,5
	Альбендазол + Ронколейкин	96,4	96,4
Эзофагостомоз	Альбендазол	82,2	80,6
	Альбендазол + Ронколейкин	97,6	95,8
<i>Исследование № 3, n = 50, антигельминтик альвет-гранулят [33]</i>			
Аскаридоз	Альбендазол	75,4	73,0
	Альбендазол + Ронколейкин	100	100
<i>Исследование № 4, n = 30, антигельминтик альбен С [36]</i>			
Аскаридоз	Альбендазол	89,0	-
	Альбендазол + Ронколейкин	98,0	-

21,3% [28, 31], при параскаридозе лошадей — на 16,2% [33], при микстинвазии лошадей — на 21,6% [30, 32]; у свиней при аскаридозе — на 5,6–7,5%, при трихоцефалезе — на 9,0–12,0%, при эзофагостомозе — на 14,1–15,4% [37].

Улучшение результатов дегельминтизации, по мнению исследователей, сопровождалось более ранним освобождением животных от гельминтов, значительным снижением повторной интенсивности заражения и улучшением общего состояния животных [31].

### Обсуждение

Гельминтозы широко распространены как среди диких, так и среди сельскохозяйственных животных. Экологическая группа паразитических червей (гельминтов) имеет широкий спектр хозяев (как промежуточных, так и основных) и мест локализации в органах и тканях, но наибольшую численность гельминтов отмечают в пищеварительном канале животных. Их патологическое воздействие на организм хозяина многогранно и приводит к поражению практически всех органов и тканей. Негативное влияние гельминты оказывают и на иммунную систему животного, что в дальнейшем способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний.



Таблица 16. Иммунодепрессивное воздействие гельминтов на иммунную систему хозяина

Table 16. Immunosuppressive effect of helminths on the host's immune system

Факторы воздействия гельминтов	Ответная реакция иммунной системы организма хозяина
Молекулярная мимикрия: наличие поверхностных антигенов, сходных по составу с антигенами хозяина (эклепсивные антигены)	Отсутствие распознавания эклепсивных антигенов как «чужое»; при определенных условиях наблюдается развитие аутоиммунных процессов или полной ареактивности организма хозяина
Антигенная изменчивость	Снижение способности иммунной системы к продуктивному ответу
Модуляция иммунного ответа хозяина	Девиация иммунного ответа в сторону Th2-типа
Токсическое действие продуктов метаболизма гельминтов на иммунокомпетентные клетки хозяина	Подавление пролиферации лимфоцитов, изменение лейкоцитарной формулы периферической крови, нарушение нормального соотношения субпопуляций иммунных клеток, развитие окислительного стресса
Влияние на регуляцию апоптоза лимфоцитов	Нарушение равновесия между про- и противоапоптотическими белками, индукция апоптоза лимфоцитов
Подавление защитных реакций хозяина к другим инфицирующим агентам	Повышение восприимчивости к другим инфекционным заболеваниям
Чрезвычайно высокий уровень антигенов гельминтов	Сенсибилизация организма хозяина, развитие аллергических реакций

Таблица 17. Иммунодепрессивное воздействие антигельминтных препаратов на иммунную систему организма хозяина

Table 17. Immunosuppressive effect of anthelmintic drugs on the host's immune system

Антигельминтный препарат	Воздействие на иммунную систему организма хозяина
Производные бензимидазола. Иммуносупрессивное действие бензимидазолов коррелирует с дозой и сроками введения	
Альбендазол (альбен форте, альбен)	Антимитотический эффект. Тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения до агранулоцитоза. Разнонаправленное изменение (снижение или повышение) уровней IgG, IgE, IgA, IgM при лечении различных гельминтозов. При дозе альбена 10 мг/кг выявлены эмбриотоксический и тератогенный эффекты
Мебендазол	Лейкопения, эозинофилия, аллергические реакции. Подавление клеточной реакции ГЗТ при терапевтической дозе 75 мг/кг
Фенбендазол (февтал)	Лимфопения, уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и базофилов в первые недели после дегельминтизации. К 30-му дню наблюдения показатели приближаются к нижним пределам физиологической нормы
Макроциклические лактоны (препараты ивермектинового ряда)	
Ивермектин (эква-лан)	Угнетающее действие на клеточный иммунный ответ. Развитие гематотоксических эффектов с повышением лейкоцитарного индекса интоксикации. Выраженная эритропения, лейкопения, увеличение доли нейтрофилов в лейкограмме через 14 суток после однократного и повторного введения
Аверсектин С (эквисектаста «Универм»)	Стимулирует переваривающую активность нейтрофилов. Относится к малоопасным веществам (4-й класс опасности). Возможно появление аллергических реакций
Салициланилиды	
Оксиклозанид (фаскоцид)	Абсолютная лимфопения, снижение иммунорегуляторного индекса при наблюдении в течение 20 суток
Имидазолтиазолы	
Левамизола гидрохлорид (левамизол)	Увеличение числа Т-лимфоцитов. При продолжительном введении повышается риск отрицательного воздействия на другие гематологические показатели. Относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности)

В основе воздействия гельминтов на иммунную систему организма хозяина лежат различные механизмы (табл. 16) [3, 11, 38, 39, 41–52]. В ряде случаев обнаружены компоненты, перекрестно реагирующие с антигенами хозяина, в силу чего они не воспринимаются как чужие. Наличие такой молекулярной мимикрии (или антигенной маскировки) приводит к ареактивности иммунной системы и повышает патогенность паразитов. Так, у лентецов известен антиген, аналогичный человеческому антигену группы крови В, а у бычьего цепня — антигену группы крови А. У нематоды *Onchocerca volvulus*, вызывающей онхоцеркоз, или «речную слепоту», имеется антиген, взаимодействующий с белком сетчатки [3, 38, 45].

