

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
Д.Н. ПРЯНИШНИКОВА»**

На правах рукописи

Иванов Владислав Александрович

**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАЗИТОВ НА ТКАНИ И КЛЕТКИ ХОЗЯЕВ
ПРИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ИНВАЗИИ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ВВЕДЕНИИ ЭКСТРАКТОВ**

1.5.17. Паразитология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Сивкова Татьяна Николаевна

Пермь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. Обзор литературы.....	11
1.1. Распространение эндопаразитов собак	11
1.1.1. Эпизоотология дирофиляриоза.....	14
1.2. Влияние гельминтов и их метаболитов на клетки животных и человека ..	18
1.2.1. Влияние белков - продуктов жизнедеятельности гельминтов на процесс деления клетки хозяина	18
1.2.2. Влияние гельминтов, их метаболитов и экстрактов на развитие онкологического процесса	23
1.2.2.1. Онкогенное действие при трематодозах.....	23
1.2.2.2. Онкогенное действие при цестодозах.....	24
1.2.2.3. Онкогенное действие при нематодозах	25
1.2.2.4. Онкогенное действие при протозоозах.....	27
1.3. Природно-климатическая характеристика Пермского края.....	32
2. Собственные исследования.....	35
2.1. Материалы и методы исследований.....	35
2.2. Результаты исследований.....	43
2.2.1. Экстенсивность инвазии домашних собак города Перми	43
гельминтами и простейшими	43
2.2.2. Эпизоотология дирофиляриоза в городе Перми.....	47
2.2.3. Анализ корреляции онкологического процесса и распространения отдельных инвазий	49
2.2.4. Распространение онкологических заболеваний и неопухолевых процессов среди собак, инвазированных и свободных от инвазии <i>D. repens</i>	57
2.2.5. Воздействие соматического экстракта <i>D. repens</i> на клетки и ткани лабораторных мышей <i>in vivo</i>	68
2.2.6. Влияние соматического экстракта дирофилярий на фибробласты кожи эмбрионов крыс <i>in vitro</i>	83
2.2.7. Цитопатическое действие экстракта <i>B. transfuga</i> на культуру фибробластов крыс.....	85

2.2.8. Цитопатическое действие экстракта <i>A. simplex</i> на культуру фибробластов крыс.....	87
Обсуждение результатов	89
Заключение	97
Практические предложения	99
Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы	100
Список сокращений и условных обозначений	102
Список литературы	103
Приложение	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема заражения домашних собак гельминтами и простейшими в городской среде всегда была актуальной как вследствие тесного контакта таких животных с людьми, так и высокой скученностью поголовья на ограниченной территории населенного пункта, в связи с чем в современном мире ей уделяется большое внимание [56; 60; 67; 95; 119; 145]. Помимо вероятности заражения человека паразитарными зооантропонозами, опасность представляют разнообразные негативные последствия, развивающиеся в организме хозяина, которые традиционно условно делят на механические, токсические, аллергические, трофические и инокуляторные, при этом клиническая картина зачастую остается недостаточно выраженной или может быть неспецифичной [29; 88; 91; 96; 254].

Одновременно во всем мире в последние годы ветеринарные специалисты отмечают рост выявления онкологических заболеваний, что связано, во многом, с совершенствованием методов их диагностики (томография, иммуногистохимия и т.д.) и одновременным ухудшением качества окружающей среды, например, накоплением канцерогенов [52; 114; 153]. Однако этиология развития опухолей до сих пор остается до конца не установленной. Одной из теорий их возникновения является воздействие на клетки какого-либо инфекционного агента, в том числе не только вирусов, но и бактерий, простейших и гельминтов [27; 28; 31]. Онкогенное действие в настоящее время доказано для ряда трематод [42; 186; 187; 201; 204; 258; 285], цестод [253; 283; 286; 287; 288; 293], нематод [237; 257; 263] и простейших [17; 196; 279]. Многие из этих исследований проведены в условиях эксперимента, тогда как в реальной жизни действие паразитов на организм дополняется широким списком факторов, что затрудняет как диагностику, так и эффективную терапию. Учитывая вышеизложенное, необходимо изучение взаимосвязи онкологии и инвазии на значительной популяции животных, которую может представить собой городская среда.

В первую очередь, потенциально онкогенными считаются тканевые паразиты, в том числе и гельминты, среди которых наиболее часто у собак регистрируется дирофиляриоз [15; 117; 123; 124; 148].

При выявлении взаимосвязи конкретных паразитов собак с развитием опухолевого процесса можно предотвратить формирование последнего путем своевременной терапии и профилактики инвазий.

Степень разработанности темы. Инвазии животных и человека имеют широкое распространение, а загрязнение почвы яйцами и цистами паразитов является серьезной проблемой многих городов России [54; 56; 60]. В последнее десятилетие на территории нашей страны исследования проводились на отдельных территориях: в Республике Татарстан – Мустафин А.М. [106]; в Нижнем Новгороде – Фадеева А.Н. [146]; в Чувашской Республике – Косяев Н.И. [89]; в Барнауле – Понамарев Н.М. [122]; в Москве – Курносова О.П. [98]; в Новосибирской области – Коняев С.В. и Прилепский Ю.О. [86]; в Череповце и Вологде – Новикова Т.В. [113]; в Уфе – Парамонов В.В. [117]; в Ростове-на-Дону – Артамонова А.А. [10]; в Московской области – Ястреб В.Б. [154]; в Краснодарском крае – Медведев А.Ю. [105]; в Волгоградской области – Шинкаренко А.Н. [152]; в Астраханской области – Аракелян Р.С. [9]. Помимо России исследования проводились и в зарубежных странах: в Украине – Дахно Ю.И [55]; в Польше – Bajer A. [165]; в Латвии – Stepanyan L. и соавторы [275]; в Венгрии – Szell Z. [278]; в Румынии – Olteanu G. [251]; в Индии – Megat Abd Rani P.A. с соавторами [232; 233]; в Северной Америке – Bowman D. [172], Cifferi F. [178]; Латинской Америке – Dantas – Torres F., Defke O. [183].

В настоящее время три вида трематод – *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* признаны Международным агентством по исследованию рака IARC канцерогенами группы 1, способствующими развитию опухолей. В данный момент большинство исследователей занимаются изучением воздействия метоболитов и экстрактов гельминтов и простейших на клетки организма. В Белорусии это – Бекиш В.Я. [19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26], Калинин

Л.В. [75], Кириченко Л.Г. [79], Побяржин В.В. [121], Стибель В.В. [143], Степанов А.В. и соавторы [139; 140]. В то же время в России воздействие метаболитов и экстрактов паразитов на клетку и ее ядро недостаточно изучены, однако имеется ряд работ Новик Т.С. [112], Бережко В.К. [34], Согриной А.В. [138], Лазаревой О.И. и др [100; 101].

Цель и задачи исследований. Цель – установление влияния инвазии некоторыми паразитами на развитие патологического процесса в организме собак и лабораторных моделях (белых мышей и клеточных культур).

Для достижения данной цели были определены следующие **задачи**:

1. Изучить эпизоотологические данные по эндопаразитам у домашних собак на территории г. Перми.

2. Изучить степень распространения онкологических заболеваний у собак на указанной территории в зависимости от их паразитологического статуса.

3. Выявить статистическую взаимосвязь развития опухолей и инвазий отдельными гельминтами.

4. Установить гематологические, кариопатические и патологоанатомические изменения органов и тканей лабораторных животных в результате однократного введения белкового экстракта из половозрелых диروفиларий.

5. Выявить влияние белковых экстрактов из некоторых гельминтов на состояние клеточной культуры фибробластов эмбрионов крыс в эксперименте.

Научная новизна.

- Установлены показатели ЭИ гельминтами и простейшими собак на территории г. Перми с 2020 по 2025 гг.
- Выявлены наиболее распространенные новообразования кожи и подкожной клетчатки у собак за указанный период.
- Установлены клинико-морфологические изменения у спонтанно инвазированных *Dirofilaria repens* собак.

- Изучены кариопатические нарушения в клетках красного костного мозга и семенников, а также патогистологические изменения в печени, селезенке и семенниках лабораторных мышей при однократном подкожном введении соматического экстракта из половозрелых *D. repens*.
- Впервые в эксперименте на фетальных фибробластах крыс доказано цитопатическое действие соматических экстрактов *Anisakis simplex*, *Baylisascaris transfuga* и *D. repens*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в ходе исследований данные подтверждают патогенное действие соматических экстрактов гельминтов на ткани и цитопатическое – на клетки млекопитающих, а также их онкогенный потенциал. Полученные в результате работы сведения используются в ряде частных ветеринарных клиник при диагностике, терапии и профилактике новообразований у собак. Разработаны и рекомендованы к использованию методические рекомендации «Диагностика дирофиляриоза с применением инструментальных методов», рассмотренные и одобренные Государственной ветеринарной инспекцией Пермского края «24» февраля 2025 года (Приложение 2).

Методология и методы исследования. Работа основана на специфических паразитологических методах исследования (флотационные, комбинированные, седиментационные, лярвоскопические), а также общеклинических (общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК)) и инструментальных (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), рентгенография). Полученный секционный и аутопсийный материал подвергали стандартному гистологическому анализу. Для выявления воздействия экстрактов гельминтов на отдельные клетки проводили эксперимент на клеточной культуре фибробластов крыс *in vitro* с последующим цитологическим изучением клеточного монослоя и биохимическим исследованием культуральной среды.

Положения, выносимые на защиту:

- Распространение кишечных инвазий собак на территории города Перми с 2020 по 2025 год.
- Экстенсивность микрофиляриемии домашних и служебных собак на территории города Перми.
- Положительная статистическая корреляция между инвазией человека *D. repens* и развитием опухолей кожи и подкожной клетчатки.
- Клинические, гематологические и патогистологические изменения в организме лабораторных мышей и спонтанно инвазированных собак при инвазии *D. repens*.
- Цитопатическое действие соматических экстрактов половозрелых *D. repens* и *B. transfuga* и *A. simplex* L3 на фетальные фибробласты крыс.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой полученных данных и публикациями в рецензируемых изданиях. Результаты исследований обработаны статистически с использованием программы Microsoft Excel с определением средних величин и их ошибки, уровня достоверности. Материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на: Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Молодежная наука 2021: технологии, инновации» (г. Пермь, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агротехнологии XXI века» (г. Пермь, 2021); Национальной научно-практической конференции памяти профессора В.А. Ромашова «Современные проблемы общей и прикладной паразитологии» (г. Воронеж, 2021); Международной научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» (г. Москва 2021; 2022; 2023); XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и

профилактики паразитарных заболеваний» (Витебск, Беларусь, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства России и ближнего зарубежья» (г. Киров, 2024); Международной научно-практической конференции «Агротехнологии XXI века» (г. Пермь, 2024); Международной конференции «Агротехнологии XXI века: Стратегия развития, технологии, инновации» (г.Пермь, 2025).

Публикации. Материалы диссертационной работы опубликованы в 19 научных статьях, в которых изложены основные положения и выводы по изучаемой проблеме, в том числе три в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа включает результаты паразитологического обследования собак, а также клинических, гельминтологических, гистологических, цитологических исследований влияния гельминтов на организм хозяина – собаки, и, в частности, экстракта дирофилярий, личинок анизакид и половозрелых бейлисаскаридов – на лабораторные модели, что соответствует паспорту специальности **1.5.17.**

Паразитология, согласно пунктам:

3. Всестороннее изучение самих паразитов: морфологии, биохимии, генетики, физиологии, систематики;

5. Изучение взаимоотношений в системе: хозяин – паразит (иммунология, патология, иммуногенетика хозяев);

7. Разработка новых методов диагностики и лечения паразитарных болезней.

Личный вклад соискателя. Настоящая диссертационная работа является результатом шестилетних (с 2020 по 2025 гг.) научных исследований диссертанта. Прием животных в условиях ветеринарной клиники, сбор анамнеза, клинические и инструментальные методы исследований собак, а также исследования по воздействию цельного экстракта *D. repens* на соматические и половые клетки и гематологические показатели лабораторных мышей, эксперименты по изучению

цитотоксичности на клеточной культуре выполнены диссертантом лично. Гистологические исследования проведены в лаборатории гистопатологии Краевой детской клинической больницы при участии к.м.н. Патлусовой Е.С. и к.в.н. Волкова С.В. Работа выполнена под руководством доктора биологических наук, доцента Т.Н. Сивковой.

Более 85 % работы выполнено диссертантом.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, заключение, практические предложения, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список литературы содержит 295 источников, в том числе 155 отечественных и 140 иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 32 оригинальными рисунками.

1. Обзор литературы

1.1. Распространение эндопаразитов собак

Перечень известных кишечных паразитов собак настолько обширен, что перечисление их всех представляется малоосуществимым. Однако, в практике ветеринарного врача наиболее часто диагностируется определенный список гельминтов и простейших, которому и хотелось бы уделить основное внимание.

Во многих городах России остро стоит проблема широкого распространения гельминтозов и протозоозов домашних животных, в частности, собак, определяемая высоким уровнем скученности поголовья на ограниченной территории и невозможностью при этом проведения качественной дезинвазии почвы, что влияет, в первую очередь, на передачу инвазий с прямыми циклами развития, у которых инвазионные стадии долгое время могут сохраняться во внешней среде – в почве [43; 45; 54; 56; 60; 152].

В связи с этим, наиболее часто регистрируемым гельминтозом повсеместно становится токсокароз (*Toxocara canis*), экстенсивность инвазии которым может составлять 30-33 % [54; 89] и более (45 % в Барнауле) [122], а в отдельных населенных пунктах достигать, как в Волгоградской области – 60 % [152], при этом наиболее предрасположены к гельминтозам молодые животные [45]. К таким же распространенным нематодозам относится и токсаскариоз (*Toxascaris leonina*), который, все же, регистрируется чуть реже – около 18 % [56; 77; 152], достигая около 31 % в Чувашской Республике [89], и до 40 % на территории Барнаула [56; 122]. Токсаскариоз, однако, доминирует в популяции щенков, содержащихся в приютах на территории центрального региона России (Москва и Московская область) [116].

Подобная картина отмечается в странах по всему миру. В Европе в отдельных государствах ситуация может быть более благоприятной, так в городах Германии *Toxocara* spp. отмечена в 6,3 %, а *T. leonina* – в 1,2 % случаев [197], во Франции – в 8,5 % случаев [171], хотя собаки из сельскохозяйственных регионов

Италии оказались заражены тоскокарозом на 48,4 %, а из городской популяции – на 26,2 % [206]. На американском континенте в зависимости от страны ЭИ токсокарами варьирует от 0 до 87 % [214], а в Африке – от 7,7 % до 94 % [259].

Помимо данных паразитов, не менее часто отмечают инвазию унцинариями и анкилостомами, например, от 1,2 % в Германии [197] до 2,5 % в Москве [115].

Цестоды также представляют значительную опасность, так как способны инвазировать не только плотоядных животных, но и хозяйственно полезных, а также, что немаловажно, и человека. Среди них можно выделить эхинококкозы, которые зарегистрированы, как в России [106], так и за рубежом, например, в Китае [223]. Также во многих регионах встречается дипилидиоз и дифиллоботриоз (диботриоцефалез) [45; 89; 122; 142].

По сравнению с этим, трематодозы регистрируют значительно реже, в основном, в регионах, относящихся к эндемичным [38; 122; 145; 240].

Что касается других гельминтов, то согласно результатам исследований Крючковой Е.Н., на территории европейской части РФ у плотоядных животных всего обнаружено 35 видов гельминтов, включая трематод (2 вида), цестод (8 видов) и нематод (10 видов), при этом гельминтофауна отличается у разных категорий собак [95]. В целом же, гельминтофауна собак значительно варьирует в зависимости от региона от 18 в Узбекистане [6] и 19 в горных районах Грузии [47] до 27 в Бельгии [179].

Помимо гельминтов собаки в России и за рубежом довольно часто бывают инвазированы и кишечными простейшими, заражение которыми может происходить как фекально-орально, так и в результате поедания органов инвазированных промежуточных хозяев – диких и сельскохозяйственных животных, диагностировать которых затруднительно. В частности, ЭИ собак в Москве саркоспоридиями (саркоцистами) может достигать 15,4 %, тогда как *Giardia* spp. - 6,3 %, *C. ohioensis* - 5,5 %, *C. canis* - 2,5 %, и крайне редко выявляют поражение *Toxoplasmatinae* (0,59 %) [98]. Подобная ситуация отмечается и в других регионах. В Новосибирской области исследования Коняева С.В. и

Прилепского Ю.О. показали уровень зараженности саркоцистозом на 16 %, тогда как *C. canis* – 3 %, а *C. ohioensis* – 2 %, и гиардиями – 6 %; в Краснодарском крае ситуация была схожей [86]. В Череповце же Новикова Т.В. саркоцистоз обнаруживала более чем у 20 % обследованных собак, а Вологде этот показатель достиг рекордной отметки в 33,2 %, причем значительная доля пришлась также на бластоцистоз - 29,4 % и 19,8 %, соответственно [113]. Из общей картины выбиваются результаты исследований Тимербаевой Р.Р. с соавторами, проведенные в Казани, которые показали значительно более высокие ЭИ собак - *C. ohioensis* (23,8 %), *T. gondii* (16,7 %) [145].

Считается, что в более южных регионах список паразитических простейших расширяется, что можно проследить по работам некоторых зарубежных паразитологов. Так, в Нигерии ЭИ бродячих и домашних собак кишечными паразитами составила 59,3 %. При этом исключительно высокие значения были отмечены для *Cryptosporidium* sp. среди бездомных особей - 36,5 % [158]. В Бангладеш почти у половины обследуемых обнаруживается инвазия гиардиями (42,62 %), более чем у четверти - амебиаз (26,23 %), балантидиоз - 9,84 %. Токсоплазмоз встречается в 3,28 % случаев, бабезиоз и лейшманиоз отмечены лишь в 1,64 % наблюдений [228].

В европейских странах картина выглядит, в принципе, сходной. В Италии ЭИ собак простейшими по данным Scaramozzino P. с соавторами находится на уровне 10,7 % с преобладанием *Giardia duodenalis* и *Cystoisospora* sp. [267]. В Германии более высокие показатели отмечены среди обследованных собак в возрасте до 1 года: *Giardia duodenalis* (29%), *Cryptosporidium* spp. (9.1%) и *Cystoisospora* spp. (7.3%) [244].

Для сравнения, хотелось бы привести данные, ранее полученные при изучении распространения паразитов собак на территории города Перми. Так, за период с 2005 по 2019 гг были выявлены *Sarcocystis* spp. – 5,92 %, *T. canis* – 5,50 % и *C. canis* – 2,6 % [134].

Таким образом, ветеринарные специалисты в городах разных стран сталкиваются, в основном, с кишечными инвазиями, имеющими прямой цикл развития, и список данных патогенов в разных регионах весьма схож, что позволяет предположить наличие сходных предрасполагающих факторов, а также схожих проблем, развивающихся в организме собак вследствие этих заболеваний.

1.1.1. Эпизоотология дирофиляриоза

Помимо кишечных инвазий, у собак регистрируют и тканевые гельминтозы, наибольшее распространение среди которых на данный момент имеет дирофиляриоз, который также представляет опасность и для здоровья людей. Впервые в России этот гельминт был выделен из подкожных тканей человека из Краснодара в 1915 г. [126]. С того времени велись активные исследования данного заболевания, при этом акцент в настоящее время сместился в сторону разработки более точных диагностических методов, а также поиска высокоэффективных способов терапии и профилактики. Считается, что ведущая роль в распространении дирофиляриоза принадлежит собакам [50], однако, выявление на данный момент и у человека, и у домашних животных преимущественно осуществляется случайным образом [2; 3; 5; 12; 13; 35; 53; 138; 154; 155].

Анализ литературных данных, касающихся эпидемиологии дирофиляриоза, показал, что на территории Российской Федерации до 2008 г. данную инвазию регистрировали в отдельных регионах [4; 11; 16; 36; 37; 40; 53; 107]. Важным научным достижением данного периода стало пересмотрение устоявшейся концепции о человеке как биологическом тупике для данного гельминта. Это стало возможным благодаря описанию в медицинской литературе достоверных случаев обнаружения как половозрелых особей *Dirofilaria*, так и их личиночных форм (микрофилярий) в организме человека [147; 148]. В связи с улучшением диагностики с 2013 по 2023 гг количество зарегистрированных случаев уже возросло до 1248 [141].

Дирофиляриоз регистрируют по всему миру, в связи с чем данную проблему можно считать глобальной. На Американском континенте – в Северной Америке, а также в странах Латинской Америки (Мексика, Колумбия, Перу, Бразилия, Аргентина) уровень пораженности населения варьирует от 3,8 до 7,5 % [138; 172; 178; 188; 220]. Широко распространены дирофилярии в Нигерии и Мозамбике, Кабо-Верде [211; 256; 268]. На севере Ирана скрининговые исследования выявили микрофиляремию *D. immitis* у 16 % обследованных собак [138; 261].

D. immitis и *D. repens* установлены и у собак, и у населения нескольких штатов Индии [232; 233; 266]. В Бангкоке и прилегающих районах (Таиланд) 10 % популяции бродячих собак инвазированы *D. immitis* [282], также инвазия установлена в Гонконге [248; 290]. Японские паразитологи констатируют успешную ликвидацию аутохтонных случаев филяриатозов среди населения, отмечая, что дирофиляриоз встречается преимущественно у лиц, прибывших из эндемичных регионов [159].