Одной из характерных особенностей гельминтов является многоступенчатость их циклов развития, где каждая стадия может обладать своим антигенным комплексом. Такая антигенная изменчивость поверхностных белков установлена для личинок аскарид в период линьки при миграции в организме. У некоторых видов цестод антигенная изменчивость обеспечивается отторжением поверхностного слоя кутикулы и переносом в наружный слой тегумента компонентов внутренней поверхности кутикулы. Наличие этого феномена существенно осложняет иммунную защиту и приводит, как правило, к формированию нестерильного иммунитета [3, 41, 44].

В процессе развития паразит может оказывать модулирующее влияние на иммунную реактивность организма хозяина, приводя, как правило, к Th-2 девиации иммунного ответа [47].

Выраженное иммуносупрессивное действие в отношении иммунной системы хозяина свойственно всем паразитам. Цитотоксические вещества, продуцируемые гельминтами, подавляют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, снижают эффективность фагоцитоза. Установлена способность взрослых и личиночных форм тканевых паразитов угнетать хемотаксис лейкоцитов, необходимый для реализации фагоцитарной защитной реакции хозяина. Ленточные черви, секретируя ингибитор эластазы, препятствует привлечению к ним нейтрофилов, а протеины нематод связывают интегрин CR3, ингибируя миграцию нейтрофилов. У некоторых нематод и трематод выработался механизм повреждения антител путем секреции проте-

аз, расщепляющих иммуноглобулины. При длительном гельминтозном процессе и его хронизации снижаются реакции гиперчувствительности и развивается иммунодепрессия [38, 40, 46, 49].

Метаболиты гельминтов могут активно влиять на регуляцию апоптоза за счет повышения уровня проапоптотических компонентов Caspase-3, CD95 и снижения уровня противоапоптотического белка Bcl-2 [38, 48, 49].

Гельминты способны подавлять развитие защитных реакций к другим инфицирующим агентам, что приводит к повышенной восприимчивости животных к инфекционным заболеваниям, а также оказывает негативное влияние на результативность вакцинации [50].

Доказано возможное развитие аутоиммунных реакций при различных паразитарных инвазиях, включая трихинеллез, цистицеркоз, филяриатоз, описторхоз и другие [11, 51, 52]. Аутоиммунные реакции, возникающая и постепенно усиливаясь при паразитарных инвазиях, оказывают существенное влияние на течение и прогноз гельминтозов.

Аллергические реакции часто сопутствуют гельминтозам. Например, при диктиокаулезе КРС, причиной которого является заражение нематодой *Dictyocaulus viviparus*, развивается гиперэргическая реакция высокой степени с проявлениями у животных дыхательного стресса [41].

Этиотропная терапия гельминтозов доказала свою эффективность, и в настоящее время имеется большое количество антигельминтных препаратов с широким противопаразитарным спектром активности. Тем не менее для многих используемых в настоящее время антигельминтиков характерны токсические свойства. Это негативно влияет на гомеостаз организма и его иммунную систему. В результате происходит усугубление иммунодефицитного состояния, обусловленного присутствием гельминтов (табл. 17) [21–23, 42, 53–57].

Описанные нарушения со стороны иммунной системы указывают на необходимость применения препаратов с иммуномодулирующими свойствами [13, 24, 44, 46, 56, 58]. К числу таких лекарственных средств относится Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 (РИЛ-2). Являясь аналогом эндогенного интерлейкина-2, он направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию

разнообразных патогенных микроорганизмов, возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции. Коррекция иммунологических нарушений, вызванных паразитом, восстановление иммунореактивности животного, нормализация показателей врожденного и адаптивного иммунитета и снижение уровня эндотоксикоза при включении в комплексные методы лечения рекомбинантного интерлейкина-2 позволяют снизить вероятность возникновения побочных реакций у животных и одновременно повысить эффективность дегельминтизации.

Применение комбинированной терапии различными антигельминтными препаратами в сочетании с Ронколейкином® позволило повысить эффективность лечения. Установлено достоверное снижение ИИ и ЭИ и одновременное повышение значений ИЭ и ЭЭ.