К таким эндемичным регионам можно отнести европейские страны. В Греции *D. immitis* зафиксирована у 10 % собак, ЭИ *D. repens* достигала на момент проведения исследований до 30 % [254]. Данные из Северной Македонии показывают высокую инвазированность собак: 34 % случаев кардиопульмональной и 30 % кожной форм заболевания [203]. Испания, в частности один из островов Канарского архипелага – Тенерифе, относится к регионам с установленной эндемичностью по *D. immitis*, которой ранее было инвазировано более половины популяции собак [138; 238].

Проблема дирофиляриоза сохраняет актуальность не только для южных стран Европы, но и для восточной ее части, где отмечают оба вида. По данным исследований 10 % собак в Венгрии поражены подкожной формой дирофилярий, тогда как на территории Румынии *D. immitis* инвазирует 35 % животных [138; 251; 278].

По данным латвийских ученых максимальная пораженность дирофиляриозом бродячих собак в 2008-2011 гг достигала 41 % [138; 275].

Эпидемиологические исследования в Центральной Европе показали, что 38,3 % обследованных собак были инвазированы *D. repens*, тогда как у кошек регистрировались лишь спорадические случаи [165]. В Белоруссии и многих частях Украины зараженность собак дирофиляриями встречается практически повсеместно (Пинск, Мозырь, Гомель, Брест, Гродно, Полоцк) и зараженность животных весьма значительная – от 5,4 до 27,5 % [87].

Отмечается проникновение дирофилярий на северные широты. В 2015 году норвежские ветеринарные специалисты зарегистрировали импортированный случай дирофиляриоза у собаки румынского происхождения. Диагностика, проведенная в соответствии с национальными ветеринарными требованиями с помощью иммунологических тестов, подтвердила наличие *D. immitis*. Исследователи отмечают минимальную аутохтонную циркуляцию возбудителя в Скандинавии, однако указывают на потенциальный рост рисков, связанный с климатическими изменениями и увеличением трансграничного перемещения животных [138; 195].

Что касается территории России, то и здесь зараженность собак дирофиляриями привлекала пристальное внимание, особенно в ведомственных структурах [127]. Согрина А.В. провела анализ выявления данного гельминтоза служебных собак, что показало значительную распространенность дирофиляриоза (16,3 %) в 2009-2011 гг. из 20 регионов. В исследовании Согриной А.В. в 2007-2009 гг. в ведомственных кинологических центрах г. Перми микрофилярии у собак не обнаруживались, однако в 2010 г. зарегистрированы первые случаи: 4 % для *D. immitis* и 4 % для *D. repens* (n=50). Это привело к формированию природного очага дирофиляриоза [136]. В 2011-2012 гг. выявлено 4,5 % заражения *D. repens* (n=89). К 2013-2014 гг. показатель вырос до 16,8 % (n=95). В 2015 г. зарегистрированы оба вида: *D. immitis* (0,6 %) и *D. repens* (2,3 %) (n=171). Зависимости от возраста, пола или породы не обнаружено [138].

Особенно высокие уровни ЭИ (до 25-30 %) отмечены в Республике Башкортостан, причем при отсутствии профилактических мероприятий у

животных вольерного содержания этот показатель достигал 90 % [117; 138]. Исследования, проведенные Архиповым И.А. и Архиповой Д.Р. в Республике Калмыкия, выявили значительную разницу в уровне инвазированности собак в зависимости от условий их содержания: в сельской местности пораженность составила 23,6 %, что на 5,1 процентных пункта выше, чем у городских собак (18,5 %) [15].

Мониторинговые исследования Ястреба В.Б. в Московской области зафиксировали устойчивое снижение уровня инвазированности собак дирофиляриями: если в 2003 году пораженность составляла 5,0 %, то к 2005 году этот показатель уменьшился до 2,3 %, что свидетельствует о положительном эффекте применяемых профилактических мер [138; 154].

Мониторинг за последние 15 лет в Крыму выявил более 20 случаев человеческого дирофиляриоза с разнообразной клинической картиной. Устойчивым сочетанным очагом для дирофиляриоза и марсельской лихорадки стал город Евпатория, где собаки выступают ключевым резервуаром инвазии [78; 155].

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, северная граница ареала дирофиляриоза имеет тенденцию смещения до 53-57°с.ш., с захватом центральных (Московская, Тульская области) и западных (Алтайский край, Новосибирск) регионов России [14]. При этом, проведенное согласно данным статистического анализа картографирование дирофиляриоза человека показывает, что география выявленных случаев намного шире, чем его предполагаемые границы [93]. Случаи данного гельминтоза были отмечены даже на территории Якутии [82].

Изучение эпидемиологии и эпизоотологии дирофиляриоза свидетельствует о том, что несмотря на умеренную тенденцию к снижению заболеваемости, ряд факторов способствует поддержанию циркуляции возбудителей этого паразитоза и возникновению новых случаев заражения. Так, с 2013 г. по 2023 г. на территории РФ было зарегистрировано 1248 случаев дирофиляриоза человека, причем заболеваемость взрослого населения от 30 до 49 лет, проживающего в городах, в 2

раза выше, чем у сельских жителей. Завозные случаи регистрировались после посещения таких стран как Казахстан, Куба, Тайланд, Шри-Ланка, Индия, Абхазия [141].

В целом, несмотря на обилие литературных источников, которые описывают отдельные случаи регистрации дирофилярий у человека и животных, лишь планомерная фиксация всех данных позволит выявить настоящую картину и оценить тенденции к ее изменению.

1.2. Влияние гельминтов и их метаболитов на клетки животных и человека

Многочисленными исследованиями доказано, что действие паразитов является патогенным для отдельных клеток в организме хозяина. В первую очередь данное воздействие оказывается на интенсивно делящиеся клетки (гемопоэтические, сперматогенный эпителий, а также клетки тканей эмбрионов) [24; 58; 114; 125; 129], однако механизм данного воздействия до конца остается не изученным и выдвигаются различные гипотезы, которые хотелось бы рассмотреть подробнее.

1.2.1. Влияние белков - продуктов жизнедеятельности гельминтов на процесс деления клетки хозяина

Сами гельминты и их метаболиты способны оказывать патологическое действие не только на отдельные делящиеся клетки, но и на их отдельные субклеточные структуры [22; 32; 73; 75; 118; 247].

Установлено негативное воздействие продуктов гельминтов на элементы формирования веретена деления. На это указывают результаты изучения костного мозга мышей на экспериментальной трихинеллезной модели, проведенные Сетарюк К.В. с соавторами, в результате которого отмечено повышение общей

митотической активности, увеличения частоты патологических форм митоза (моноцентрический, колхицинподобный митоз, полая метафаза), нарушение соотношения фаз митоза, а также рост количества микроядер в эритроцитах [99; 128].

Сивкова Т.Н. считает, что метаболиты гельминтов провоцируют деструкцию белковых компонентов митотического аппарата, приводя к развитию митотических нарушений в клетках костного мозга лабораторных мышей при введении соматических экстрактов некоторых гельминтов [129].

Были проведены исследования биологической активности продуктов из личинок *A. simplex*, которые установили, что соматические и экскреторно-секреторные белковые компоненты личинок демонстрируют выраженную митогенную активность как при пероральном, так и при внутрибрюшинном введении лабораторным мышам и крысам [99; 131; 132].

Другие исследования доказывают повреждающее действие белков или иных компонентов гельминтов на отдельные хромосомы клеток хозяина. В частности, соматические белковые фракции, выделенные из тениид и токсокар, обладают способностью индуцировать хромосомные aberrации [22; 97]. В целом, метаболические продукты трематод, цестод и нематод могут провоцировать структурные перестройки хромосомного материала, количественные изменения в хромосомных наборах и аналогичные нарушения как в соматических, так и в половых клетках инвазированного организма [19; 32; 51; 72; 84; 90; 91; 143; 269; 270].

На уровне отдельных генов под действием гельминтов также происходит трансформация, следствием которой становятся мутации [27]. Такое действие доказано для трихоцефалюсов и токсокар, нарушающих работу генетического аппарата клетки, причем неспецифические паразиты, по всей видимости, более патогенны [30; 33; 84; 91; 147], а также для цестод - *Hymenolepis nana* [121].

Было установлено, что интенсивность цитопатического эффекта напрямую коррелирует с количеством инвазионного материала [33; 75]. Позднее было

обнаружено, что аналогичная зависимость наблюдается и при введении белковых экстрактов гельминтов [21; 22; 83; 97; 99].

Поскольку прямое взаимодействие паразитов с клеточным ядром отсутствует, Стибель В.В. связывает хромосомные нарушения с воздействием продуктов обмена веществ гельминтов [143]. Blaszkowska J. доказала, что ингибиторы химотрипсина *A. suum* (АСНІ) обладают мутагенным действием, провоцируя доминантные летальные мутации в герминативных клетках самцов мышей, в особенности постмейотические и мейотические стадии сперматид, из чего делается вывод, что данные соединения могут выступать значимым мейозтоксическим фактором, приводящим к снижению репродуктивной функции у инвазированных животных [99; 169].

Поиск подобных «цитотоксических» и «генотоксических» субстанций стал предметом многочисленных отдельных исследований, большинство из которых указывает на активацию свободно-радикальных процессов или развитие неспецифического иммунного ответа [21; 27].

Бекиш В.Я. и Бекиш О.-Я.Л. установили, что гельминты повреждают генетический аппарат клеток хозяина, главным образом, через окислительный стресс. Этот механизм авторы считают ведущим в нарушении структуры наследственного материала [28].

Дубина И.Н. обнаружила высокую концентрацию антиоксидантов в пузырьной жидкости личинок цестод и предположила, что паразиты могут влиять на окислительный статус организма, усиливая выработку свободных радикалов и нарушая баланс оксидантной/антиоксидантной систем [58; 99].

При трихинеллезе наблюдается дисбаланс в работе пероксидазной системы лейкоцитов: угнетается кислородзависимая активность при одновременной активации кислороднезависимых механизмов [150]. Это ослабляет антимикробную защиту и усугубляет течение инвазии [79; 99].

Экспериментально подтверждено, что гельминты усиливают свободнорадикальное окисление в тканях за счет своих метаболитов. В процесс

вовлечены активные формы кислорода и азота (включая NO) [27, 28, 31, 96, 97, 170, 200]. Их воздействие приводит к повреждению мембран, мутациям генов и хромосомным aberrациям [99; 163; 192; 193; 241].

Согласно анализу, представленному Бекиш В.Я. и Бекиш О.-Я.Л., мутагенные соединения паразитарного происхождения подразделяются на два основных класса:

1. Мутагены прямого действия:

- Непосредственно взаимодействуют с нуклеофильными участками ДНК;
- Вызывают структурные изменения генетического материала;

2. Мутагены непрямого действия:

- Оказывают опосредованное мутагенное и канцерогенное воздействие;
- Могут индуцировать каскад патологических реакций [1; 27; 150; 252].

Особую роль в патогенетических механизмах при развитии гельминтозов могут играть протеазы, которые выполняют различные патогенетические функции паразитов [288]. В частности, ингибиторы ферментов вызывают нарушения на уровне молекул [292]. Бекиш В.Я. и Бекиш О.-Я.Л. приходят к заключению о двойственном механизме генотоксического действия гельминтов и сочетание этих механизмов усиливает патогенное воздействие гельминтов на генетический аппарат клеток хозяина [27].

Особый интерес представляют белковые соединения, продуцируемые гельминтами в процессе метаболизма, потенциально способные проявлять свойства мутагенов: антиферменты, трофагогоны, гистолизины, тилакогены [80; 99].

Личиночные стадии нематод на стадии миграции, как и их метаболиты, их белковые антигенные комплексы, продукты метаболизма личиночных стадий цестод повреждают гемопоэтические клетки красного костного мозга [20; 24; 32; 33; 75; 83; 90, 91; 121; 139; 140]. Некоторые цитогенетические повреждения на надхромосомном уровне провоцируют патологии деления и апоптоз, в результате

чего увеличивается количество микроядросодержащих поли- и нормохроматофильных эритроцитов; клеток гипоплоидных, гиперплоидных и аберрантных. При трех инвазиях (гименолепидоз, токсакароз и трихинеллез) доказано первичное повреждение ДНК и апоптоз соматических и генеративных клеток [29; 62]. Экспериментами на мышах подобные изменения установлены в клетках семенников под действием метаболитов цестод *H. nana* и нематод *A. suum* и *T. canis* [84; 199].

Исследованиями на мышах доказана способность метаболитов гименолеписов к индукции мутагенных изменений в их генеративных клетках на стадиях сперматогоний и сперматид [27; 121; 213]. Проведение микроядерного теста позволило выявить кластогенный эффект под воздействием не только метаболитов гименолеписов, но и их соматических белковых продуктов, а также под действием метаболитов токсокар [20; 23; 28; 29]. При этом эффекте увеличивается доля микроядросодержащих клеток (сперматогониев, сперматоцитов и, в меньшей степени, сперматид) у самцов лабораторных животных.

Однако наиболее выраженное генотоксическое воздействие наблюдается на завершающей стадии сперматогенеза – в сперматозоидах как при гименолепидозе, так и при тениидозах. Данные изменения являются стадиоспецифичными и зависят от дозы инвазивного материала. Угнетение активности сперматогенеза отмечается и по снижению количества сперматозоидов, поступающих в придатки [23; 27; 28; 99; 121].

Интересные результаты показали эксперименты Лазаревой О.И. по влиянию экстракта из личинок анизакид на одноклеточные микроорганизмы, которые подтвердили унифицированность патогенного действия продуктов гельминтов на изолированные клетки [99; 100].

В целом, в настоящее время накоплен значительный объем информации, подтверждающий отрицательное влияние гельминтов на митоз и мейоз клеток

тканей хозяина, что, в свою очередь, может провоцировать и развитие новообразований, что также было установлено многочисленными наблюдениями.

1.2.2. Влияние гельминтов, их метаболитов и экстрактов на развитие онкологического процесса

1.2.2.1. Онкогенное действие при трематодозах

Согласно классификации Международного агентства по изучению рака (IARC), три вида трематод — *Sch. haematobium*, *O. viverrini* и *C. sinensis* — отнесены к канцерогенам 1-й группы. Доказана их связь с развитием злокачественных опухолей: плоскоклеточного рака мочевого пузыря, холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы, соответственно [184; 204; 227]. В эндемичных регионах эти гельминтозы рассматриваются как значимый фактор онкогенеза.

Многочисленные исследования подтверждают, что хроническое воспаление служит ключевым звеном в развитии опухолей. В частности, детально изучены патогенетические процессы при формировании холангиокарциномы и плоскоклеточного рака. Установлено, что активация онкогенов, подавление функции супрессорных генов и накопление соматических мутаций играют критическую роль в малигнизации [185; 227].

Инвазия печени, вызванная *O. viverrini*, считается ведущей причиной холангиокарциномы (рака желчных протоков). Однако точные молекулярные механизмы этого процесса остаются не до конца ясными [285]. Одна из гипотез предполагает синергетическое влияние бактерий рода *Helicobacter*, колонизирующих билиарное дерево, что может провоцировать злокачественную трансформацию холангиоцитов [177]. Интересно, что *H. pylori* обнаружена в кишечнике *O. viverrini*, а коинфекция ассоциирована с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и более тяжелым течением гепатобилиарной

патологии, что позволяет предположить вклад бактерий в развитие описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы [182; 187].

Методы секвенирования 16S рРНК выявили в *O. viverrini* присутствие разнообразных бактериальных таксонов, включая *Bordetella*, *Brochothrix*, *Burkholderia*, *Leminorella*, *Pseudomonas*, *Serratia* и *Sphingomonas* [258]. Не исключено, что и другие микроорганизмы, включая вирусы, могут участвовать в патогенезе, учитывая способность трематод переносить бактерии в желчные пути.

В последние годы накапливаются данные о том, что отдельные паразитарные агенты могут проявлять и антиканцерогенные свойства [250]. Например, исследования Ferreira и соавт. демонстрируют, что экстракты *Fasciola hepatica* индуцируют гибель клеток рака яичника у китайского хомячка [201]. Это свидетельствует о наличии биологически активных молекул, потенциально обладающих профилактическим или даже терапевтическим противоопухолевым действием [202].

1.2.2.2. Онкогенное действие при цестодозах

Иммунная реакция в пораженных органах может быть направлена как на уничтожение паразитов, так и на сдерживание их распространения [288; 293]. На ранних стадиях кистозного эхинококкоза преобладает Th2-опосредованный ответ с участием эозинофилов, тогда как активация Th1-пути (включая продукцию IFN- γ) способствует снижению паразитарной нагрузки [156; 189; 288; 295]. Интересно, что у отдельных индивидуумов (или популяций животных) выраженный Th1-иммунитет коррелирует с устойчивостью к инвазии *Echinococcus multilocularis* [287]. Однако при хроническом течении заболевания наблюдается одновременная гиперэкспрессия как Th1-, так и Th2-ассоциированных цитокинов [253; 288]. Кроме того, формирование гидатидных кист сопровождается увеличением количества иммуносупрессивных клеток, включая регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и миелоидные супрессорные клетки (MDSCs) [253; 287].

Опухолевые клетки, подобно патогенам, способны уклоняться от иммунного ответа [156]. В микроокружении злокачественных новообразований часто доминируют Th2- и Treg-опосредованные реакции, тогда как Th1-зависимые механизмы, необходимые для элиминации трансформированных клеток, подавляются [193; 184]. Подобная иммуносупрессия способствует прогрессированию опухоли, инвазивному росту, метастазированию и неблагоприятному прогнозу [139; 215; 205].

Результаты ряда исследований описывают случаи сочетания эхинококкоза с различными злокачественными новообразованиями, включая гепатоцеллюлярную карциному, миелоидный лейкоз, опухоли яичников и рак желудка [161; 208; 295]. При этом иммунодефицитные состояния и применение иммуносупрессивной терапии могут провоцировать рецидив эхинококковой инвазии [173; 215; 274].

Парадоксально, но существует гипотеза о потенциальном протективном эффекте *E. granulosus* в отношении развития рака [160; 161; 243]. Это предположение основано на антигенном сходстве между паразитом и некоторыми опухолевыми клетками, а также на низкой частоте первичного рака печени у пациентов после хирургического лечения гидатидозных кист [161; 250; 283].

В экспериментальной модели кистозного эхинококкоза и рака молочной железы изучали влияние сочетанной инвазии *E. granulosus* на метастазирование. У мышей с одновременным введением протосколексов и опухолевых клеток отмечалось увеличение частоты метастазов в печень. При этом наблюдалось значительное снижение количества IFN- γ^+ и CCR5 $^+$ Th1-клеток на фоне повышения уровня CD25 $^+$ Т-лимфоцитов, что подтверждает роль иммуносупрессии в прогрессировании опухолевого процесса [262].

1.2.2.3. Онкогенное действие при нематодозах

В ряде случаев инвазия нематодами может способствовать возникновению опухолевых процессов. Например, у золотистых фазанов при гистологическом

исследовании выявлены лейомиомы в мышечном и подслизистом слоях печени, ассоциированные с незрелыми особями *Heterakis gallinarum*. По мнению исследователей, гранулематозные узелки, способные трансформироваться в новообразования, формируются вследствие повторных заражений гельминтами, что поддерживает хроническое воспаление в тканях [264].

У домашнего кролика с параличом тазовых конечностей диагностирована экстрадуральная В-клеточная лимфома, предположительно возникающая из шестого поясничного позвонка. При патологоанатомическом исследовании случайно обнаружен легочный филяриоз, что указывает на возможную взаимосвязь между гельминтозом и онкопроцессом [263].

При посмертном исследовании собаки с признаками спироцеркоза (*Spirocerca lupi*) обнаружена хондросаркома пищевода, которая, вероятно, стала первичным очагом метастазирования в спинной мозг, скелетные мышцы и другие органы [222]. Гистопатологический анализ подтвердил внескелетную остеосаркому, отличающуюся высокой агрессивностью и склонностью к диссеминации [224, 255]. Согласно данным, злокачественная трансформация при спироцеркозе встречается в 8–26 % случаев и сопровождается значительным повышением маркеров острой фазы воспаления [247].

У кошки с хроническим кахексическим состоянием выявлена инвазия *Trichinella* spp. в сочетании с плоскоклеточной карциномой ротовой полости. Гистологический анализ показал инфильтрацию опухоли в подслизистый и соединительнотканый слои, а также наличие личинок гельминтов в пораженных тканях [237].

Даже в случае поступления замороженного гельминтного материала из личинок анискид в пищеварительную систему происходит частичное всасывание его продуктов и последующее распределение по организму [130].

На сегодняшний день доказательства онкогенного потенциала нематод ограничены и преимущественно касаются гельминтов, паразитирующих в тканях.

Большинство описанных случаев требуют дальнейшего изучения для установления причинно-следственных связей между гельминтозами и неоплазиями.

1.2.2.4. Онкогенное действие при протозоозах

Среди многочисленных инфекционных и инвазионных заболеваний особое значение в развитии онкопатологий в настоящее время отводится простейшим [17].