### Выводы / Conclusion

В процессе дегельминтизации организм животного испытывает интенсивное токсическое воздействие, обусловленное компонентами биологического и химического происхождения. К биологическим компонентам относятся продукты жизнедеятельности паразитов и результаты их распада, химическая составляющая определяется химической природой антигельминтного препарата. Такое суммарное токсическое воздействие весьма опасно для организма животного и, по данным многих исследований, сопровождается нарушением гомеостаза организма, формированием вторичного иммунодефицита и снижением продуктивности.

Широкое распространение иммунодефицита среди сельскохозяйственных животных указывает на необходимость разработки методов комплексной терапии. Разработка комплексных способов лечения, включающих комбинированное применение препаратов противопаразитарного и иммуномодулирующего действия, является одним из перспективных направлений в терапии гельминтозов животных. Проведенные исследования и полученные результаты свидетельствуют о том, что включение патогенетической терапии Ронколейкином® в состав комплексного метода дегельминтизации повышает лечебную эффективность противопаразитарных мероприятий, стимулирует факторы неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета, нормализует белковый обмен, гематологические показатели и гомеостаз организма, снижает уровень эндотоксикоза и предупреждает патогенное воздействие дегельминтизации на организм животных.

Все авторы несут ответственность за свою работу и представленные данные.

Все авторы внесли равный вклад в эту научную работу. Авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors have made an equal contribution to this scientific work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ерофеева В.В., Доронина Г.Н., Родионова О.М., Костина А.А. Социально-экологические аспекты распространения антропозоонозов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29133>
- Шубина Т.В. Экологические аспекты паразитизма. Самара: *РеаВиЗ*. 2009; 164.
- Малютина Т.А. Взаимоотношения в системе паразит-хозяин: биохимические и физиологические аспекты адаптации (ретроспективный обзор). *Российский паразитологический журнал*. 2008; (1): 24–40. eLIBRARY ID: 11769490

### REFERENCES

- Erofeeva V.V., Doronina G.N., Rodionova O.M., Kostina A.A. Socio-ecological aspects of the circulation of zoonotic helminthoses. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2019; 4. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29133> (In Russian)
- Shubina T.V. Ecological aspects of parasitism. Samara: *ReaViZ*. 2009; 164. (In Russian)
- Malyutina T.A. The relationships in the system of parasite-host: biochemical and physiological aspects adaptations (retrospective review). *Russian Journal of Parasitology*. 2008; (1): 24–40. (In Russian) eLIBRARY ID: 11769490

4. Ройтман В.А., Беэр С.А. Паразитизм как форма симбиотических отношений. Москва: Товарищество научных изданий КМК. 2008; 310.
5. Енгашев С.В., Даугалиева Э.Х., Новак М.Д., Анисимова М.А. Методические положения по лечению и профилактике смешанных инвазий свиней в товарных, фермерских, индивидуальных хозяйствах. *Российский паразитологический журнал*. 2014; (2): 121–125. eLIBRARY ID: 21809556
6. Коколова Л.М., Гаврильева Л.Ю., Яковлева С.С. Разработка и внедрение научно обоснованной технологии комплексной терапии паразитозов лошадей табунного содержания в условиях Якутии. *Ветеринария Кубани*. 2020; (3): 12–14. <https://doi.org/10.33861/2071-8020-2020-3-12-14>
7. Успенский А.В., Никитин В.Ф., Лемехов П.А. Технологии скотоводства и концепция борьбы с «пастбищными» гельминтозами. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2010; 11: 3–6. eLIBRARY ID: 24552073
8. О состоянии эпизоотической обстановке в Российской Федерации и предпринимаемых противозооэпизоотических мероприятиях по недопущению массовых заболеваний сельскохозяйственных животных. *Аналитический вестник*; 17. Москва. 2017; 274. Режим доступа: <http://council.gov.ru/media/files/1MoP1WkBZYbc2ZtcF3vZYFjfJ0qHAVIY.pdf>
9. Бережно В.К. Иммунологическая реактивность, иммунодиагностика и иммунопрофилактика при гельминтозах животных. Автореферат дисс. докт. биол. наук. Москва. 1994; 48.
10. Беспалова Н.С., Островский М.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у лошадей при гельминтозах. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2009; 10: 64–65. eLIBRARY ID: 24893254
11. Гришина Е.А. Иммунобиологические основы патогенеза кишечных нематодозов. Дисс. докт. биол. наук. Москва. 2019; 444.
12. Беспалова Н.С., Востроилова Г.А., Чухлебова О.М. Фармакологическая коррекция организма коров при гельминтозах. Монография. Saarbrücken, Deutschland: LAPLAMBERT Academic Publishing. 2012; 104. eLIBRARY ID: 24369050
13. Санин А.В., Сосновская О.Ю., Санина В.Ю., Кожевникова Т.Н., Васильев И.К., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. Особенности применения иммуномодуляторов при паразитарных инвазиях. *Ветеринария Кубани*. 2010; (2): 15–18. Режим доступа: [http://vetkuban.com/num2\\_20105.html](http://vetkuban.com/num2_20105.html)
14. Щемелева Н.Ю., Якубовский М.В., Красочко И.А., Василькова В.П. Комплексные препараты: лечебный и экономический эффект применения при гельминтозах крупного рогатого скота. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. 2021; 57(2): 71–77. eLIBRARY ID: 46447930
15. Yeshi K., Ruscher R., Loukas A., Wangchuk P. Immunomodulatory and biological properties of helminth-derived small molecules: Potential applications in diagnostics and therapeutics. *Frontiers in Parasitology*. 2022; 1: 984152. <https://doi.org/10.3389/fpara.2022.984152>
16. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: Издательство СПбГУ. 2002; 34. Режим доступа: <https://biotech.spb.ru/www/main.php?menu=books&list=find&id=210>
17. Егорова В.Н., Моисеев А.Н., Барышников П.И. Роль эндогенного интерлейкина-2 в регуляции иммунитета животных. *Ветеринария*. 2012; (12): 16–18. eLIBRARY ID: 18235854
18. Моисеев А.Н., Сахарова Е.Д., Егорова В.Н., Островский М.В., Романова О.В., Гречухин А.Н., Некрасов А.А., Варюхин А.В., Барышников П.И. Ронколейкин®: применение у сельскохозяйственных животных. Санкт-Петербург: *Альтер Эго*. 2012; 36. Режим доступа: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1252.pdf>
19. Гришина Е.А. Изменение молекулярных показателей апоптоза лимфоцитов крови мышей при сифациозе и его лечения. *Ветеринария*. 2018; (8): 14–20. eLIBRARY ID: 36006025
20. Гришина Е.А. Исследование молекулярных показателей апоптоза лимфоцитов крови мышей при развитии и лечении трихоцефалеза. *Ветеринарная патология*. 2018; (3): 11–17. eLIBRARY ID: 36351481
21. Мамикова О.И. Коррекция негативного побочного действия мепендазола на клеточный иммунитет. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2016; 17: 235–237. eLIBRARY ID: 28164134
22. Мамикова О.И. Сравнительная оценка побочных иммунобиологических эффектов антигельминтных препаратов албендазола и мепендазола – производных бензимидазола. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2013; 14: 217–219. eLIBRARY ID: 30461656
23. Мамикова О.И. Дозозависимый побочный эффект альбендазола на реакции клеточного иммунитета. Селективный механизм иммунобиологического действия комбинации рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) и альбендазола. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2015; 16: 239–242. eLIBRARY ID: 28885823
4. Roitman V.A., Be'er S.A. Parasitism as a form of symbiotic relations. Moscow: KMK Scientific Press LTD. 2008; 310. (In Russian)