В настоящее время онкопатологии занимают лидирующие позиции среди причин смертности, опережая даже ВИЧ и туберкулез. Особую тревогу вызывает стремительный рост заболеваемости в развивающихся странах. Статистика 2008 года показывает:

- 12,4 млн новых случаев рака (более 50 % - в странах с низким/средним доходом);
- 7,6 млн смертей (около 65 % - в этих же регионах) [239].

Такая динамика приближает онкологическую ситуацию в развивающихся странах к масштабам пандемии, что актуализирует исследования механизмов канцерогенеза [185].

В последние годы представления о влиянии инвазионных факторов на развитие рака претерпели значительные изменения. Усиливается интерес к научному обоснованию связи между протозойными инвазиями и онкологическими заболеваниями, особенно в тропических регионах, где наблюдается так называемое «двойное бремя болезней». Дополнительным стимулом для исследований стало увеличение продолжительности жизни пациентов с иммунодефицитными состояниями, что позволило выявить новые аспекты взаимодействия патогенов и опухолевых процессов.

Tun Саркомастигофоры. Отряд Trichomonadida. Trichomonas vaginalis (Donné 1836). *Trichomonas vaginalis* – жгутиковый паразит из класса Mastigophora, способный вызывать урогенитальный трихомониаз. У женщин инвазия проявляется в форме вагинита, у мужчин – уретрита. В последние годы появились

данные о возможной связи этого заболевания с онкологическими процессами в репродуктивной системе, включая карциному шейки матки и злокачественные опухоли простаты [242].

Эпидемиологические исследования в США и Канаде показали, что у пациенток с трихомонадной инвазией риск развития рака шейки матки увеличивается втрое. В Китае *T. vaginalis* была обнаружена в 4-5 % случаев данной онкопатологии [196]. У мужчин серопозитивность к трихомонаде ассоциирована с повышенной вероятностью метастатического рака предстательной железы. Интересно, что афроамериканцы, среди которых зарегистрирована наибольшая частота трихомониаза, одновременно лидируют по заболеваемости карциномой простаты. Кроме того, выявлена корреляция между уровнем антител к α -актину и *T. vaginalis* и риском возникновения этой опухоли [277].

При инвазии в эпителий простаты паразит активирует протоонкогены (с-мус, PIM1, HMGA1), что приводит к неконтролируемому делению клеток. Также *T. vaginalis* нарушает экспрессию адгезивных молекул (Е-кадгерин, окклюдин, ZO-1), способствуя потере межклеточных контактов [196]. В зараженных клетках обнаружен белок TvMIF, структурно схожий с человеческим макрофагальным фактором ингибирования миграции (MIF). Этот протеин стимулирует пролиферацию и воспаление, подавляя апоптоз через активацию Akt-пути и ингибирование проапоптотического белка BAD. Известно, что избыточная экспрессия MIF у человека способствует злокачественной трансформации и накоплению мутаций [291].

Исследование Дондерса выявило взаимосвязь между трихомонадной инвазией и дисплазией эпителия шейки матки. При коинфекции ВПЧ высокого риска у пациенток чаще обнаруживались атипичные плоскоклеточные клетки неопределенного значения (ASCUS), чем при моноинфекции вирусом. Однако лишь в 1 % случаев тяжелой дисплазии (HSIL) были обнаружены трихомонады, что свидетельствует об ограниченной роли этого паразита в канцерогенезе [190].

***Tun Споровики. Под Plasmodium. Plasmodium falciparum* (Welch, 1897).**

Голоэндемическая малярия, вызываемая *P. falciparum*, наряду с вирусом Эпштейна-Барр рассматривается как потенциальный этиологический фактор развития лимфомы Беркитта, хотя механизмы этой взаимосвязи требуют дальнейшего изучения [231]. Современные исследования выявили, что белок CIDR1a (цистеин-богатая междоменная область 1a), экспрессируемый на поверхности инфицированных эритроцитов, способен напрямую взаимодействовать с В-лимфоцитами. Данное взаимодействие приводит к ряду патологических изменений, включая стимуляцию пролиферации В-клеток, развитие цитомегалии и повышенную секрецию иммуноглобулинов.

Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют, что CIDR1a проявляет антиапоптотическую активность в отношении В-лимфоцитов, что может способствовать их длительной выживаемости [174].

Tun Споровики. Под Theileria. Theileria spp. Тейлерии – облигатные внутриклеточные паразиты, представляющие серьезную угрозу для здоровья человека и сельскохозяйственных животных. Наибольшая распространенность заболеваний, вызываемых этими простейшими, отмечается в регионах Африки и Азии, где инфекции часто приводят к тяжелым патологиям с высокой летальностью [270].

Патогенное воздействие тейлерий связано с их способностью модифицировать лейкоциты хозяина, провоцируя лимфопролиферативные нарушения. Одним из ключевых механизмов выживания паразита является подавление апоптоза зараженных клеток. Это достигается за счет активации NF-κB, что блокирует функцию белка TP53, стимуляции выработки GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора), усиливающего пролиферацию инфицированных клеток, индукции онкогенов c-Myc и C-jun, способствующих неконтролируемому делению.

Кроме того, *Theileria* spp. изменяют структуру цитоскелета, повышая подвижность зараженных лейкоцитов и способствуя их распространению по организму, что может приводить к формированию метастатических очагов [176].

Tun Споровику. Под Cryptosporidium. Cryptosporidium parvum Tyzzer, 1912. Возбудители криптоспоридиоза представляют собой облигатных внутриклеточных паразитов, способных колонизировать эпителиальные поверхности как пищеварительной, так и дыхательной систем. Клиническая значимость этих микроорганизмов обусловлена не только их способностью вызывать диарейный синдром у различных категорий пациентов, но и доказанным участием в процессах злокачественной трансформации, особенно на фоне выраженного угнетения иммунитета.

Современные исследования подтверждают связь *C. parvum* с неопластическими процессами в ЖКТ. Польские ученые обнаружили этого паразита в 18 % случаев колоректального рака [200]. У мышей с искусственным заражением развивались аденомы двенадцатиперстной кишки и инвазивные неоплазии в илеоцекальной области [200]. У инфицированных крыс в 80 % случаев выявлена дисплазия эпителия толстой кишки, что согласуется с данными о повышенной митотической активности и интраэпителиальной неоплазии [167].

Активация пролиферации связана с усиленной экспрессией Ki-67 и циклина D1. Трофозоиты подавляют апоптоз, тогда как спорозоиты/мерозоиты его индуцируют, что приводит к повреждению тканей. Дисбаланс регулируется через Bcl-2 и NF-κB, способствуя персистенции паразита [157; 212].

Tun Споровику. Под Toxoplasma. Toxoplasma gondii (Nicolle et Manceaux, 1908) представляет собой облигатного внутриклеточного паразита. Впервые взаимосвязь между этим простейшим и онкологическими заболеваниями была выявлена в 1967 году [196]. Последующие эпидемиологические исследования подтвердили наличие статистически значимой корреляции между инвазированием *T. gondii* и развитием злокачественных новообразований головного мозга [281]. В частности, анализ данных из 37 стран показал, что высокая серопревалентность

токсоплазма ассоциирована с повышенной смертностью от данной патологии, что особенно ярко проявилось во Франции [162].

Помимо глиом и менингиом, заражение *T. gondii* увеличивает риск развития лимфомы Ходжкина и внутриглазных лимфопролиферативных заболеваний [196]. В Южной Корее зафиксирована более высокая частота как первичных, так и вторичных опухолей ЦНС у инфицированных лиц. Аналогичные данные получены в Китае, выявлена связь между токсоплазмозом и повышенной частотой карцином носоглотки и колоректальной области [279].

Персистенция паразита в тканях центральной нервной системы сопровождается формированием псевдоцист в нейронах и макрофагах, что поддерживает хроническое воспаление. *T. gondii* способна модулировать ключевые клеточные процессы, включая передачу сигналов, миграцию и морфологию клеток-хозяев [270].

На молекулярном уровне токсоплазма не только подавляет апоптоз за счет ингибирования каспазы-8, Вах и Вак при одновременной активации Bcl2 и Bfl1, но и активирует NF-κB, усиливая его пролиферативную активность; а также нарушает регуляцию кластера miR-1792 («онкомиР-1»), что приводит к дисфункции клеточного цикла [236].

Инфицированные клетки демонстрируют резистентность к апоптозу, индуцированному цитотоксическими Т-лимфоцитами, радиацией и химическими агентами. При этом онкогенный потенциал паразита варьирует в зависимости от стадии жизненного цикла, в частности, тахизоиты оказывают более выраженное влияние на клеточную трансформацию по сравнению с брадизоитами [270].

Царство *Stramenopiles*, подцарство *Chromobiota*, подтип *Opalinata*, класс *Blastocystea*, отряд *Blastocystida*, семейство *Blastocystidae*, род *Blastocystis*. *Blastocystis hominis* (Alexieff, 1911; Brumpt, 1912) – широко распространенный одноклеточный паразит, выявляемый в популяциях разных стран независимо от уровня их экономического развития. Согласно эпидемиологическим данным, этот паразит относится к числу наиболее часто диагностируемых кишечных

простейших, в том числе в США, где уровень заражения колеблется от 23 % в отдельных штатах до почти 100 % в некоторых регионах мира [226]. Особую опасность инвазия представляет для пациентов с иммунодефицитными состояниями и онкологическими заболеваниями, провоцируя нарушения работы ЖКТ. Например, в Малайзии *Blastocystis sp.* была обнаружена у 21,08 % больных колоректальным раком, что указывает на возможную роль паразита в канцерогенезе.

Экспериментальные исследования подтвердили, что *Blastocystis sp.* усиливает пролиферацию клеток колоректальной аденокарциномы *in vitro*. Этот эффект реализуется через несколько механизмов, первым из которых является активация провоспалительных цитокинов – при инвазировании наблюдается повышенная экспрессия IL-6 и IL-8, что ускоряет клеточный цикл и подавляет апоптоз [218]. Помимо этого, нарушается регуляция опухолевых супрессоров – отмечается дисфункция гена p53, а также снижение эффективности иммунного ответа из-за изменений в секреции интерферона- γ [221].

Анализируя имеющиеся литературные данные, можно заключить, что потенциальным онкогенным действием обладают многие виды гельминтов и простейших, которое, однако, на данный момент остается недостаточно изученным.

1.3. Природно-климатическая характеристика Пермского края

На распространение многих паразитарных заболеваний, и в частности, векторных, оказывают значительное влияние такие факторы, как природно-климатические особенности каждого конкретного региона, в связи с чем, необходимо рассмотреть данную характеристику места проведения исследований.

Пермский край расположен на западных склонах Среднего и Северного Урала, граничит на севере с Республикой Коми, на западе – с Кировской областью, Удмуртией. На юге – с Башкортостаном, а на востоке – со Свердловской областью.

Протяженность края с севера на юг достигает 600 км, а с запада на восток – более 300 км. Общая площадь составляет 127,5 тыс. км² [46].

Рельеф Пермского края отличается выраженной контрастностью. Его западная часть на 75 % занята равнинами, относящимися к Восточно-Европейской платформе и Предуральскому прогибу. В восточной части расположены горные системы, включающие западные склоны Северного и Среднего Урала [46].

Водные ресурсы включают обширную сеть рек и иных водоемов. Здесь протекают две крупные реки (Кама и Чусовая), 40 средних и около 29 000 малых рек [85]. Левобережные притоки Камы, которые берут начало в Уральских горах, в верхнем своем течении характеризуются признаками горных рек: быстрые потоки, пороги и перекаты, сглаживающиеся при выходе на равнину. Хотелось бы отметить также высокую долю заболоченных участков, которые, с одной стороны, создают благоприятные условия для развития гнуса, с другой стороны, затрудняют развитие транспортной сети.

Климат Пермского края сформировался под влиянием Уральских гор, которые задерживают влажные воздушные массы, идущие от Атлантики, что приводит к увеличению осадков, сокращению безморозного периода и формированию более мощного снежного покрова [46]. Для климата Пермского края характерны резкая континентальность с продолжительной холодной зимой (средняя температура января от -14,9°С на юге до -18,9°С на севере) и коротким теплым летом (июльские температуры от +15°С на северо-востоке до +18,5°С на юго-западе). Снежный покров устанавливается в конце октября (север) – начале ноября (юг) и сохраняется 170–190 дней. Его высота варьируется от 60–80 см на западе до 100 см и более в горах [109].

Административный центр края – город Пермь расположен на обоих берегах Камы. Рельеф города – холмистая равнина с более высоким левым берегом, изрезанным оврагами. Климат Перми умеренно-континентальный, с выраженным влиянием Камского водохранилища. Среднегодовая влажность – 75 % (максимум

84 % в ноябре). Годовое количество осадков – 638 мм (пик в июне–августе). Высота снежного покрова – до 111 см зимой, но к весне сокращается до 60 см.

Отмечается так называемый городской «тепловой остров», повышающий среднегодовую температуру на 0,5–1°C по сравнению с пригородами [103].

В черте города протекает свыше 300 малых рек (Мулянка, Егошиха, Мотовилиха, Гайва и др.), подверженных выраженному антропогенному воздействию.

В крае преобладают подзолистые почвы и хвойно-смешанные леса. Комплекс природных условий, включая влажность, температурный режим и обилие водоемов способствуют успешной реализации биологических циклов различных гельминтов и простейших [46; 76; 85].

Таким образом, Пермский край представляет собой уникальный регион с разнообразным рельефом, густой речной сетью и контрастным климатом, что определяет его экологическую и биологическую специфику.

2. Собственные исследования

2.1. Материалы и методы исследований

Изучение распространения эндопаразитов собак на территории города Перми проведено в период 2020-2025 гг. на базе нескольких крупных ветеринарных клиник, в которые за период наблюдений поступило 78840 животных. При наличии соответствующих показаний собакам было проведено паразитологическое обследование, включающее анализ кала, что составило 2025 проб. Наибольший интерес для нас представляли собаки с онкологическими патологиями (4680 животных разных пород и возрастов, обоего пола), которые были подвергнуты дополнительному клиническому обследованию, по результатам которого у 42 подтвержден дирофиляриоз.

Паразитологические и экспериментальные исследования выполнены в лаборатории паразитологии кафедры инфекционных болезней ФВМЗ ПГАТУ.

Клиническое обследование собак. Диагностика опухолей

Прием животных в условиях ветеринарной клиники проводили с соблюдением стандартного протокола, включающего сбор анамнеза жизни и болезни со слов владельца, и последующий осмотр. Лабораторные тесты включали общий и биохимический анализ крови на автоматических анализаторах, одновременно собранную в пробирки с антикоагулянтом кровь проверяли на наличие микрофилярий. Для выполнения общего анализа крови применяли анализатор «Abaxis VetScan HM5 v2.4», для биохимического анализа - «MNCHIP Pointcare V3» с использованием диск-реагентов с тестовыми лиофилизированными реагентными шариками согласно инструкции.

Диагностику опухолей и метастазов использовали ультразвуковое исследование на аппарате Mindray Vetus 7 и рентгенологическое исследование на стационарном устройстве Zoomed VX-400. Все новообразования осматривал врач-онколог визуально, а также дополнительно для выявления характера опухоли

проводили тонкоигольную биопсию с последующим цитологическим исследованием материала, окрашенного по Романовскому-Гимзе. При диагностировании операбельного онкологического образования производили хирургическое вмешательство с последующим его иссечением и стандартным гистологическим исследованием.

В ряде случаев для уточнения характера новообразования проводили компьютерную томографию с применением «Sinovision Alpha CT 328 Plus» (Zoomed, Китай) на 64 среза с контрастированием препаратом Омнипак в концентрации 300 мг йода на 1 мл с применением одноколбового инжектора.

Гельминтологическое исследование

Фекалии собак для паразитологического анализа были собраны владельцами самостоятельно по рекомендации ветеринарного специалиста три раза с интервалом 3-4 дня в одноразовые специальные контейнеры с добавлением консерванта Турдыева, или сотрудниками стационара ветеринарных клиник. Материал до момента исследования хранили в темноте при комнатной температуре, анализировали в лаборатории паразитологии двумя методами, используя, во-первых, комбинированный метод Г.А. Котельникова – В.М. Хренова с раствором нитрата аммония (плотность 1,3 г/мл), и во-вторых, метод седиментации (последовательных промываний).

Венозную кровь из периферических вен конечностей собирали в одноразовые пробирки с напылением антикоагулянта ЭДТА К3 и исследовали на наличие микрофилярий, используя метод, предложенный В.Б. Ястребом.

Препараты просматривали на микроскопе фирмы Meiji (Япония) на малом (X10) и среднем (X40) увеличениях объектива с выводением изображения на монитор персонального компьютера с помощью камеры Vision (Канада). Определение выявленных паразитов проводили по морфологическим признакам, используя описания, имеющиеся в литературе [94; 151]. В ряде случаев для

подтверждения диагноза (неоспоров) материал направляли в лабораторию VetUnion (Москва) для проведения ПЦР.

Гистологическое исследование

С целью установления патогистологических изменений, иссеченные во время хирургических операций или биопсии ткани собак, а также органы эвтаназированных лабораторных животных (мышей) фиксировали 10 %-ным раствором нейтрального формалина и дальнейшую обработку осуществляли в гистологической лаборатории стандартным методом, с использованием оборудования Leica (Германия) с окраской гематоксилин-эозином и последующим сканированием с использованием программного обеспечения Digital Pathology© (Россия).

Часть цитологических и гистологических препаратов органов и тканей животных исследовали с увеличением X200 с применением сканирующего устройства Vision A1 (Медика Продакт, Россия) с оцифровкой изображения и последующим визуальным анализом.

Приготовление соматического экстракта из половозрелых *D. repens*

Соматический экстракт дирофилярий готовили по описанному Ruijtenberg E.J. et al. методу в нашей модификации [59; 265]. Материалом служили свежие половозрелые особи дирофилярий (*D. repens*) обоих полов, извлеченные из тканей спонтанно инвазированных собак во время проведения хирургического вмешательства (резекция новообразования). В ходе пробоподготовки, нематод измельчали стерильным скальпелем, обрабатывали стерильным физиологическим раствором с добавлением смеси антибиотиков (Цефтриаксон и Флуконазол), затем семь раз отмывали центрифугированием со стерильным буферным раствором, после чего биоматериал гомогенизировали в керамической ступке с добавлением

кварцевого песка с последующим попеременным замораживанием и оттаиванием до получения однородной массы.

Экстракцию белков выполняли, используя фосфатно-солевой буферный раствор pH 7,2 – 7,4 в соотношении 1:10, на магнитной мешалке в условиях охлаждения при температуре +4 – 6°C в течение 48 часов. Полученный экстракт очищали центрифугированием при 12000 об/мин. 15-20 минут на устройстве Optima TLX (настольная центрифуга, контролируемая микропроцессором Beckman Coulter Iternashnal 42 S.A.).

В получившемся готовом экстракте устанавливали содержание белка колориметрическим методом с пирогалловым красным с применением набора реагентов «Белок-ПГК-Ново (вариант 1)» (Вектор-Бест, Россия) на биохимическом анализаторе Awareness Technology StatFax 1904+.

В обязательном порядке контролировали стерильность готового экстракта при помощи его посева на стандартные питательные среды МПА при температуре +37°C и Сабуро при температуре +25°C, с контролем роста через 48 часов и через 7 дней, соответственно [132].

Приготовление соматического экстракта из личинок *Anisakis simplex*

L3

Экстракт готовили из нежизнеспособных личинок третьего возраста *A. simplex* L3, которых получали при вскрытии путассу (*Micromesistius poutassou*). Выделенных личинок определяли по морфологическим признакам: форме и наличию сверлильного зуба, наличию длинного желудочка без придатка, расположению экскреторной поры [48]. Их тщательно аккуратно промывали холодной водопроводной водой, для уничтожения возможной микрофлоры обрабатывали смесью растворов антибиотиков (Цефтриаксон и Флуконазол), от которых впоследствии биоматериал тщательно семикратно, как описано выше, отмывали стерильным физиологическим раствором и замораживали до -18°C.

Дальнейшие этапы приготовления белкового экстракта выполняли таким же образом, как ранее было описано для экстракта дирофилярий.

Также контролировали стерильность экстракта посевами на среды МПА и МПБ, безвредность устанавливали внутрикожным введением в область уха лабораторным кроликам. Концентрацию белка в материале устанавливали тем же методом, что и для экстракта дирофилярий. Полученный биоматериал хранили в замороженном состоянии при температуре - 18°C [100; 132].

Приготовление соматического экстракта из половозрелых *Baylisascaris transfuga*

Соматический экстракт готовили по ранее описанному методу Ruijtenberg E.J. [265] из свежих половозрелых *B. transfuga*, полученных при проведении неполного гельминтологического вскрытия трупа бурого медведя (*Ursus arctos*), добытого охотниками в Добрянском районе Пермского края, спонтанно инвазированного нематодами с интенсивностью инвазии на уровне 147 особей.

Обработку гельминтного материала, подготовку и экстрагирование белков фосфатно-солевым буферным раствором pH 7,2 – 7,4 выполняли по описанной ранее технологии. В приготовленном соматическом экстракте определяли содержание белка при помощи набора реагентов «Белок-ПГК-Ново (вариант 1)» (Вектор-Бест, Россия) и убеждались в его стерильности и безвредности, после чего приступали к дальнейшим экспериментам [71].

Изучение влияния соматического экстракта дирофилярий на клетки и ткани лабораторных животных *in vivo*

Исследование на лабораторных животных с целью моделирования инвазии дирофиляриями проводили в два этапа. Материалом для эксперимента на первом этапе служили нелинейные белые мыши-самцы, массой 18-22 г, (n=10), так как ранее все исследования кариопатического действия выполняли на данном виде животных [131; 132; 138]. Соматический экстракт из *D. repens* вводили подкожно

однократно в область паха, так как данный участок часто поражается у плотоядных при спонтанном диروفилариозе, доза составила 100 мкг белка на особь. Контрольной группе вводили аналогичный объем стерильного забуференного физиологического раствора. Содержание и кормление животных на протяжении всего эксперимента оставляли стандартным. Животных выводили из опыта через 12 часов методом цервикальной дислокации.

Второй этап эксперимента *in vivo* провели на самцах линии balb/c массой 18-22 г, (n=10) по аналогичной методике.

После вскрытия лабораторных животных выделяли костный мозг из грудины и семенники, из которых готовили мазки-отпечатки, зафиксировав по Май-Грюнвальду и окрасив азур-эозином по Романовскому. Приготовленные мазки микроскопировали и подсчитывали количество делящихся клеток с установлением митотического индекса - МИ, %, который определяли, как отношение количества митозов к общему числу клеток, с подсчетом не менее 1000 клеток на каждом препарате. При просмотре препаратов учитывали форму, размеры и интенсивность окраски ядер. Определяли частоту встречаемости клеток с кариопатологиями и цитотоксическими эффектами [138].

Гематологические исследования

Кровь от мышей, как экспериментальных, так и контрольных групп, получали в момент декапитации в количестве 200 мкл в одноразовые пластиковые пробирки типа «Impromini» с напылением в качестве антикоагулянта ЭДТА К3 и применяли исследование на автоматическом гематологическом анализаторе Abaxis VetScan HM5 v2.4 согласно прилагающейся к устройству инструкции с использованием стандартной программы «Mouse», проводя оценку по 13 основным показателям: Лейкоциты с дифференцировкой на 3 субпопуляции: - Лимфоциты %, - Моноциты %, - Нейтрофилы %, Эритроциты, Гемоглобин, Гематокрит, Усредненный объем эритроцита (УОЭ), Среднее содержание гемоглобина в

эритроците (ССГЭ), Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ), Количество тромбоцитов, Средний объем тромбоцита (СОТ), Тромбокрит.

Кроме того, одновременно с декапитацией из цельной крови шпателем на стерильных одноразовых стеклах готовили мазки с последующей фиксацией метиленовым синим по Май-Грюнвальду и окрашивали азур-эозином по Романовскому. В высушенных мазках подсчитывали лейкоцитарную формулу на 100 клетках с применением иммерсионного объектива на микроскопе марки «Meiji» (Япония) и использованием приложения на смартфоне «WBC Counter».

Изучение влияния соматических экстрактов некоторых нематод на фибробласты кожи крыс *in vitro*

Исследование проводили на моносле фибробластов кожи эмбрионов крысы, культивируемой на среде α -МЕМ с добавлением 1 % сыворотки и 80 мкг/мл гентамицина. В объемы с клеточной культурой в условиях стерильного ламинар-бокса вводили следующие растворы:

- 1) экстракт дирофилярий (ЭД) в количестве 1,0 (№1) и 0,4 (№2) мл;
- 2) экстракт *B. transfuga*;
- 3) экстракт *A. simplex* L3.

Контрольная проба оставалась интактной на протяжении всего периода наблюдений.

Клеточные культуры одновременно переносили в термостат-инкубатор Altimax IT-2-25 для культивирования при температуре +37°C. Визуальный контроль осуществляли с применением инвертированного микроскопа Siams MT-05 каждые 12 часов. Через 36 часов от начала эксперимент решено было прекратить по причине изменения цвета культуральной жидкости. В полученной по окончании культивирования питательной среде определяли такие показатели как общий белок, глюкоза, кальций, магний, фосфор (Вектор-Бест, Россия) и калий (Витал,

Россия). Кислотность определяли при помощи индикаторных полосок «Биосенсор АН» (Россия).

Для микроскопического анализа монослой фибробластов фиксировали 70 %-ным этиловым спиртом и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Препараты просматривали на микроскопе «Meiji» (Япония) при увеличении X40, X100 и X400. Отмечали состояние клеток, клеточных ядер, а также наличие митозов и патологий [71; 100; 138].

Статистическая обработка результатов

Для осуществления статистической обработки применяли пакет программ STATISTICA 6 [102].

Для установления потенциального онкогенного действия некоторых инвазий мы провели сравнительный статистический анализ корреляции частоты встречаемости онкологий и распространения отдельных инвазий по данным медицинской аналитики ввиду отсутствия подобных сведений в статистике отчетов ветеринарной службы.

В качестве материала исследования использовали статистические данные за 2015 год в связи с их наиболее полным объемом, учитывая количество выявленных онкологических заболеваний [185] и случаи инвазий гельминтами родов *Spirometra*, *Dirofilaria*, *Anisakis* [217; 260; 271]. Взаимосвязь между количеством случаев онкологических заболеваний и зараженностью устанавливали с применением статистического и корреляционного метода анализа по Спирмену.

2.2. Результаты исследований

2.2.1. Экстенсивность инвазии домашних собак города Перми гельминтами и простейшими

За период 2020-2025 гг. нами было проведено 2025 исследований фекалий собак. В месяц, в среднем, подвергнуто анализу 28,3 проб. При этом, в течение 6 лет было выражено два пика – конец зимы-начало весны (февраль-апрель) и осенний (сентябрь и ноябрь) (Рисунок 1), что объясняется наличием летних отпусков у владельцев, когда происходит спад визитов в ветеринарные клиники, при этом население с животными имеет возможность путешествовать как по Пермскому краю, так и за рубеж, во время чего не исключено заражение и ввоз нехарактерных паразитов из других регионов.



Рисунок 1 - Общее число паразитологических исследований фекалий
за 6 лет по месяцам, шт.

Объем поступающего в лабораторию материала позволил установить экстенсивность инвазии (ЭИ), которая за период исследования незначительно варьировала, в среднем составив 15,3 % (Рисунок 2).

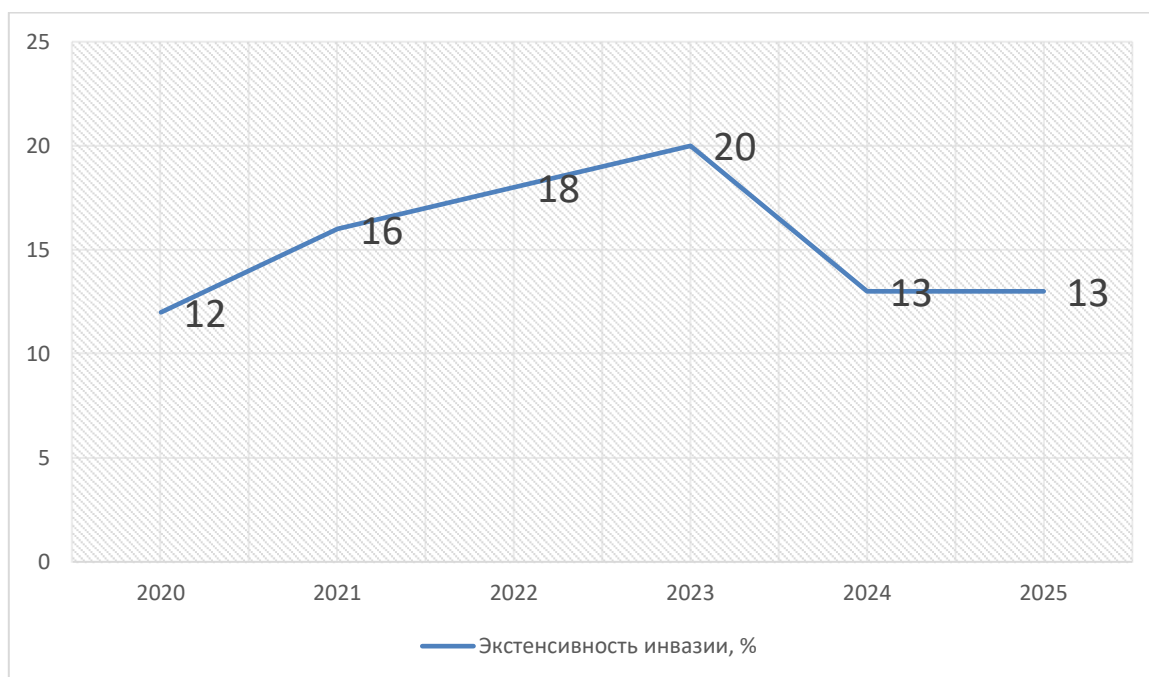


Рисунок 2 - Экстенсивность инвазии собак по годам, %

По сравнению со статистикой предыдущих лет (2015-2019 гг.), когда ЭИ в среднем составила 19,8 % несмотря на изменения ситуации в последние годы данный показатель немного снизился [134]. Незначительный рост ЭИ, начиная с 2021 г., частично можно объяснить введением зарубежных санкций, когда многие импортные производители ветеринарных препаратов покинули рынок, а оставшиеся компании вынуждены были поднять цены.

Нами зарегистрировано 9 видов нематод (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Oslerus osleri*, *Trichocephalus vulpis*, *Capillaria aerophila*, *Capillaria boehmi*, *Strongyloides vulpis*), 1 вид цестод (*Diphyllbothrium latum* (син. *Dibothriocephalus latus*)). Установлено заражение следующими простейшими: *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora canis*, *Cystoisospora* spp., *Neospora caninum*, *Sarcocystis* spp., *Giardia duodenalis*, *Entamoeba* spp. (Таблица 1). Стоит отметить, что несмотря на обилие водных ресурсов в регионе и развитое любительское рыболовство, трематод за шестилетний период у обследованных собак обнаружено не было.

Таблица 1 – Экстенсивность инвазии у собак разными паразитами за 6 лет

Год Наименование паразита	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Всего
Нематоды							
<i>Toxocara canis</i>	7 (2,05 %)	11 (2,60 %)	13 (4,05 %)	17 (5,11 %)	7 (2,35 %)	9 (3,11 %)	64 (3,16 %)
<i>Toxascaris leonina</i>	1 (0,29 %)	2 (0,47 %)	3 (0,93 %)	4 (1,20 %)	1 (0,33 %)	2 (0,69 %)	13 (0,64 %)
<i>Ancylostoma caninum</i>	5 (1,46 %)	2 (0,47 %)	2 (0,62 %)	-	2 (0,67 %)	-	11 (0,54 %)
<i>Oslerus osleri</i>	3 (0,88 %)	3 (0,71 %)	3 (0,93 %)	2 (0,60 %)	1 (0,33 %)	3 (1,03 %)	15 (0,74 %)
<i>Uncinaria stenocephala</i>	1 (0,29 %)	-	-	-	-	-	1 (0,04 %)
<i>Trichocephalus vulpis</i>	-	5 (1,18 %)	1 (0,31 %)	-	-	-	6 (0,29 %)
<i>Capillaria aerophila</i>	1 (0,29 %)	2 (0,47 %)	3 (0,93 %)	2 (0,60 %)	-	-	8 (0,39 %)
<i>Capillaria boehmi</i>	-	-	-	1 (0,30 %)	-	-	1 (0,04 %)
<i>Strongyloides vulpis</i>	2 (0,58 %)	-	4 (1,25 %)	-	1 (0,33 %)	2 (0,69 %)	9 (0,44 %)
Цестоды							
<i>Diphyllbothrium latum</i>	-	-	-	1 (0,30 %)	-	1 (0,34 %)	2 (0,09 %)
Простейшие							
<i>Cryptosporidium</i> spp.	6 (1,75 %)	3 (0,71 %)	-	2 (0,60 %)	2 (0,67 %)	-	13 (0,64 %)
<i>Cystoisospora canis</i>	9 (2,63 %)	7 (1,65 %)	9 (2,80 %)	1 (0,30 %)	3 (1,01 %)	5 (1,73 %)	34 (1,67 %)
<i>Cystoisospora</i> spp.	11 (3,22 %)	18 (4,26 %)	4 (1,25 %)	12 (3,60 %)	5 (1,68 %)	7 (2,42 %)	57 (2,81 %)
<i>Neospora caninum</i>	0	2 (0,47 %)	-	1 (0,30 %)	1 (0,33 %)	-	4 (0,19 %)
<i>Sarcocystis</i> spp.	12 (3,51 %)	4 (0,95 %)	4 (1,25 %)	9 (2,70 %)	9 (3,03 %)	2 (0,69 %)	40 (1,97 %)

Продолжение табл. 1

<i>Giardia duodenalis</i>	4 (1,16 %)	10 (2,36 %)	10 (3,12 %)	11 (3,30 %)	9 (3,03 %)	8 (2,76 %)	52 (2,56 %)
<i>Entamoeba</i> spp.	1 (0,29 %)	-	1 (0,31 %)	3 (0,90 %)	-	-	5 (0,24 %)
Отрицательно	299 (82,60 %)	354 (83,69 %)	264 (82,24 %)	267 (80,18 %)	256 (86,19 %)	250 (86,5 %)	1690 (83,28±1,89 %)
Всего проб, шт.	362	423	321	333	297	289	2025

При анализе ЭИ отдельных патогенов можно констатировать лидирующее место гельминтов и простейших с прямыми циклами развития: *T. canis* – 3,16 %, *Cystoisospora* spp. – 2,81 %, *C. canis* – 1,67 %, *G. duodenalis* – 2,56 %, также в значительном количестве регистрируется поражение саркоспоридиями - *Sarcocystis* spp. – 1,97 %, тогда как на долю остальных паразитов приходится незначительный объем выявленных случаев [67].

2.2.2. Эпизоотология дирофиляриоза в городе Перми

За период проведения исследований с ноября 2022 г. по декабрь 2024 г. в лабораторию поступило 3647 проб крови собак, принадлежащих частным лицам, положительный результат из которых показали 58, что составило 1,59 %, при этом показатель ЭИ незначительно колебался, достигая наивысшего значения в 2022 году (Рисунок 3).

Также в 2023 и 2025 гг. были проанализированы 37 проб крови собак, принадлежащих ФСИН России (27 и 10 соответственно), из которых все показали отрицательный результат. Помимо этого, в 2025 г. проведен анализ 40 проб крови собак из питомника МВД, среди которых выявлен один случай микрофиляриемии.

Ранее проведенными на поголовье служебных собак в 2007-2009 гг. исследованиями микрофилярий не обнаруживали. Однако, начиная с 2010 г., стали регистрировать поражение и *D. repens* и *D. immitis*. Впоследствии, в период 2013-2014 гг. уровень микрофиляриемии в питомниках силовых структур достиг 16,8 % [9], однако, проведение планомерной лечебно-профилактической работы согласно внутренним приказам позволило снизить данный показатель.

Наибольшее количество выявленных случаев микрофиляриемии у домашних собак приходилось на май-июнь, а также октябрь-ноябрь (до 6 случаев в июне 2024 г. и до 5 - в ноябре 2023 г.), что объясняется биологией дирофилярий, активность размножения которых связана с периодом лета промежуточных хозяев – комаров.

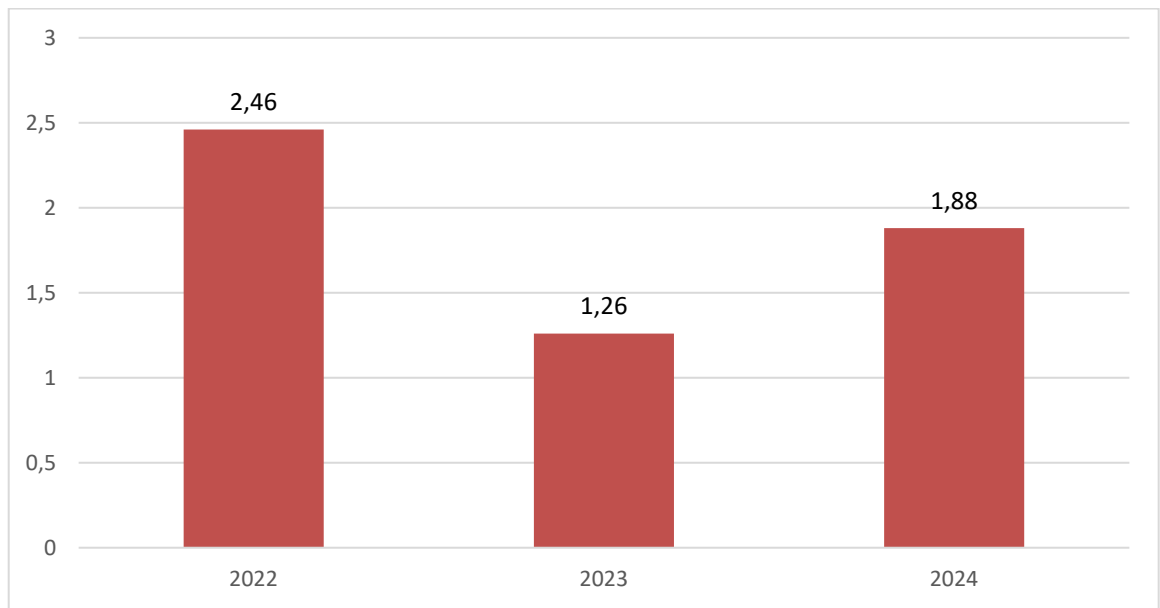


Рисунок 3 – Экстенсивность инвазии микрофиляриями домашних собак города Перми, %

Большинство выявленных инвазированных животных – это собаки крупных пород или беспородные, многие из которых находились на вольерном содержании. Десять зараженных собак содержались в одном частном приюте, где противопаразитарные обработки проводятся нерегулярно (Рисунок 4).

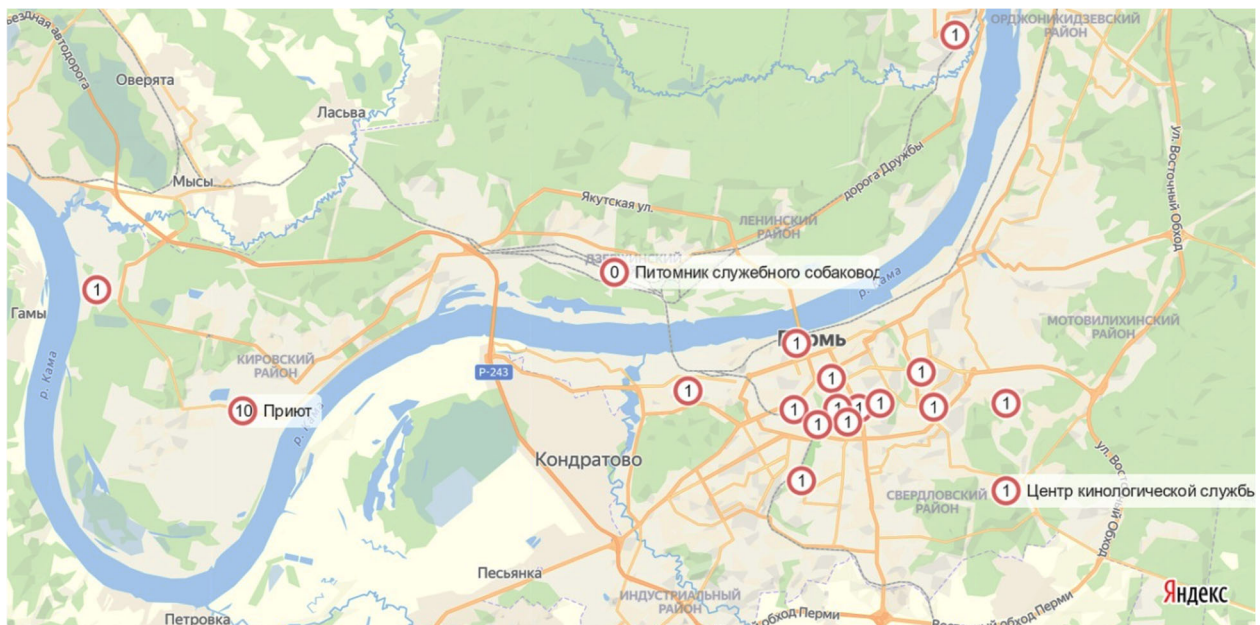


Рисунок 4 – Карта г. Перми с указанием локализации собак с диагностированной микрофиляриемией

Количество личинок в 1 мл крови у разных животных варьировало от 3 до 898, в среднем составив 250. Зачастую микрофилярии концентрировались в микротромбах, которые формировались в объеме крови несмотря на использование пробирочных антикоагулянтов.

В подавляющем большинстве случаев выявленная инвазия была вызвана подкожными формами – *D. repens*, тогда как *D. immitis* достоверно установлена лишь в двух случаях. Учитывая, что дирофиляриоз может протекать и без циркуляции микрофилярий в крови, очевидно, что реальная ЭИ данными нематодами на территории города находится на более высоком уровне.

Также необходимо отметить, что у обследованных собак первоначальный диагноз никак не был связан с паразитарными патологиями, например, у многих из позитивных животных причиной обращения в ветеринарную клинику служило подозрение на новообразования кожи и подкожной клетчатки, и выявление гельминтов становилось случайной находкой. Данный факт некоторым образом подтверждает потенциальное онкогенное действие *D. repens* на организм хозяина и требует дальнейшего детального изучения, чему и посвящен следующий этап нашей работы [136].