5. Yengashev S.V., Daugalieva E.H., Novak M.D., Anisimova M.A. Methodical guidelines for treatment and prevention of mixed infections in pigs in commercial, individual and husbandry farms. *Russian Journal of Parasitology*. 2014; (2): 121–125. (In Russian) eLIBRARY ID: 21809556
6. Kokolova L.M., Gavriileva L.Yu., Yakovleva S.S. Development and implementation of scientifically based technology of treatment of parasitoses of horses herd keeping in conditions of Yakutia. *Veterinaria Kubani*. 2020; (3): 12–14. (In Russian) <https://doi.org/10.33861/2071-8020-2020-3-12-14>
7. Uspensky A.V., Nikitin V.F., Lemechov P.A. Technology of cattle husbandry and conceptions of control of “pasture” helminthoses. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2010; 11: 3–6. (In Russian) eLIBRARY ID: 24552073
8. About the state of the epizootic situation in the Russia and the anti-epizootic measures taken to prevent mass diseases of agricultural animals. *Analytical Bulletin*; 17. Moscow. 2017; 274. Available from: <http://council.gov.ru/media/files/1MoP1WkBZYbc2ZtcF3vZYFjfJ0qHAVIY.pdf> (In Russian)
9. Berezhno V.K. Immunological reactivity, immunodiagnostics and immunoprophylaxis in helminthiasis of animals. Abstract of the Doctoral (Biology) Thesis. Moscow. 1994; 48. (In Russian)
10. Bespalova N.S., Ostrovsky M.V. Secondary immunodeficient conditions in horses at helminthoses. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2009; 10: 64–65. (In Russian) eLIBRARY ID: 24893254
11. Grishina E.A. Immunobiological bases of the pathogenesis of intestinal nematodes. Doctoral (Biology) Thesis. Moscow. 2019; 444. (In Russian)
12. Bespalova N.S., Vostroilova G.A., Chuhlebova O.M. Pharmacological correction of the body of cows with helminthiasis. Monograph. Saarbrücken, Deutschland: LAPLAMBERT Academic Publishing. 2012; 104. (In Russian) eLIBRARY ID: 24369050
13. Sanin A.V., Sosnovskaya O.Yu., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., Vasiliev I.K., Narovlyanskiy A.N., Pronin A.V. Features of the use of immunomodulators in parasitic invasions. *Veterinaria Kubani*. 2010; (2): 15–18. Available from: [http://vetkuban.com/num2\\_20105.html](http://vetkuban.com/num2_20105.html) (In Russian)
14. Shchemeliyova N.Yu., Yakubovskiy M.V., Krasochko I.A., Vasilikova V.P. Complex drugs: therapeutic and economic efficiency of using against helminthiasis in cattle. *Transactions of the educational establishment “Vitebsk the Order of “the Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine”*. 2021; 57(2): 71–77. (In Russian) eLIBRARY ID: 46447930
15. Yeshi K., Ruscher R., Loukas A., Wangchuk P. Immunomodulatory and biological properties of helminth-derived small molecules: Potential applications in diagnostics and therapeutics. *Frontiers in Parasitology*. 2022; 1: 984152. <https://doi.org/10.3389/fpara.2022.984152>
16. Nikolaeva Z.K., Egorova V.N., Kozlov V.K. Roncoleukin® - human recombinant interleukin-2: pharmacology and biological activity. A manual for doctors. St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg State University. 2002; 34. Available from: <https://biotech.spb.ru/www/main.php?menu=books&list=find&id=210> (In Russian)
17. Egorova V.N., Moiseev A.N., Baryshnikov P.I. The role of interleukin-2 in the regulation of immune animals. *Veterinaria*. 2012; (12): 16–18. (In Russian) eLIBRARY ID: 18235854
18. Moiseev A.N., Sakharova E.D., Egorova V.N., Ostrovskiy M.V., Romanova O.V., Grechukhin A.N., Nekrasov A.A., Varyukhin A.V., Baryshnikov P.I. Roncoleukin®: application in agricultural animals. St. Petersburg: *Alter Ego*. 2012; 36. Available from: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1252.pdf> (In Russian)
19. Grishina E.A. Study of lymphocytes apoptosis molecular markers in mice blood during syfacionis and its treatment. *Veterinaria*. 2018; (8): 14–20. (In Russian) eLIBRARY ID: 36006025
20. Grishina E.A. Study of the molecular parameters of apoptosis of blood lymphocytes in mice in the development and treatment of trichocephalosis. *Veterinary Pathology*. 2018; (3): 11–17. (In Russian) eLIBRARY ID: 36351481
21. Mamikova O.I. Correction of adverse action of mebendazole on cell immunity. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2016; 17: 235–237. (In Russian) eLIBRARY ID: 28164134
22. Mamikova O.I. Comparative evaluation of adverse effects of anthelmintics albendazole and mebendazole attributed to benzimidazole carbames. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2013; 14: 217–219. (In Russian) eLIBRARY ID: 30461656
23. Mamikova O.I. Dose-dependent adverse effect of albendazole on cell immunity reactions. selective mode of immunobiological action of combination of recombinant interleukin 2 (ronkoleukin) and albendazole. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2015; 16: 239–242. (In Russian) eLIBRARY ID: 28885823