2.2.3. Анализ корреляции онкологического процесса и распространения отдельных инвазий

Изучение мировых доступных статистических материалов позволило исследовать взаимосвязь отдельных гельминтов с распространением онкологии среди населения, тогда как подобной информации относительно простейших, как и домашних животных, в настоящее время не представлено.

Спарганоз наиболее часто был выявлен в азиатских странах, немного реже – на американских континентах и единично – в Европе. Такая статистика может быть охарактеризована различиями в уровне обеспечения медицинского персонала, а также с информированием населения о способах профилактики. Сравнение уровня

выявляемости спарганоза с частотой выявления онкологии в данных странах позволило выявить существование обратной связи между указанными показателями (Таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициент корреляции экстенсивности инвазии *S. proliferum* и онкологии

Страна	Выявленные случаи инвазии спарганозом	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Франция	2	242,9
Чехия	2	242,9
Эфиопия	3	101,3
Италия	7	242,9
Бразилия	12	172,3
США	27	242,9
Северный Судан	34	172,3
Тайланд	52	137,5
Корея	119	242,9
Япония	400	172,3
Китай	1000	172,3
Коэффициент корреляции:	-0,18375	

В азиатском регионе, включающем такие страны как Китай, Японию, Корею, Тайланд, широкое распространение спарганоза можно связать с популярностью местной традиционной медицины и употреблением в пищу широкого круга вероятных промежуточных хозяев (лягушки, змеи, рыба, птица), в том числе и без должной термической обработки [63].

В странах Африки (Судане и Эфиопии) уровень зараженности спарганозом объясняется недостаточно высоким уровнем жизни населения, при нехватке квалифицированной медицинской помощи. Однако, на Южноамериканском континенте редкое выявление инвазии может быть связано с недостаточной осведомленностью медицинского персонала о данном заболевании. При этом, на территории Северной Америки и Европы уровень развития медицины достаточно развит, что положительно отражается на диагностике и профилактике тканевых гельминтозов и онкологии. Тем не менее, между двумя исследуемыми показателями отмечается слабая отрицательная корреляция [63].

Анизакидоз. Согласно мировой статистике распространения анизакидоза у человека лидерующее место заняли Португалия и Норвегия, в остальных странах картина по заболеваемости выглядит значительно лучше. В основном анизакиды выявляются у населения в приморских странах, где население активно употребляет в пищу морепродукты, в том числе и без применения должной кулинарной обработки. При этом между выявлением анизакидоза и онкологии выявлена прямая связь (Таблица 3).

Азиатский регион, и прежде всего Китай и Япония, является первым в диагностике и профилактике анизакидоза, в отличие от Европейских стран. Однако, популяризация на территории Европы азиатской кухни, когда рыба и морепродукты употребляются в сыром или полусыром виде, или кулинарная обработка неостаточна для инактивации личинок анизакид и их метаболитов, может негативно сказаться на дальнейшей ситуации [64; 249].

Таблица 3 – Коэффициент корреляции уровней выявления инвазии анизакидами среди населения некоторых стран и частотой онкологических заболеваний

Страна	Количество случаев заражения <i>Anisakidae</i> на 100 тыс. населения	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Норвегия	22,5	242,9
Португалия	22,5	172,3
Испания	18,44	242,9
Швеция	14,73	242,9
Япония	14,73	172,3
Италия	8,77	242,9
Китай	8,77	172,3
Коэффициент корреляции:	0,46	

Дирофиляриоз. Лидирующие позиции по выявлению дирофилярий у человека занимают Тунис, Индия и Турция, а также южные регионы Европы. Несмотря на это, в России и Украине за 2015 год было зарегистрировано рекордное количество случаев -1000 – 2000 на 100 тыс. населения. Подобная картина может быть связана не только с ареалами самого гельминта и его вектора, но также и со степенью развития медицины в каждой стране.

Интересно отметить, что в странах Африки между инвазией и наличием онкологии была выявлена четкая обратная связь (Таблица 4).

Таблица 4 – Коэффициент корреляции уровней выявления инвазии дирофиляриями и частотой онкологических заболеваний по Африке

Страна	Количество случаев заражения <i>D. repens</i> на 100 тыс. населения	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Египет	0 - 10	137,5 - 172,3
Кения	0 - 10	172,3 - 242,9
Южная Африка	0 - 10	172,3 - 242,9
Тунис	100 - 200	101,3 - 137,5
Коэффициент корреляции:	-0,85	

В Азиатском регионе, включающем значительно отличающиеся между собой страны, где в настоящее время наблюдается стремительное промышленное развитие, отмечается помимо традиционной медицины повышение уровня современного медицинского обслуживания. Это объясняет факт частого выявления онкологических патологий в Турции, Японии, Казахстане, Китае и Малайзии (Таблица 5), при этом дирофиляриоз обнаруживают нечасто, вследствие чего мы регистрируем низкую корреляцию между изучаемыми патологиями. Также, вероятнее всего, для стран Тихоокеанского бассейна основным паразитарным онкогеном могут служить другие инвазии, например – анизакидоз или трематодозы, включающие и известный онкоген –гетерофиид [65].

Таблица 5 – Коэффициент корреляции уровней выявления инвазии дирофиляриями и частотой онкологических заболеваний по Азии

Страна	Количество случаев заражения <i>D. repens</i> на 100 тыс. населения	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Таиланд	-	137,5 - 172,3
Вьетнам	-	137,5 - 172,3
Малайзия	0 - 10	172,3 - 242,9
Индонезия	0 - 10	101,3 - 137,5
Китай	0 - 10	172,3 - 242,9
Казахстан	0 - 10	172,3 - 242,9
Узбекистан	0 - 10	101,3 - 137,5
Туркменистан	0 - 10	137,5 - 172,3
Иран	0 - 10	101,3 - 137,5
Саудовская Аравия	0 - 10	менее 103,3
Филиппины	0 - 10	137,5 - 172,3
Япония	0 - 10	172,3 - 242,9
Индия	100 - 200	менее 103,3
Турция	100 - 200	172,3 - 242,9
Коэффициент корреляции:	-0,150549451	

В странах Южной Америки, несмотря на значительно распространенные неоплазии при недостаточности медицинского обслуживания в целом (Таблица 6), причиной возникновения их нельзя считать дирофилярий. Однако, онкогенными свойствами в данном случае могут обладать другие тканевые инфекции или инвазии.

По Северной Америке подобный статистический анализ провести не удалось в связи с отсутствием полных данных, хотя в США количество случаев заражения

дирофиляриозом на 100 тыс. человек составило 0-10, а распространение неоплазий - 533 на 100 тыс. человек.

В целом, анализируя мировую статистику, можно отметить положительную корреляцию между обнаружением онкологий и инвазией личинками анизакид, отрицательную – с инвазией спарганумом, тогда как в отношении дирофиляриоза значения в разных регионах мира разнятся, что требует дальнейших исследований в данном направлении, которые удобно проводить с применением лабораторных моделей.

Таблица 6 – Коэффициент корреляции уровней выявления инвазии дирофиляриями и частотой онкологических заболеваний по Южной Америке

Страна	Количество случаев заражения <i>D. repens</i> на 100 тыс. населения	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Аргентина	-	172,3 - 242,9
Венесуэла	-	137,5 - 172,3
Колумбия	-	137,5 - 172,3
Бразилия	0 – 10	172,3 - 242,9
Перу	0 – 10	137,5 - 172,3
Чили	0 – 10	172,3 - 242,9
Коэффициент корреляции:	0,314285714	

Высокое развитие уровня медицинского обслуживания в Европейских странах объясняет раннее и частое выявление онкологии у населения (Таблица 7). Тем не менее, между данным показателем и выявлением дирофиляриоза отмечается слабая отрицательная корреляция.

Таблица 7 – Коэффициент корреляции уровней выявления инвазии
дирофиляриями и частотой онкологических заболеваний
по Европе

Страна	Количество случаев заражения <i>D. repens</i> на 100 тыс. населения	Распространение онкологических заболеваний на 100 тыс. населения
Швеция	10 - 100	242,9
Великобритания	10 - 100	438,6
Финляндия	10 - 100	242,9
Норвегия	10 - 100	446
Испания	10 - 100	242,9
Франция	100 - 200	242,9
Германия	100 - 200	242,9
Польша	100 - 200	172,3 - 242,9
Беларусь	100 - 200	172,3 - 242,9
Греция	100 - 200	137,5 - 172,3
Румыния	100 - 200	172,3 - 242,9
Италия	200 - 1000	242,9
Россия	1000 - 2000	172,3 - 242,9
Украина	1000 - 2000	172,3 - 242,9
Коэффициент корреляции:	-0,486813187	

Таким образом, в большинстве случаев выявлена обратная взаимосвязь. Однако положительные значения коэффициента корреляции, равные 0,46 и 0,31 указывают на наличие умеренной или слабой связи между инвазией *D. repens* и онкологией, что на наш взгляд, обусловлено наличием множества других факторов, для определения которых требуются большое количество статистических данных [65].

2.2.4. Распространение онкологических заболеваний и неопухолевых процессов среди собак, инвазированных и свободных от инвазии *D. repens*

За период 2020-2025 гг. было проведено статистическое исследование распространения онкологических заболеваний среди собак на базе одной из крупных ветеринарных клиник краевого центра ООО «ВетДруг». Несмотря на большое количество обращений по поводу новообразований (4680), комплексные данные были получены не по всем, что не позволяет провести статистически достоверный анализ сложившейся ситуации, и требует проведение дальнейшей целенаправленной работы.

Наиболее часто признаки развития онкологии были выявлены у собак старше 10 лет – 52,3 %, тогда как у особей в возрасте до 4 лет – 9,5 % (Рисунок 5).

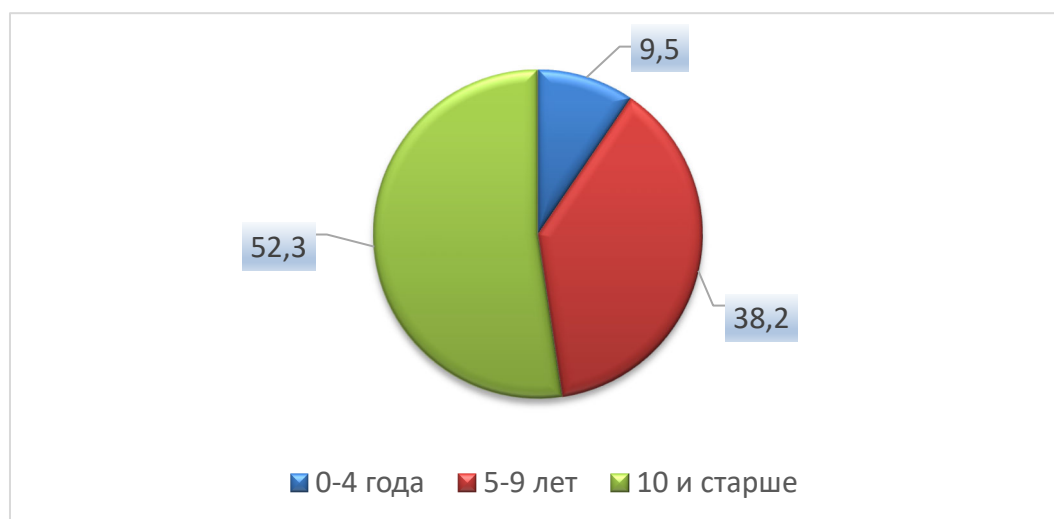


Рисунок 5 – Возрастная предрасположенность к опухолевому процессу, %

По данным ветеринарной клиники онкологическими пациентами преимущественно становились беспородные животные – (26,1 %), среди породистых животных преобладали немецкая овчарка – (11,9 %) и французский бульдог – (9,5 %), тогда как представители других пород были представлены единично (Рисунок 6).

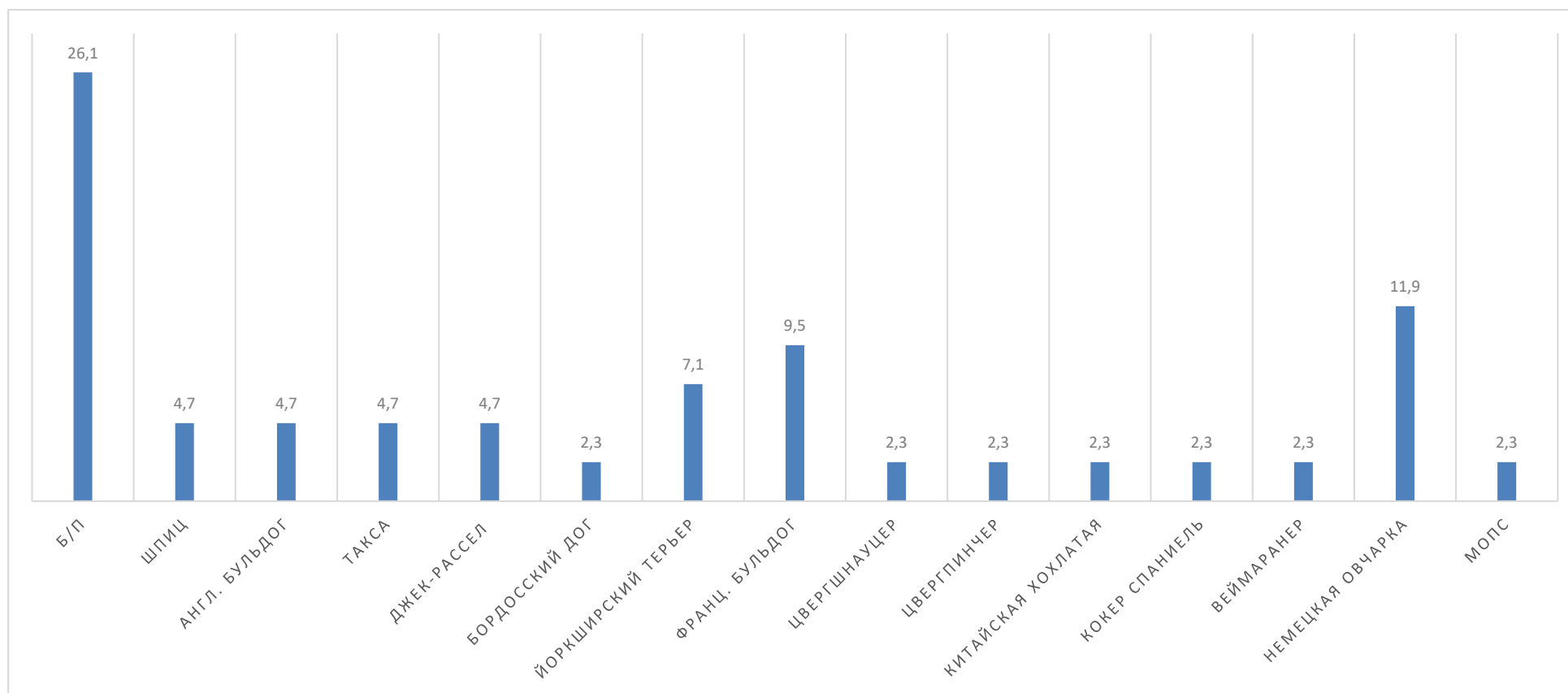


Рисунок 6 – Породная предрасположенность к опухолевому процессу, %

По характеру локализации новообразований преобладали поражения кожи и подкожной клетчатки - 18 случаев (42,86 %). Незначительно реже диагностировали новообразования молочной железы - 11 (26,19 %).

Согласно результатам проведенного гистологического анализа патологического материала, преобладали злокачественные опухоли (67,27 %), среди которых чаще регистрировали карциномы (21,6 %), чуть реже - злокачественные опухоли железистого эпителия, лимфоидной ткани и герминативных клеток (Рисунок 7).

За период наблюдений микрофилярии в крови были выявлены у 50 собак, к сожалению, полное клиническое обследование для установления наличия онкологического процесса, а также гистологическое исследование новообразований удалось провести у 42 животных, что не позволяет провести статистически достоверный анализ сложившейся ситуации, и требует проведение дальнейшей целенаправленной работы.

У данных пациентов на фоне инвазии *D. repens* по результатам клинического анализа крови выраженных отклонений от нормы не установлено. Лишь у 4 собак отмечено повышение уровня эозинофилов до 13 ± 6 (норма 2-5 %), щелочной фосфатазы до 174 ± 75 (норма 18-70 Ед/л). У одной собаки в крови регистрировали незначительное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, которое развилось на фоне двухстороннего хронического отита.

Гистологические исследования установили в месте локализации нематод не только онкологические, но и воспалительные изменения:

- Плоскоклеточный рак слизистой ротовой полости;
- Инфундибулярная киста;
- Аденома апокриновых желез;
- Орхит;
- Фиброзно-кистозная мастопатия;
- Хроническое лимфоплазмочитарное воспаление,

описание которых приводим ниже.

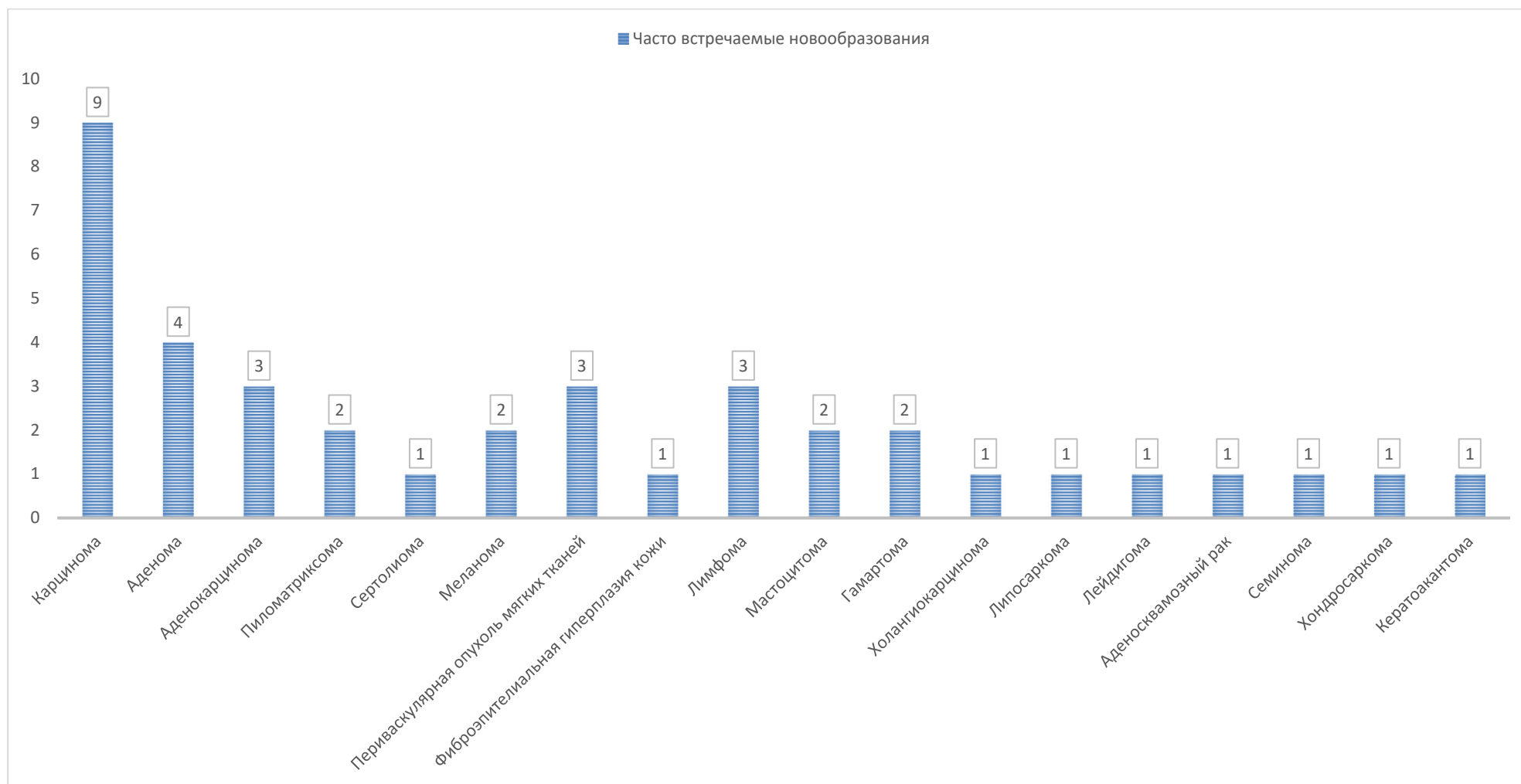


Рисунок 7 – Частота встречаемости новообразований у собак, %

Плоскоклеточный рак слизистой ротовой полости. В слизистой оболочке присутствует высококлеточное инвазивное образование, прорастающее в костные структуры челюсти. Опухоль построена из множества тяжей и гнезд неопластического эпителия, поддерживаемых неравномерно выраженной фиброваскулярной стромой с лимфоцитарно-плазмоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией. Неопластические структуры имеют незначительные признаки плоскоклеточной дифференцировки без ороговения. Опухолевые клетки имеют крупные ядра от круглой до овальной формы с хроматином различной плотности, 1-2 нуклеолами различного размера, и бледную амфотильную цитоплазму от небольшого до умеренного объема. Анизоцитоз и анизокариоз незначительные или умеренные, митозы встречаются с частотой 5-7 в 10 полях зрения x400.

В лимфатическом узле присутствуют реактивные изменения, метастазов нет.

Заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак (Рисунок 8).

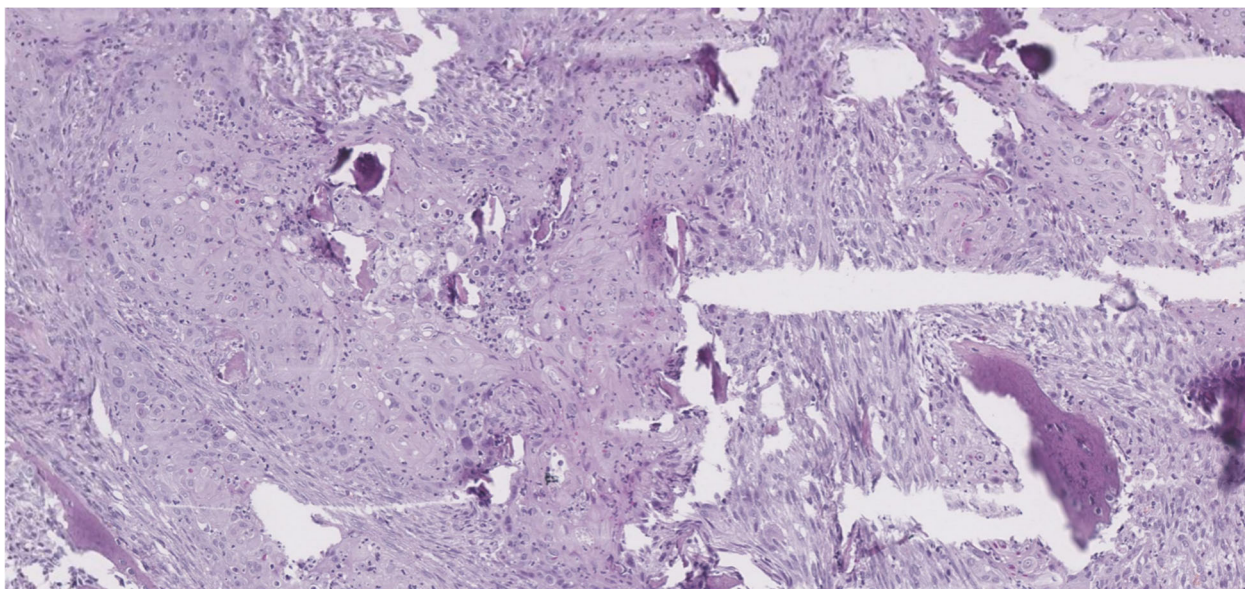


Рисунок 8 – Плоскоклеточный рак, гематоксилин-эозин, x400

Инфундибулярная киста. В представленном материале фрагмент кожи, включающий эпидермис, дерму и придаточные структуры кожи. В составе дермы располагается кистозное образование гигантского размера. Стенка кисты

сформирована плотной неоформленной соединительной тканью и выстлана изнутри многослойным плоским ороговевающим эпителием с сохранением стратификации слоев. В просвете кист отмечаются линейные и муаровые скопления кератиновых масс с фрагментами стержней волоса.

Гистологическая картина инфундибулярной кисты кожи (Рисунок 9).

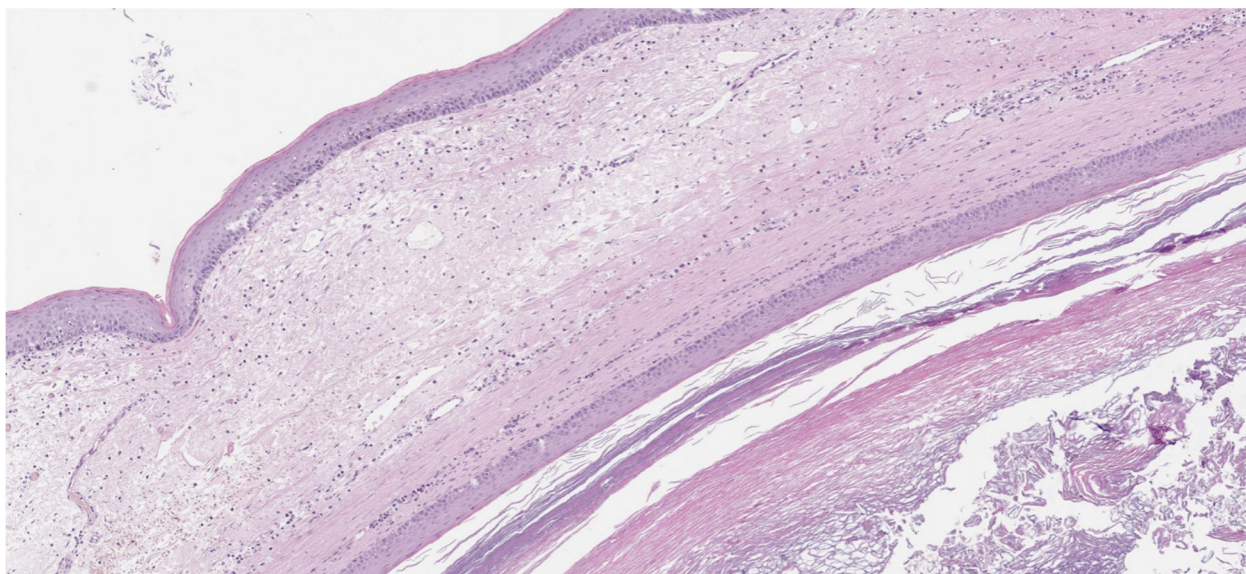


Рисунок 9 – Инфундибулярная киста, гематоксилин-эозин, х400

Аденома. Предоставлены микропрепараты внутрикожного новообразования. Эпидермис отсутствует. Дерма плотная, отечная, с плотными полями фиброза. Придатки кожи представлены потовыми железами с расширенными протоками. Часто, во многих полях зрения протоковый эпителий кубический, однорядный, формирует тубулярные структуры, эпителий, которые упакованы в отдельные расширенные дольки [68].

Гистологическая картина характерна для аденомы апокриновых желез с элементами гидрокистомы (Рисунок 10).

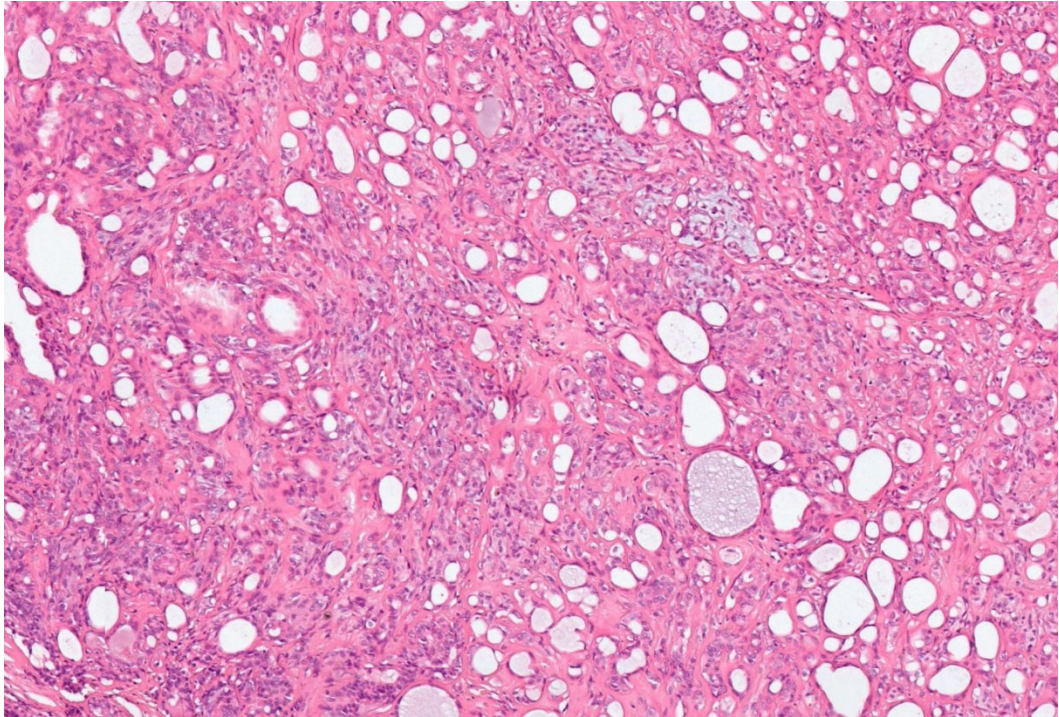


Рисунок 10 – Аденома апокриновых желез, гематоксилин-эозин, х100

Орхит. В семеннике кобеля с установленным диагнозом дирофиляриоз структура органа однотипна (Рисунок 11).



Рисунок 11 – *D. repens* на семеннике у кобеля

Стратификация слоев сперматогенного эпителия относительно сохранна. Сперматогенез прослеживается не во всех полях зрения. Строма плотная, волокнистая, с явлением склероза. В придатке семенника также выражены склеропластические изменения с атрофией и кистообразованием семявыносящих протоков (Рисунок 12) [68].

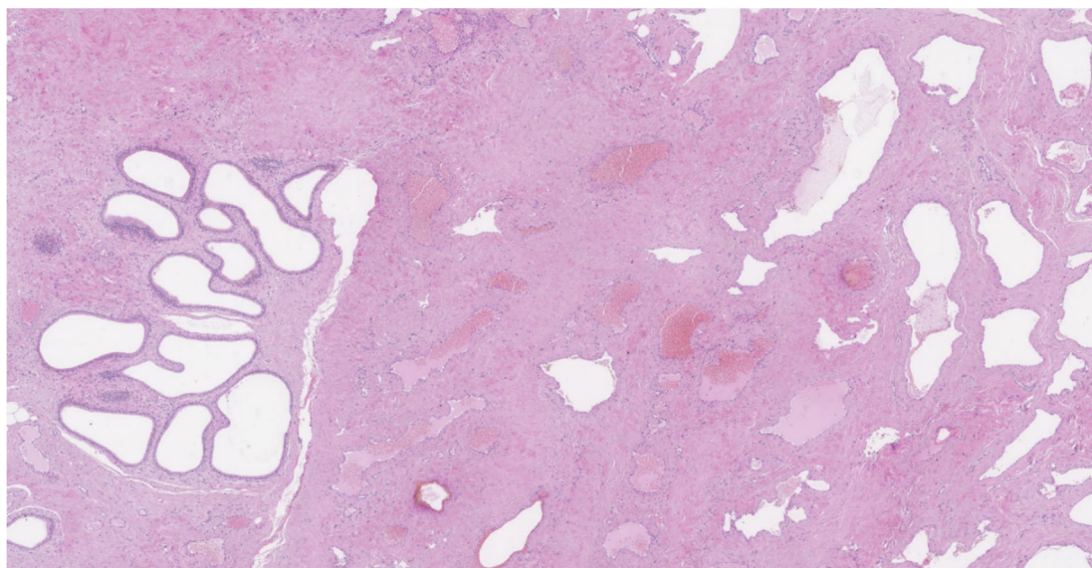


Рисунок 12 – Склероз придатка семенника, гематоксилин-эозин, х50

Фиброзно-кистозная мастопатия. По гистологическому анализу новообразования молочной железы установлено наличие участков самой железистой ткани дольчатого вида в виде папиллярных структур, сформированных мелкими клетками с крупными гиперхромными ядрами. Местами среди клеточных комплексов видны участки волокнистой ткани, зоны хондройдной дифференцировки, участки дистрофии и некроза. Близ ткани опухоли прослеживаются кистозно измененные протоки, выстланные уплощенными эпителиальными клетками без признаков атипии и пролиферации. Ацинарные структуры с признаками атрофии. По периферии новообразования определяются участки плотного, лимфоплазмоцитарного инфильтрата (Рисунок 13).

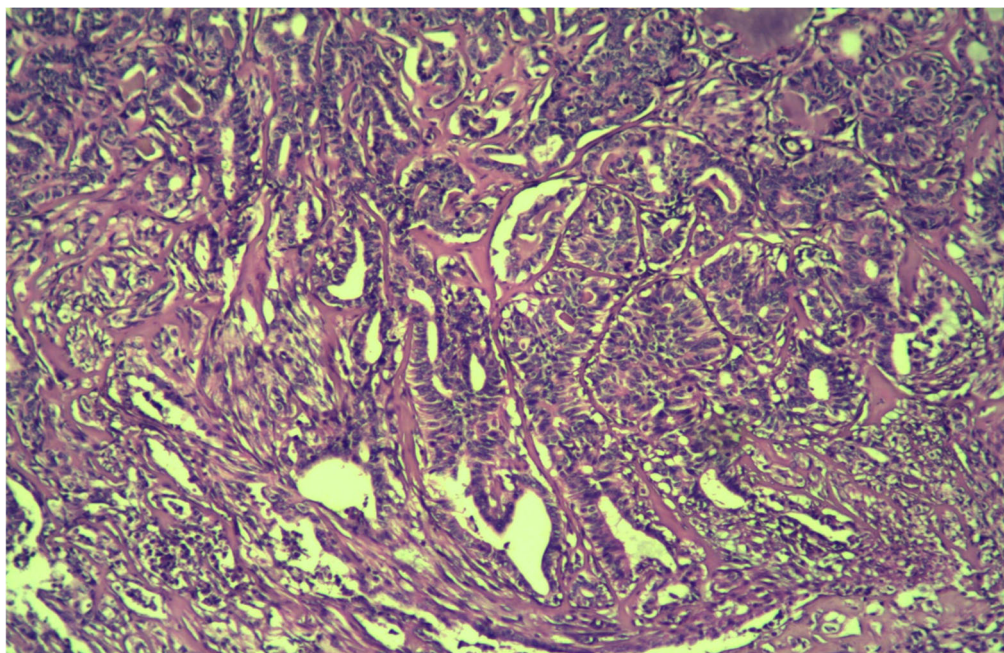


Рисунок 13 – Фиброзно-кистозная мастопатия,
гематоксилин-эозин, x100

В одном случае по результату дифференциальной диагностики новообразования кожи гистологическим исследованием был установлен диагноз хронический лимфоплазмоцитарный дерматит без признаков опухолевой ткани [68].

Хронический лимфоплазмоцитарный дерматит. Эпидермис во всех биоптатах кожи умеренно утолщен, с четкой дифференцировкой слоев, с умеренным количеством роговых чешуек (ортокератоз) рогового слоя. Эпидермис вовлечен в общий воспалительный процесс. Дерма отечна с обширными полями фиброза, во всех исследуемых лоскутах кожи выявлена диффузная воспалительная инфильтрация с преобладанием плазмоцитов, гистиоцитов, лимфоцитов и скудным содержанием нейтрофилов. При этом стоит отметить, что в некоторых биоптатах, воспалительный инфильтрат занимает только среднюю часть дермы, что говорит о начале процесса, в других образцах инфильтрат определяется во всех слоях дермы, что говорит о тяжелом, хроническом и глубоком дерматите. В каждом исследуемом лоскуте кожи в дерме, вокруг сальных, потовых желез, волосяных фолликулов и некоторых кровеносных сосудов плотные муфты из воспалительного инфильтрата

с преобладанием лимфоцитов и плазмоцитов. Обилие эпителиоидноклеточных гранул вокруг очагов микроабсцедирования. В одном из полей зрения отмечена десквамация эпидермиса с обильным нейтрофильным инфильтратом и формированием язвы эпидермиса, а также наблюдается скудный нейтрофильный инфильтрат вокруг одного из волосяных фолликулов. В одном из исследуемых образцов кожи выявлена структура, по строению, архитектуре и морфометрии соответствующая половозрелой *D. repens*

Заключение: в коже - множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с микроабсцедированием, хроническое лимфоплазмочитарное воспаление с вовлечением придатков кожи и эпидермиса. Обнаружен поперечный срез *D. repens* (Рисунок 14).

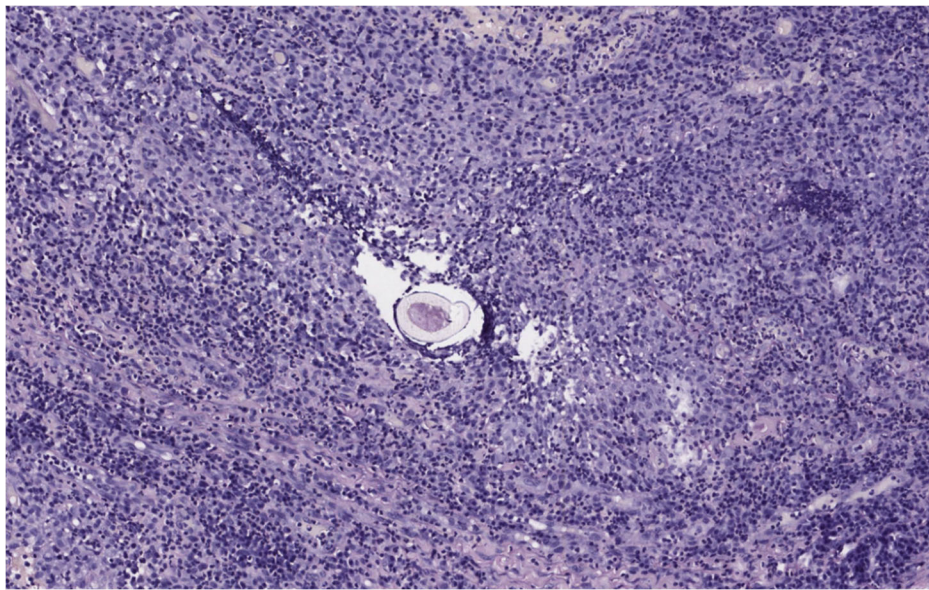


Рисунок 14 – Дирофилярия в средних слоях дермы, гематоксилин-эозин, х400

Также за период исследований был зафиксирован один случай развития фибринозных узелков в области бифуркации трахеи вследствие инвазии *O. osleri*. В апреле 2025 г. владельцы собаки Ума, сука, 8 лет, метис, обратились в клинику с жалобами на продолжительный кашель. В ходе сбора анамнеза выявлено: собака охотничья, кормление осуществляется сырой лосятиной и медвежатиной. Дегельминтизация была проведена в марте препаратом Мильбемакс. При осмотре

у собаки наблюдается кашель в состоянии стресса. При аускультации дыхание жесткое, хрипы сухие, цианоз. По общему анализу крови отклонений не выявлено. При первичном проведении рентгенографии трахея без изменений, в легких визуализируются участки уплотнения тканей (Рисунок 15).

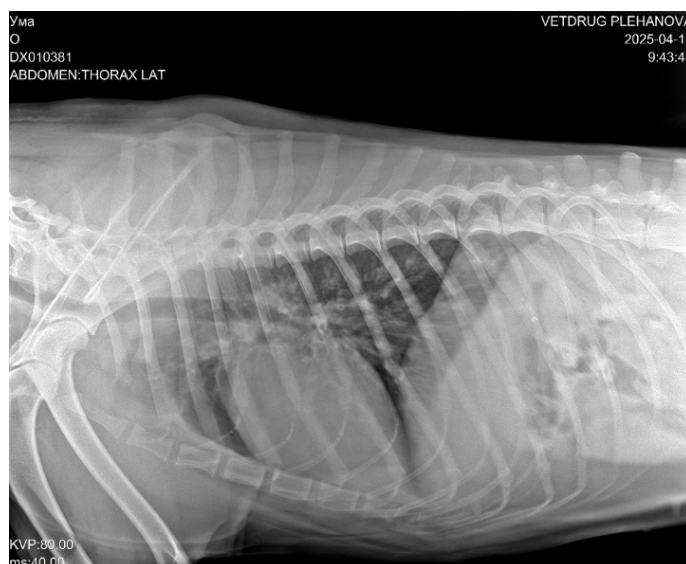


Рисунок 15 – Рентген грудной клетки собаки Ума, латеральная проекция, лежа на правом боку

По результатам компьютерной томографии выявлено: хронический трахеит, хронический бронхит, лимфаденопатия. Папулы в трахеи и бронхов характерные при ослеруозе (Рисунок 16, 17).

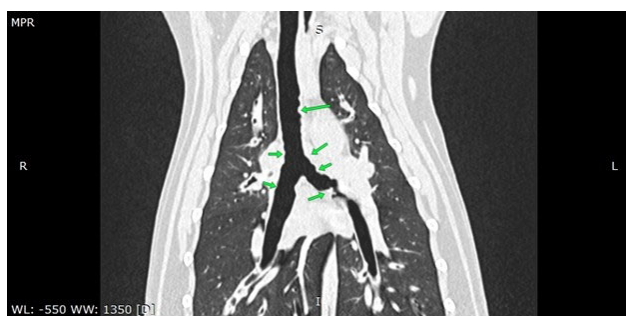


Рисунок 16 – КТ грудной клетки.
Фронтальная плоскость.

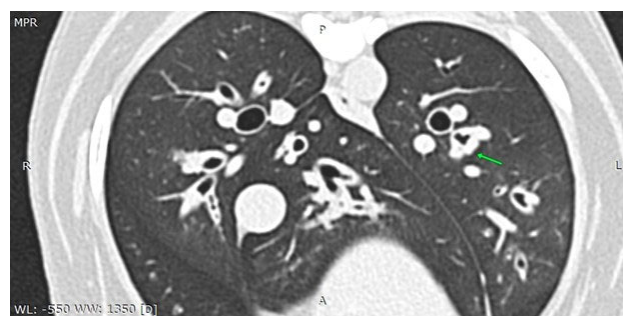


Рисунок 17 – КТ грудной клетки.
Аксиальная плоскость.