24. Мамыкова О.И. Методические положения по применению иммуномодулирующих средств в комбинированной терапии гельминтозов. *Российский паразитологический журнал*. 2015; (2): 120–123. eLIBRARY ID: 23855310
25. Чухлебова О.М. Фармакологическая коррекция обменных процессов у крупного рогатого скота при гельминтозах и антигельминтной терапии. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Воронеж. 2012; 19.
26. Беспалова Н.С., Востроилова Г.А., Чухлебова О.М. Использование препаратов цитокиновой группы при фасциолезе крупного рогатого скота. Актуальные вопросы ветеринарной медицины и технологии животноводства. Воронеж. 2013; 2: 6–8. eLIBRARY ID: 24379107
27. Лопатина О.М., Беспалова Н.С., Востроилова Г.А. Способ лечения фасциолеза у коров. Патент № RU2385713C2. 2010; 12. (In Russian)
28. Бутова С.А. Иммунобиологическая реактивность и биохимический гомеостаз лошадей при гельминтозах и после дегельминтизации. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Москва. 2009; 19.
29. Бутова С.А., Беспалова Н.С. Гематологический профиль лошадей при кишечных стронгилятозах после применения Ронколейкина. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2009; 10: 86–88. eLIBRARY ID: 25704139
30. Беспалова Н.С., Бутова С.А., Островский М.В., Смирнов М.Н. Способ лечения гельминтозов у млекопитающих. Патент № RU2406513C1. 2010; 6.
31. Беспалова Н.С., Бутова С.А., Островский М.В. Методические рекомендации по профилактике и иммунотерапии кишечных гельминтозов свиней в условиях Центрального Черноземья России. Воронеж: *ВГАУ им. К.Д. Глинки*. 2009; 28. Режим доступа: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1139.zip>
32. Беспалова Н.С., Островский М.В. Иммунотерапия ронколейкином при кишечных гельминтозах лошадей. Актуальные проблемы биологии и ветеринарной медицины мелких домашних животных. Троицк. 2009; 214–216. eLIBRARY ID: 25019234
33. Островский М.В. Иммунопатогенез и цитокинотерапия при гельминтозах животных. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Нижний Новгород. 2011; 20.
34. Беспалова Н.С., Сашенко Н.С., Островский М.В. Методические рекомендации по профилактике и иммунотерапии кишечных гельминтозов свиней в условиях Центрального Черноземья России. Воронеж: *ВГАУ им. К.Д. Глинки*. 2008; 21. Режим доступа: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1140.zip>
35. Беспалова Н.С., Островский М.В. Иммунобиологическая реактивность животных при гельминтозах и ее коррекция Ронколейкином. *Животноводство России*. 2009; (Свиноводство); 38.
36. Беспалова Н.С., Сашенко Н.С., Островский М.В., Сашенко Р.В. Способ дегельминтизации свиней. Патент № RU2328278C1. 2009; 1.
37. Сашенко Н.С. Эпизоотология основных гельминтозов свиней и методы их терапии в хозяйствах Воронежской области. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Иваново. 2008; 18.
38. Гришина Е.А., Довгалева А.С. Некоторые механизмы вторичной иммуносупрессии в процессе хронизации геогельминтозов. *Российский паразитологический журнал*. 2016; (2): 202–209. eLIBRARY ID: 27339253
39. Лейкина Е.С. Основные достижения в изучении иммунологии гельминтозов. *Паразитология*. 1976; 10(2); 115–125.
40. Солдаткин П.К., Матешин Р.С., Гаврилов А.В., Долгих Т.А. Гельминтозы. Благовещенск. 2015; 102. Режим доступа: <https://www.amursma.ru/upload/iblock/0b5/Gelmintozy.pdf>
41. Шевкопляс В.Н., Лопатин В.Г. Влияние гельминтозов на течение иммунологических процессов у животных. *Российский паразитологический журнал*. 2008; (4): 94–101. eLIBRARY ID: 11769566
42. Шемякова С.А. Влияние некоторых отечественных антигельминтиков на иммунобиологическую реактивность крупного рогатого скота. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2017; 18: 543–545. eLIBRARY ID: 30283792
43. Якубовский М.В., Чистенко Г.Н., Горбачева В.Н., Веденьков А.Л. Современные проблемы иммунологии гельминтозов. *Медицинские новости*. 1997; (4). Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=1429>
44. Ятусевич И.А. Фармакологическая коррекция иммунопатологии при паразитарных болезнях животных. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. 2012; 48(2-1): 40–44. eLIBRARY ID: 21593706
45. Некоторые вопросы общей паразитологии. Чебышев Н.В. (ред.) *Медицинская паразитология*. Москва: *Медицина*. 2012; 3–26.
46. Várady M., Konigová A., Čerňanská D., Čorba J. Effect of combined therapy of an anthelmintic and an immunomodulator on the elimination of gastrointestinal nematodes in sheep. *Helminthologia*. 2005; 42(3): 133–136.
24. Mamykova O.I. Methodological guidelines for application of immunomodulatory agents in combination therapy of helminthosis. *Russian Journal of Parasitology*. 2015; (2): 120–123. (In Russian) eLIBRARY ID: 23855310
25. Chuhlebova O.M. Pharmacological correction of metabolic processes in cattle with helminthiasis and anthelmintic therapy. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Voronezh. 2012; 19. (In Russian)
26. Bepalova N.S., Vostroilova G.A., Chuhlebova O.M. The use of cytokine group drugs in bovine fascioliasis. Topical issues of veterinary medicine and animal husbandry technology. Voronezh. 2013; 2: 6–8. (In Russian) eLIBRARY ID: 24379107
27. Lopatina O.M., Bepalova N.S., Vostroilova G.A. A method of treating fascioliasis in cows. Patent No. RU2385713C2. 2010; 12. (In Russian)
28. Butova S.A. Immunobiological reactivity and biochemical homeostasis of horses with helminthiasis and after deworming. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Moscow. 2009; 19. (In Russian)
29. Butova S.A., Bepalova N.S. Hematological profile in horses infected by intestinal Strongylata and post application of roncoleukin. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2009; 10: 86–88. (In Russian) eLIBRARY ID: 25704139
30. Bepalova N.S., Butova S.A., Ostrovsky M.V., Smirnov M.N. A method of treating helminthiasis in mammals. Patent No. RU2406513C1. 2010; 6. (In Russian)
31. Bepalova N.S., Butova S.A., Ostrovsky M.V. Methodological recommendations for the use of Roncoleukin in the complex therapy of horses with helminthiasis. Voronezh: *Voronezh State Agricultural University*. 2009; 28. Available from: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1139.zip> (In Russian)
32. Bepalova N.S., Ostrovsky M.V. Roncoleukin immunotherapy for intestinal helminthiasis of horses. Actual problems of biology and veterinary medicine of small pets. Troitsk. 2009: 214–216. (In Russian) eLIBRARY ID: 25019234
33. Ostrovskiy M.V. Immunopathogenesis and cytokinotherapy in helminthiasis of animals. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Nizhny Novgorod. 2011; 20. (In Russian)
34. Bepalova N.S., Satshenko N.S., Ostrovsky M.V. Methodological recommendations for the prevention and immunotherapy of intestinal helminthiasis of pigs in the conditions of the Central Chernozem region of Russia. Voronezh: *Voronezh State Agricultural University*. 2008; 21. Available from: <https://biotech.spb.ru/v/download.php?menu=books&list=download&id=1140.zip> (In Russian)
35. Bepalova N.S., Ostrovskiy M.V. Immunobiological reactivity of animals with helminthiasis and its correction with Roncoleukin. *Animal Husbandry of Russia*. 2009; (Pig production); 38. (In Russian)
36. Bepalova N.S., Satshenko N.S., Ostrovsky M.V., Satshenko R.V. Method of deworming pigs. Patent No. RU2328278C1. 2009; 1. (In Russian)
37. Satshenko N.S. Epizootology of the main helminthiasis of pigs and methods of their therapy in farms of the Voronezh region. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Ivanovo. 2008; 18. (In Russian)
38. Grishina E.A., Dovgalev A.S. Certain mechanisms of secondary immunosuppression under chronisation of geohelminthiasis. *Russian Journal of Parasitology*. 2016; (2): 202–209. (In Russian) eLIBRARY ID: 27339253
39. Leikina E.S. Main achievements in the study of immunology of helminthiasis. *Parazitologiya*. 1976; 10(2); 115–125. (In Russian)
40. Soldatkin P.R., Mateishen R.S., Gavrilov A.V., Dolgikh T.A. Helminthiasis. Blagoveshchensk. 2015; 102. Available from: <https://www.amursma.ru/upload/iblock/0b5/Gelmintozy.pdf> (In Russian)
41. Shevkoplyas V.N., Lopatin V.G. THE Influence of helminthosis on current immunologic processes at animals. *Russian Journal of Parasitology*. 2008; (4): 94–101. (In Russian) eLIBRARY ID: 11769566
42. Shemyakova S.A. Effects of some domestic anthelmintics on immunobiological reactivity of cattle. *Theory and practice of parasitic disease control*. 2017; 18: 543–545. (In Russian) eLIBRARY ID: 30283792
43. Yakubovskiy M.V., Chistenko G.N., Gorbacheva V.N., Veden'kov A.L. Modern problems of helminthiasis immunology. *Medical news*. 1997; (4). Available from: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=1429> (In Russian)
44. Yatusевич I.A. Pharmacological correction immunopathology in parasitic animal diseases. *Transactions of the educational establishment "Vitebsk the Order of "the Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine"*. 2012; 48(2-1): 40–44. (In Russian) eLIBRARY ID: 21593706
45. Some questions of general parasitology. Chebyshev N.V. (ed.) *Medical Parasitology*. Moscow: *Meditsina*. 2012; 3–26. (In Russian)
46. Várady M., Konigová A., Čerňanská D., Čorba J. Effect of combined therapy of an anthelmintic and an immunomodulator on the elimination of gastrointestinal nematodes in sheep. *Helminthologia*. 2005; 42(3): 133–136.