Стрелочками указаны папулы в области фуркации

Было рекомендовано проведение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с бронхоскопией и забором материала на цитологическое исследование, посева и ПЦР анализа на микоплазм, бордетелл.

По результатам цитологии БАЛ: Бронхограмма: смешанный нейтрофильно-эозинофильный инфильтрат с признаками обструктивного синдрома. Контаминация кровью и содержимым ротовой полости.

По результатам ПЦР отделяемого из бронхов и трахеи: *Mycoplasma cynos* и *Bordetella bronchiseptica* – отрицательно.

При паразитологическом обследовании установлена инвазия *O. osleri*, в результате чего назначена терапия альбендазолом [209].

Таким образом, анализ указанных случаев не дает однозначного основания подтверждать существование прямой зависимости подкожного диروفилариоза и новообразований эпителия и подкожной клетчатки, однако, позволяет установить при инвазии диروفилариями развитие хронического воспалительного процесса, который, в ряде случаев, способен провоцировать онкологию [70; 175; 191; 210; 216; 225; 227; 234; 245; 273; 280; 284; 289]. Для ослеруозной инвазии характерным является формирование фиброзных узелков в трахее и бронхах, особенно в зоне бифуркации, однако, достоверных данных об онкогенной активности ослерусов на данный момент не получено.

2.2.5. Воздействие соматического экстракта *D. repens* на клетки и ткани лабораторных мышей *in vivo*

В связи с тем, что патогенное воздействие гельминтов на организм хозяина в условиях реальной жизни происходит в сочетании с другими многочисленными факторами, изучение такого воздействия имеет смысл проводить в условиях эксперимента, например, при использовании лабораторных мышей в качестве модели, вводя им подкожно однократно экстракт из взрослых диروفиларий.

Клиническое состояние лабораторных животных оставалось в пределах физиологической нормы во время всего исследования. Изменения гематологических показателей в группе мышей в опыте по сравнению с контролем регистрировали через 12 часа после введения экстракта (Таблица 8).

Таблица 8 – Изменение гематологических показателей мышей через 12 часов после введения 100 мкг /гол соматического экстракта *D. repens*

Показатель, ед изм.	Контроль	Эксперимент
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,16 \pm 2,32$	$6,28 \pm 2,34$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$4,65 \pm 1,98$	$4,56 \pm 1,57$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,23 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,05$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$1,29 \pm 0,36$	$1,44 \pm 0,29$
Лимфоциты%	$73,7 \pm 4,5$	$72,5 \pm 3,2$
Моноциты%	$4,4 \pm 0,2$	$4,72 \pm 1,08$
Нейтрофилы%	$21,9 \pm 2,5$	$22,78 \pm 4,62$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$10,13 \pm 1,42$	$11,53 \pm 2,63$
Гемоглобин, г/дл	$14,05 \pm 2,15$	$13,52 \pm 1,38$
Гематокрит, %	$55,05 \pm 3,99$	$52,58 \pm 7,08^*$
УОЭ, фл	55 ± 4	$55,2 \pm 5,8$
ССГЭ, пг	$13,85 \pm 0,15$	$14,12 \pm 0,32^*$
СКГЭ, г/дл	$25,4 \pm 2$	$25,76 \pm 2,36$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$228,5 \pm 44,5$	$270 \pm 10,2$
СОТ, фл	$5,7 \pm 0,2$	$6 \pm 0,4$
Тромбокрит, %	$0,13 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,05$

Примечание: * $p \leq 0,05$

Через 12 часов отмечено увеличение общего количества лейкоцитов, достигающее до верхних границ нормы, а также увеличение числа лимфоцитов и моноцитов, свидетельствующее об активации тканевой реакции на месте введения материала (Таблица 9).

Таблица 9 – Лейкограмма белых мышей через 12 часов после подкожного введения экстракта *D. repens*

Показатель		Контроль	Эксперимент
Нейтрофилы, %	Ю	2±0,2	1,4±0,3*
	П	6±0,1	3,6±0,4*
	С	29±0,2	27,6±0,6
Эозинофилы, %		1	2,2±0,8*
Базофилы, %		0	0
Моноциты, %		5±0,25	2,2±0,2*
Лимфоциты, %		57	63±13,4*

Примечание: * $p \leq 0,05$

Помимо этого, общее количество лейкоцитов незначительно превысило аналогичный показатель в контрольной группе мышей за счет юных нейтрофилов и моноцитов. Подобный эффект в виде моноцитоза некоторые авторы отмечают у собак, пораженных дирофиляриями [238]. В костном мозге этих мышей наблюдали увеличение активности гемопоэза также через 12 часов после введения экстракта (таблица 10).

Таблица 10 – Частота кариопатических последствий в костном мозге белых мышей, подвергшихся воздействию 100 мкг/ гол. соматического антигена-экстракта *D. repens*

Показатель	Контроль	Эксперимент
Митотический индекс, %	0,29±0,02	0,40±0,01*
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от общего количества клеток	0,05±0,01	0,60±0,05*
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от количества делящихся клеток	0	8*
ПМ/АТ	0,01±0,01	0,70±0,04*
Многополюсный митоз, %	0	8*

Примечание: * $p \leq 0,05$

При изучении отпечатков костного мозга отмечено значительное увеличение количества ана- и телофаз, что является признаком блокировки процесса митоза на его завершающих стадиях.

Среди обилия возможных патологий деления в данном эксперименте мы регистрировали многополюсный митоз (Рисунок 18) как тяжелое нарушение митотического аппарата, приводящее к анеуплоидности дочерних клеток или же к их полной несостоятельности.

Сперматогенный эпителий также демонстрировал нарушения процесса деления клеток и кариопатические последствия (Таблица 11). При сохранении уровня митотического индекса в контрольной и опытной группах количество клеток с нарушением процесса деления в эксперименте возросло более чем в три раза.

Таблица 11 – Частота кариопатических последствий в семенниках белых мышей через 12 часов после подкожного введения экстракта *D. repens*

Показатель	Контроль	Эксперимент
Митотический индекс, %	9,98±2,37	10,06±3,3
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от общего количества клеток	0,41±0,13	2,08±0,27*
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от количества делящихся клеток	5,0±0,3	15,0±0,7*
ПМ/АТ	11,23±3,37	5,9±1,41
Отставание отдельных хромосом в метафазе	2,0±0,1	10,0±0,4*
Преждевременное расхождение отдельных хромосом в анафазе	3,0±0,2	5,0±0,3

Примечание: * $p \leq 0,05$

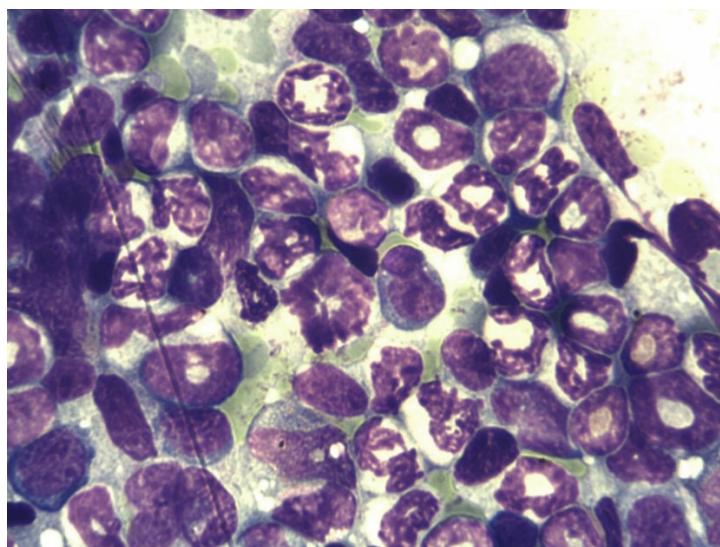


Рисунок 18 – Многополюсный митоз. Костный мозг. Азур-эозин по Романовскому, $\times 1000$

При этом, количество профаз и метафаз в условиях эксперимента возросло в два раза, свидетельствуя о процессе блокировки на данных стадиях. Одновременно с этим количество патологических фигур деления в виде повреждения непосредственно самих хромосом или же структур митотического аппарата значительно увеличивалось.

В группах экспериментальных животных после введения экстракта *D. repens* из наблюдаемых патологий деления ядра лидирующее место занимает метафаза с отставанием отдельных хромосом (Рисунок 19), а также и анафазы-телофазы с мостами, подтверждающими повреждение хромосомного аппарата.

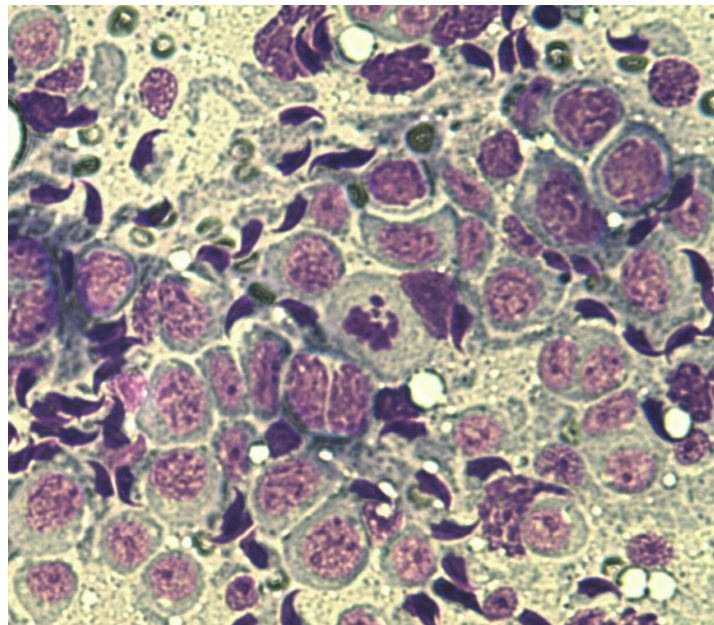


Рисунок 19 – Отставание отдельных хромосом в метафазе. Семенник. Азур-эозин по Романовскому, x1000

Исходя из наблюдения подобной картины, можно заключить, что патологические клетки элиминируются из тканей посредством апоптоза, что проявляется дисбалансом соотношения фигур деления в семенниках экспериментальных групп животных.

По результатам гистологического исследования тканей семенников, селезенки и печени мышей контрольной группы определена характерная для каждого органа микроморфологическая структура.

Так, при микроскопии гистопрепаратов семенников самцов из контрольной группы просматривается умеренно утолщенная плотная соединительная ткань белочной оболочки при отсутствии воспалительного инфильтрата. Сохранено дольчатое строение органов. Семенные каналцы извитые и хорошо отграничены друг от друга рыхлой соединительной тканью. Во всех каналцах просматривается умеренный сперматогенез.

Печень находится в состоянии без заметных патологических изменений. Гепатоциты достаточно крупные, упакованы плотно, цитоплазма их окрашена эозинофильно и имеет тонкие гиалиновые перегородки. Ядра гепатоцитов крупные, везикулярные. Печеночные балки сформированы одним рядом гепатоцитов. Желчные протоки немногочисленны, незначительного диаметра, образованные одним рядом кубических холангиоцитов без признаков патологии. Артерии и артериолы органа пустые, тогда как мелкие артерии кровенаполнены.

По результатам гистологического исследования кожи у 40 % мышей опытной группы зарегистрировано формирование скудного лимфоплазмоцитарного инфильтрата (Рисунок 20), при этом у 20 % животных из опытной группы в препаратах кожи отек верхних слоев дермы.

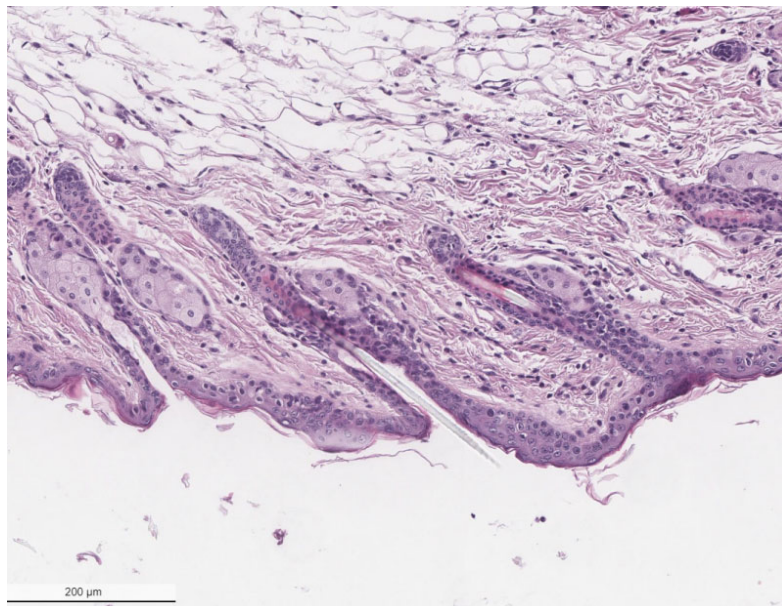


Рисунок 20 – Кожа, лимфоплазмоцитарный дерматит, гематоксилин-эозин, x20

Описанные выше патологические изменения свидетельствуют о развитии у подвергнутых введению экстракта дирофилярий лабораторных мышей умеренного клеточного иммунного ответа. Аналогичные изменения описывают у собак при инвазии половозрелыми дирофиляриями с подкожной локализацией, что проявляется алопецией, эксфолиациями кожи, серозными отеками подкожной и межмышечной ткани в области их локализации и серозно-некротическим дерматитом [44].

Видимых патолого-гистологических изменений в тканях семенников не наблюдалось.

В связи с неоднозначностью полученных результатов, мы решили провести второй этап эксперимента на линейных мышах-самцах с иммунодефицитом (BALB/c). Животным экспериментальной группы ввели экстракт дирофилярий в дозе 100 мкг/гол подкожно в область холки. Эвтаназию проводили через 12 и 24 часа. За период наблюдений все животные оставались клинически здоровыми, однако, при исследовании крови мы получили отклоняющиеся от нормы результаты, демонстрирующие особенности конкретной популяции, а также влияние действия экстракта (Таблица 12).

При анализе состояния костного мозга мышей контрольных и опытных групп отмечали: костный мозг клеточный, с преобладанием лимфоидного ростка кроветворения. В группе особей через 12 часов эксперимента отмечали развитие патологии (Таблица 13).

Таблица 12 – Изменение гематологических показателей мышей (BALB/c) после введения 100 мкг/гол соматического экстракта *D. repens*

Показатель, ед. измерения	Контроль	Экспериментальная группа, часы	
		12	24
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$2,65 \pm 0,32$	$3,06 \pm 0,89^*$	$3,56 \pm 0,62^*$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,41 \pm 0,21$	$2,63 \pm 0,73^*$	$3,07 \pm 0,59^*$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,55 \pm 0,045$	$0,19 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,02$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$0,175 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,04^*$	$0,43 \pm 0,02^*$
Лимфоциты%	$91,15 \pm 0,31$	$87,58 \pm 3,26$	$85,94 \pm 3,46$
Моноциты%	$2,7 \pm 0,2$	$2,28 \pm 0,91$	$1,94 \pm 0,98$
Нейтрофилы%	$6,15 \pm 0,51$	$10,13 \pm 3,69$	$12,12 \pm 4,54$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$8,07 \pm 0,08$	$8,08 \pm 0,40$	$8,30 \pm 0,50$
Гемоглобин, г/дл	$13,35 \pm 0,65$	$13,60 \pm 0,80$	$14,54 \pm 0,49$
Гематокрит, %	$39,63 \pm 0,24$	$39,50 \pm 2,66$	$42,31 \pm 0,78$
УОЭ, фл	$49,5 \pm 0,35$	$48,67 \pm 3,44$	$51,40 \pm 3,12$
ССГЭ, пг	$16,55 \pm 0,95$	$16,85 \pm 0,93$	$17,56 \pm 0,69$
СКГЭ, г/дл	$33,7 \pm 0,4$	$34,47 \pm 0,68$	$34,32 \pm 0,95$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$338,5 \pm 57,5$	$339,33 \pm 49,33$	$361,00 \pm 34,40$
СОТ, фл	$6,95 \pm 0,35$	$7,03 \pm 0,37$	$7,62 \pm 0,22$
Тромбокрит, %	$0,235 \pm 0,025$	$0,28 \pm 0,09$	$0,27 \pm 0,09$

Примечание: * $p \leq 0,05$

Таблица 13 - Изменение частоты каріопатических последствий
в красном костном мозге лабораторных мышей (BALB/c) после воздействия
экстракта *D. repens*

Показатель	Контроль	Экспериментальная группа, часы	
		12	24
Митотический индекс (%)	0,025±0,011	0,05±0,012	0,018±0,01
ПМ/АТ	3/2	1/4	2/7
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от общего количества клеток	0	0,03±0,01	0
Количество клеток с нарушениями митоза (%) от количества делящихся клеток	0	20,0±0,4*	0
Мост в анафазе (%)	-	12,0±0,2*	-
Агглютинация хромосом (%)	-	4,0±0,1*	-
Смещенная метафаза (%)	-	4,0±0,1*	-

Примечание: * $p \leq 0,05$

Удвоение митотического индекса в клетках костного мозга наблюдали спустя 12 часов после введения биоматериала, при этом митотические фигуры регистрировали среди клеток миелоидного ряда. Сдвиг соотношения фаз пришелся на анафазы. Основными патологиями стали повреждение хромосом, приводящее к

формированию хромосомных мостов в анафазе (Рисунок 21), а также - агглютинация хромосом (Рисунок 22), подтверждающая негативное воздействие непосредственно на хромосомный материал, и смещение метафазы к одному из полюсов клетки, что является проявлением нарушения микротрубочек веретена деления.

Семенники, селезенка, печень, как и подкожная клетчатка мышей контрольной группы соответствовала характерному для каждого органа микроморфологическую структуру тканей.

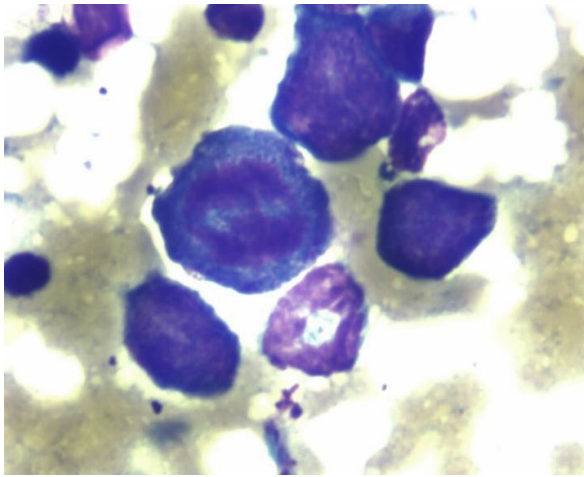


Рисунок 21 – Хромосомные мосты в анафазе клетки миелоидного ряда.

Романовский Гимза. x1000

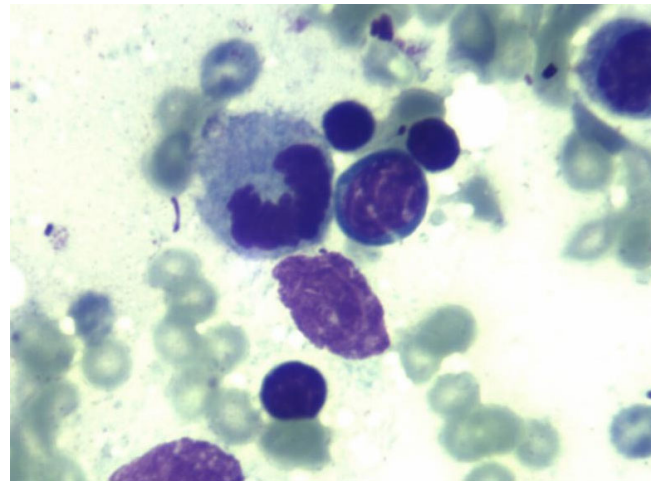


Рисунок 22 – Агглютинация хромосом.

Романовский Гимза. x1000

Образцы кожи контрольной группы полноценные и представлены тонким, нестратифицированным эпидермисом, с выраженной лихенификацией, и легким ортокератозом. Дерма обильная, рыхлая, без признаков отека и фиброза. Скудная, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация (вариант нормы). Большое количество развитых придатков кожи. Подкожная жировая клетчатка развита равномерно, не содержит воспалительного инфильтрата (Рисунок 23). Биоптаты печени имеют дольковое и балочное строение с сохранением структуры. Гепатоциты плотно упакованы, цитоплазма обильная ацидофильная, часто выражено

вакуолизированная (вариант нормы для грызунов). Ядра клеток округлые, гипо и нормохромные, располагаются по центру. Признаков стеатоза или некроза гепатоцитов не выявлено. Воспалительный инфильтрат не прослеживается. Портальные тракты многочисленны, желчные протоки образованы однорядным столбчатым или кубическим эпителием, кровеносные сосуды мелкие и крупные малокровны. Воспалительного инфильтрата вокруг портальных трактов не выявлено (Рисунок 24).