47. Sulaiman A.A., Zolnierczyk K., Japa O., Owen J.P., Maddison B.C., Emes R.D., Hodgkinson J.E., Gough K.C., Flynn R.J. A Trematode Parasite Derived Growth Factor Binds and Exerts Influences on Host Immune Functions via Host Cytokine Receptor Complexes. *PLoS Pathogens*. 2016; 12(11): e1005991. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005991>
48. Бекиш В.Я., Коневалова Н.Ю., Бекиш О.-Я.Л. Метаболиты гельминтов как индукторы апоптоза клеток хозяина. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2005; 4(2): 80–85. eLIBRARY ID: 15169234
49. Гришина Е.А. Исследование показателей апоптоза лимфоцитов крови животных при гельминтозах. *Российский паразитологический журнал*. 2017; 40(2): 162–167. eLIBRARY ID: 30108466
50. Герасимчик В.А., Еремеев Е.С. Влияние гельминтозной инвазии на уровень поствакцинальных антител против чумы плотоядных и парвовирусного энтерита у собак. *Аграрная наука*. 2021; (9): 18–24. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-352-9-18-24>
51. Гламаздин И.Г. Цистицеркозы жвачных и свиней, тенидозы плотоядных. Дисс. докт. вет. наук. Москва. 2005; 350.
52. Гришина Е.А. Антигены и метаболиты гельминтов как регулирующие факторы противопаразитарного иммунитета. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (2): 58–63. eLIBRARY ID: 26093990
53. Кузьмин А.А. Антигельминтики в ветеринарной медицине. Москва: АКВАРИУМ ЛТД. 2000; 144.
54. Вовк А.А. Фармакокоррекция иммунотоксических эффектов Аверсекта-2 при обработке животных в экспериментальных и производственных условиях. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Троицк. 2012; 30.
55. Семерьяк Е.В. Патоморфологические признаки токсичности и отдаленные эффекты действия ивермектина на организм животных. Автореферат дисс. канд. вет. наук. Омск. 2009; 19.
56. Sajid M.S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M.U. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: A review. *Parasitology*. 2006; 132(3): 301–313. <https://doi.org/10.1017/S0031182005009108>
57. Malik M.A., Sajid M.S., Abbas R.Z., Aleem M.T., Anjum F.R., Khan A., Farhab M., Maqbool M., Zeeshan M., Hussain K., Rehman N., Ali Nisar R.H., Rizwan H.M., Bin Tahir U. Anthelmintic Drug Resistance in Livestock: Current Understanding and Future Trends. Morales-Montor J., Hugo Del Río-Araiza V., Hernández-Bello R. (eds.) *Parasitic Helminths and Zoonoses - From Basic to Applied Research. IntechOpen*. 2022; 2. <https://doi.org/10.5772/intechopen.104186>
58. Сибен А.Н., Силиванова Е.А., Левченко М.А. Сравнительная оценка иммуномодуляторов при гельминтозах северных оленей. *Ветеринария и кормление*. 2018; (6): 33–35. <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-6-13>
47. Sulaiman A.A., Zolnierczyk K., Japa O., Owen J.P., Maddison B.C., Emes R.D., Hodgkinson J.E., Gough K.C., Flynn R.J. A Trematode Parasite Derived Growth Factor Binds and Exerts Influences on Host Immune Functions via Host Cytokine Receptor Complexes. *PLoS Pathogens*. 2016; 12(11): e1005991. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005991>
48. Bekish V.Ya., Konevalova N.Yu, Bekish O.-Ya.L. Helminth metabolites as inducers of apoptosis of host cells. *Bulletin of the VSMU*. 2005; 4(2): 80–85. (In Russian) eLIBRARY ID: 15169234
49. Grishina E.A. Study of markers of blood lymphocytes apoptosis in animals at helminthiases. *Russian Journal of Parasitology*. 2017; 40(2): 162–167. (In Russian) eLIBRARY ID: 30108466
50. Gerasimchik V.A., Eremeev E.S. The effect of helminthic invasion on the level of post-vaccination antibodies against canine distemper and parvovirus enteritis in dogs. *Agricultural science*. 2021; (9): 18–24. (In Russian) <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-352-9-18-24>
51. Glamazdin I.G. Cysticercoses of ruminants and pigs, teniidoses of carnivores. Doctoral (Veterinary) Thesis. Moscow. 2005; 350. (In Russian)
52. Grishina E.A. Helminth antigens and metabolites as regulatory factors of antiparasitic immunity. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2016; (2): 58–63. (In Russian) eLIBRARY ID: 26093990
53. Kuz'min A.A. Anthelmintics in veterinary medicine. Moscow: AKVARIUM LTD. 2000; 144. (In Russian)
54. Vovk A.A. Pharmacocorrection of the immunotoxic effects of Aversect-2 in the treatment of animals in experimental and industrial conditions. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Troitsk. 2012; 30. (In Russian)
55. Semeryak E.V. Pathomorphological signs of toxicity and long-term effects of ivermectin on the animal body. Abstract of the PhD (Veterinary) Thesis. Omsk. 2009; 19. (In Russian)
56. Sajid M.S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M.U. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: A review. *Parasitology*. 2006; 132(3): 301–313. <https://doi.org/10.1017/S0031182005009108>
57. Malik M.A., Sajid M.S., Abbas R.Z., Aleem M.T., Anjum F.R., Khan A., Farhab M., Maqbool M., Zeeshan M., Hussain K., Rehman N., Ali Nisar R.H., Rizwan H.M., Bin Tahir U. Anthelmintic Drug Resistance in Livestock: Current Understanding and Future Trends. Morales-Montor J., Hugo Del Río-Araiza V., Hernández-Bello R. (eds.) *Parasitic Helminths and Zoonoses - From Basic to Applied Research. IntechOpen*. 2022; 2. <https://doi.org/10.5772/intechopen.104186>
58. Siben A.N., Silivanova E.A., Levchenko M.A. Comparative evaluation of immunomodulators for helminthiases of reindeer. *Veterinaria i kormlenie*. 2018; (6): 33–35. (In Russian) <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-6-13>

**ОБ АВТОРАХ:**

**Валентина Николаевна Егорова,**  
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,  
ООО «НПК «БИОТЕХ»,  
ул. Большая Пушкарская, 20, Санкт-Петербург, 197198, Россия  
egorova\_v@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7136-3632>

**Ольга Владимировна Романова,**  
кандидат ветеринарных наук,  
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, ул. Черниговская, 5, Санкт-Петербург, 196084, Россия  
vetsova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0750-8654>

**Лариса Михайловна Белова,**  
доктор биологических наук, профессор,  
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, ул. Черниговская, 5, Санкт-Петербург, 196084, Россия  
larissabelova2010@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4473-1940>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Valentina Nikolaevna Egogrova,**  
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher  
LLC Research and Production Company Biotech, 20 Bolshaya  
Pushkarskaya str., Saint Petersburg, 197198, Russia  
egorova\_v@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7136-3632>

**Olga Vladimirovna Romanova,**  
Candidate of Veterinary Sciences,  
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 5  
Chernihovskaya str., Saint Petersburg, 196084,  
Russia  
vetsova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0750-8654>

**Larisa Mihailovna Belova,**  
Doctor of Biological Sciences, Professor, St. Petersburg State  
University of Veterinary Medicine, 5 Chernihovskaya str., Saint  
Petersburg, 196084, Russia  
larissabelova2010@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4473-1940>