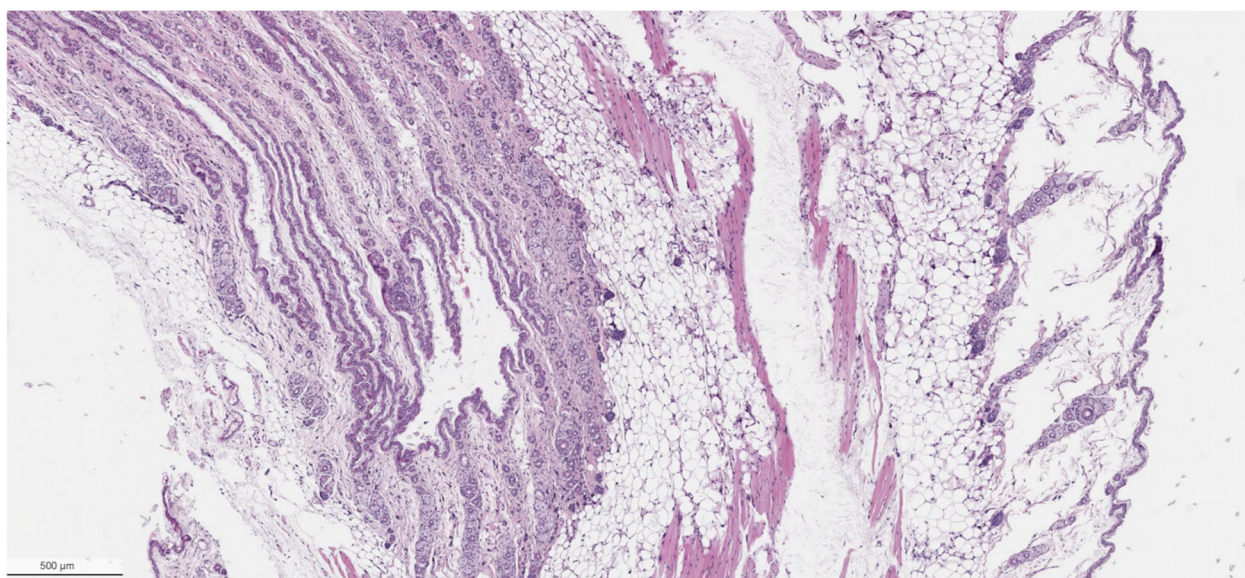


Рисунок 23 - Кожа, контроль. Гематоксилин-эозин, x20

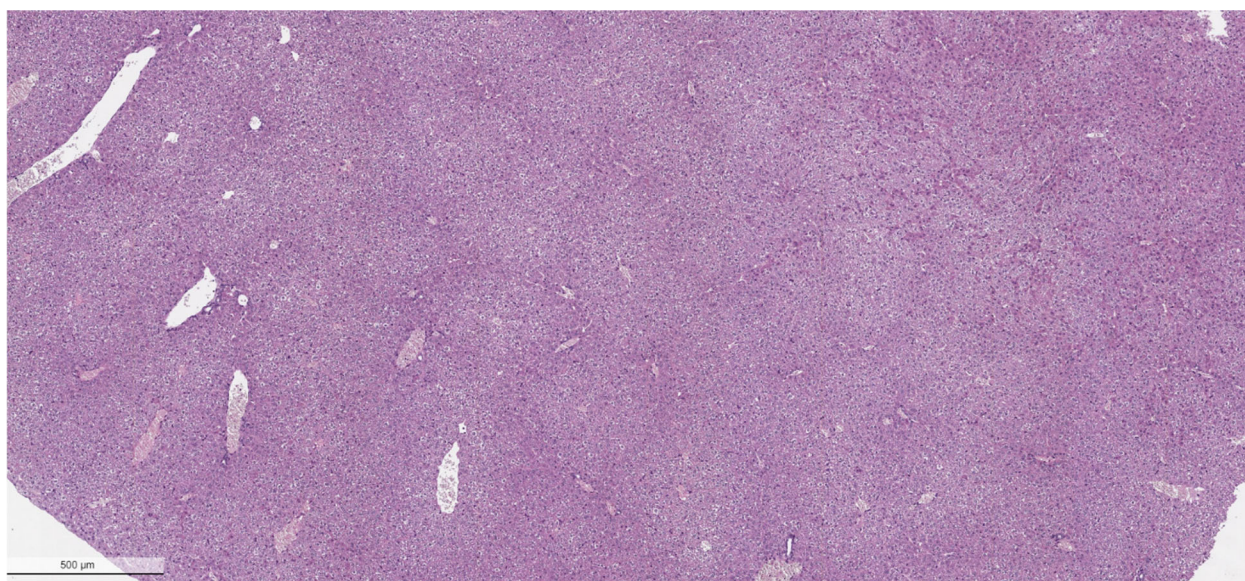


Рисунок 24 - Печень, контроль. Гематоксилин-эозин, x20

На микропрепаратах семенников дольчатое строение сохранено, каналы развиты, имеют сравнительно одинаковые просветы. Сперматогенез выражен неравномерно (Рисунок 25).

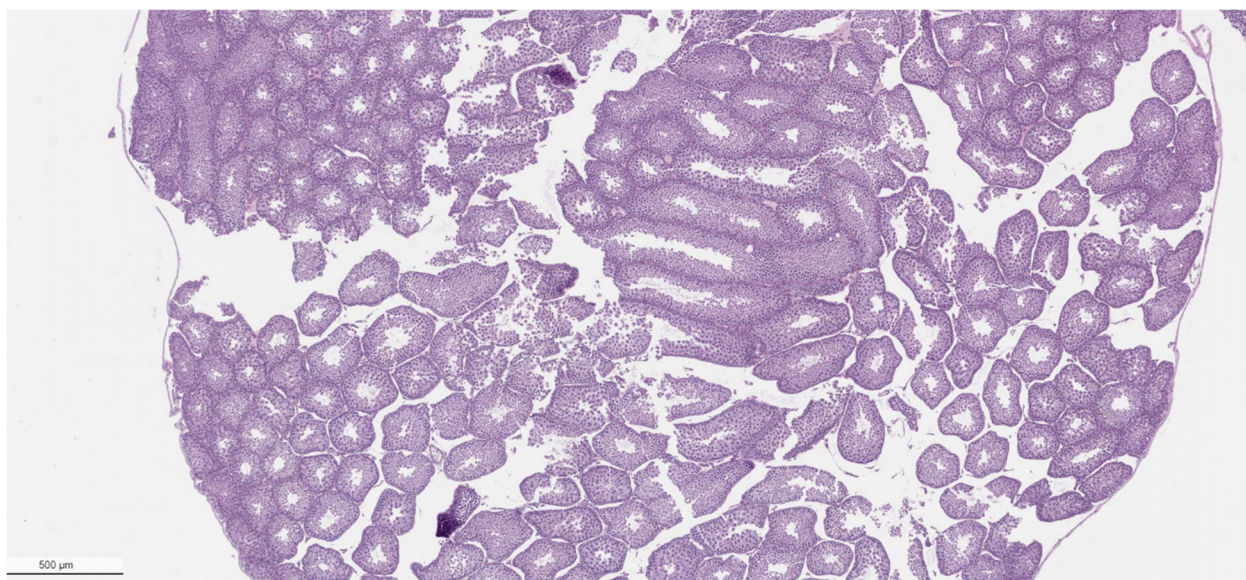


Рисунок 25 – Семенники, контроль. Гематоксилин-эозин, x20

Гистологическое исследование селезенки контрольной группы показало вариант нормы для мышей с иммунодефицитом, характерным для данной линии (BALB/c). Капсула органа тонкая, от нее вглубь паренхимы отходят тонкие короткие трабекулы. Красная пульпа крайне скудная, практически полностью замещена белой пульпой, которая представлена многочисленными крупными лимфоидными фолликулами с нечеткой стратификацией. Лимфоидные фолликулы часто срастаются между собой маргинальными зонами. В каждом поле зрения просматриваются единично расположенные многоядерные мегакариоциты. Диффузная слабая нейтрофильная инфильтрация (Рисунок 26).

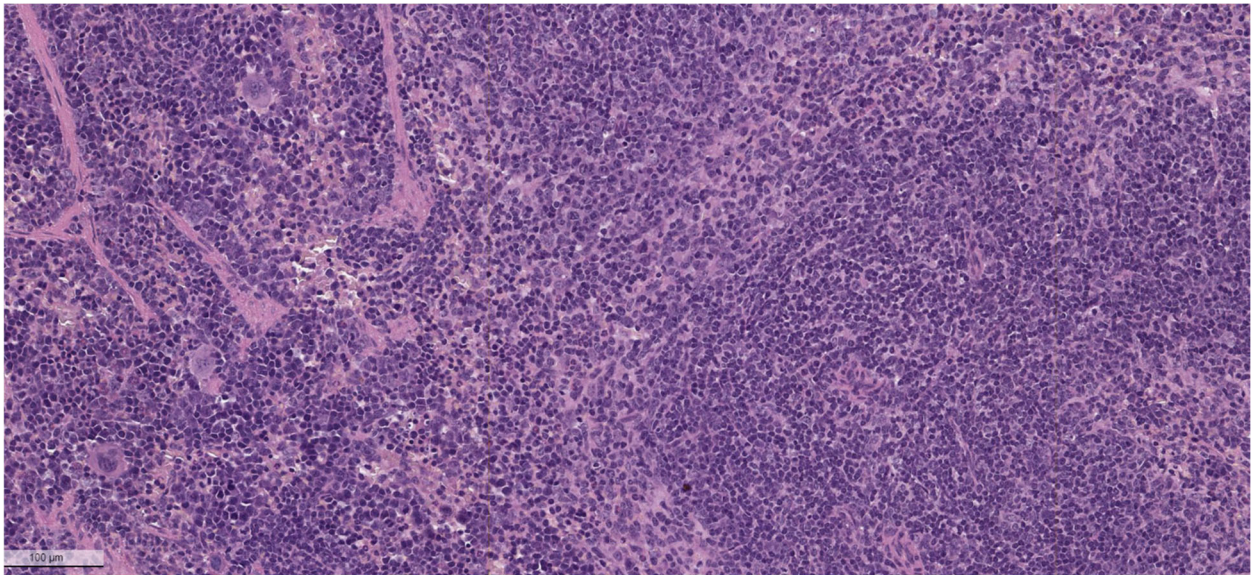


Рисунок 26 – Селезенка, контроль. Гематоксилин-эозин, x100

Исследование животных из опытной группы с эвтаназией через 12 часов от начала эксперимента показало отсутствие изменений селезенки, печени, семенников отличных от контроля, однако были зафиксированы изменения подкожной клетчатки и кожи (Рисунок 27).

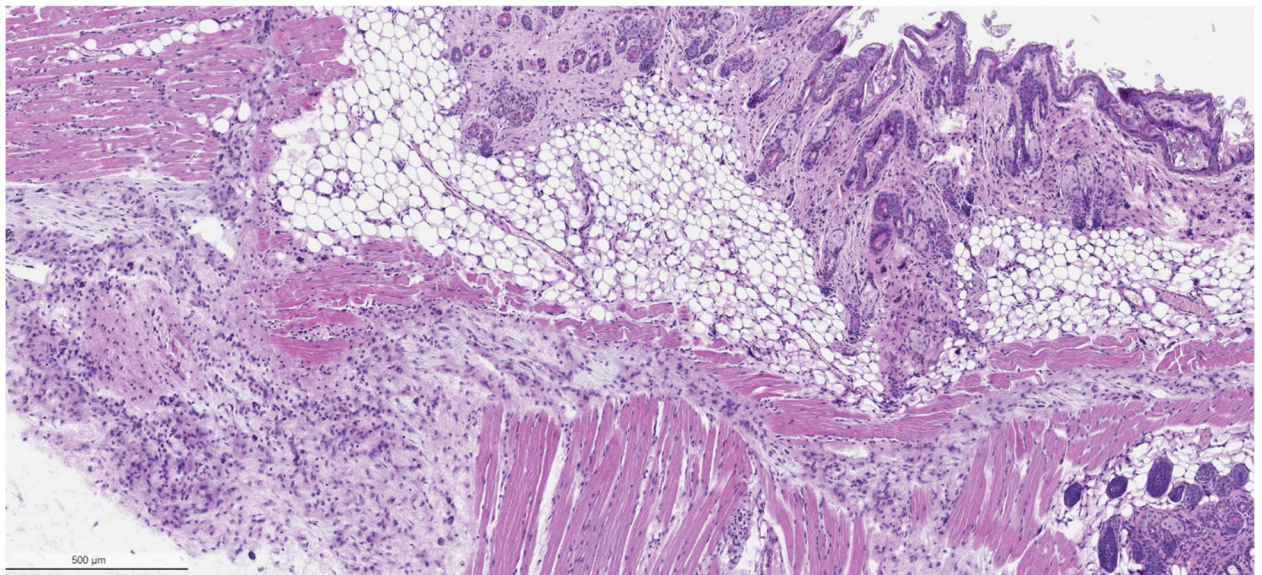


Рисунок 27 – Острый умеренно активный выраженный глубокий дерматит с формированием фиброзной ткани, опыт через 12 часов.

Гематоксилин-эозин, x20

Биоптаты полноценные, представлены тонким, нестратифицированным эпидермисом, с выраженной лихенификацией и легким ортокератозом. Дерма обильная, отечная, умеренно инфильтрирована смешанным воспалительным инфильтратом, преимущественно лимфоцитарным. Придатки кожи развиты, в большом количестве. В глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке обширные плотные очаги воспалительного, смешанного инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и выраженной макрофагальной реакцией. Формирование фиброзной ткани. Воспалительный инфильтрат линейно просматривается между подлежащими мышечными волокнами.

Гистологическое исследование опытной группы с эвтаназией через 24 часа от начала эксперимента показало отсутствие изменений по сравнению с контрольной группой в селезенке, печени, семенниках. Микропрепарат кожи имеет изменения отличные от контроля (Рисунок 28).

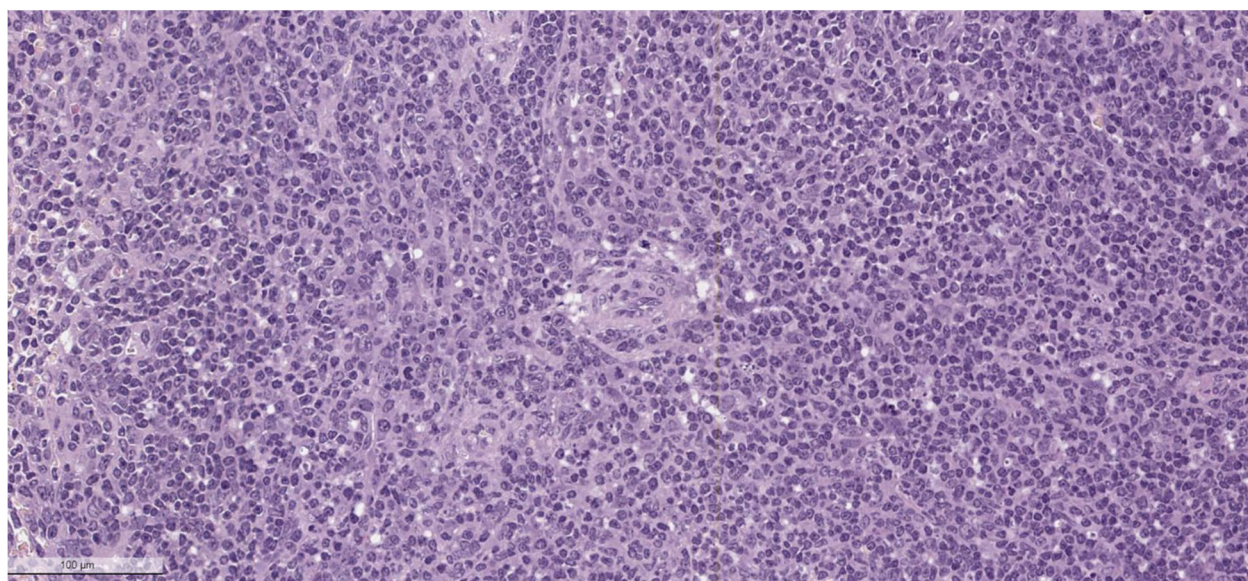


Рисунок 28 – Глубокий дерматит с фиброзом и макрофагальными гранулемами, Гематоксилин-эозин, x20

Биоптаты полноценные, представлены тонким, нестратифицированным эпидермисом, с выраженной лихенификацией и легким ортокератозом. Дерма обильная, отечная, умеренно инфильтрирована смешанным воспалительным

инфильтратом, преимущественно лимфоцитарным. Придатки кожи развиты, в большом количестве. В глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке обширные плотные очаги воспалительного, смешанного инфильтрата с преобладанием нейтрофилов и формированием макрофагальных гранул. Очаги плотного фиброза.

Таким образом, по результатам гистологического анализа прослеживается четкая хронология воспалительного процесса в коже от острого нейтрофильного ответа до сформированных макрофагальных гранул и фиброза [66; 69].

2.2.6. Влияние соматического экстракта дирофилярий на фибробласты кожи эмбрионов крыс *in vitro*

Белковый экстракт из половозрелых *D. repens* (ЭД) оставался стерильным, с содержанием белка - 0,37 г/л. Через 24 часа после внесения ЭД в двух разведениях в культуру фибробластов визуальных изменений не отмечали. Спустя 36 часов в обоих образцах в эксперименте зафиксировали изменение цвета среды, вследствие чего культивирование было остановлено и проведено цитологическое и биохимическое исследование материала.

В состоянии биохимических показателей в отношении электролитов изменений не выявлено, однако, в пробе с меньшей дозой ЭД отмечено снижение количества белка вдвое по сравнению как с контролем, так и второй экспериментальной пробой, в которой, в свою очередь, незначительно снизилось количество глюкозы (Таблица 14).

Таблица 14 – Биохимический состав питательных сред с добавлением экстракта диروفиларий по сравнению с контролем

Проба	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
№ 1	17,3±0,23	4,6±0,11*	8,21±0,23	2,15±0,09	0,64±0,01	1,22±0,01
№ 2	7,9±0,01*	5,3±0,07	8,58±0,2	1,79±0,06	0,72±0,02	1,11±0,03
Контроль	16,3±0,1	5,2±0,13	8,85±0,15	1,97±0,03	0,68±0,05	1,23±0,02

Примечание: * $p \leq 0,05$

Цитологический анализ фибробластов в результате эксперимента выявил отличия в контрольных (Рисунок 29) и подвергнутых воздействию (Рисуно 30). В цитоплазме клеток экспериментальных культур появилась выраженная вакуолизация, что свидетельствует о дистрофических процессах, которые, в большинстве случаев, приводят к гибели клеток [137; 207; 208].

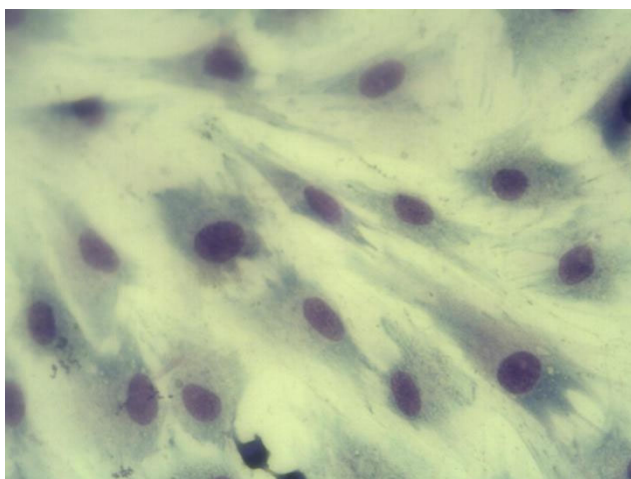


Рисунок 29 – Фибробласты крысы.
Контроль. Романовский-Гимза. х400

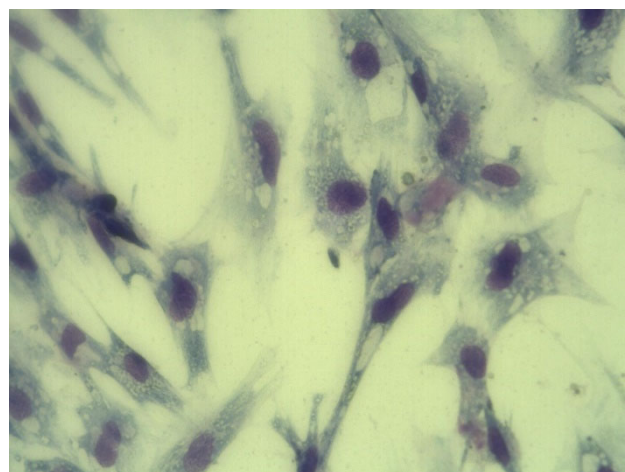


Рисунок 30 – Фибробласты после
введения ЭД. Романовский-Гимза.
х400

2.2.7. Цитопатическое действие экстракта *B. transfuga* на культуру фибробластов крыс

Цельный белковый экстракт из половозрелых нематод *B. transfuga* (ЭБ) также оказался стерильным при содержании белка - 2,0 г/л. После его внесения в две экспериментальные пробы в течение 24 часов визуальных изменений не регистрировали, монослой во всех случаях оставался однородным. Спустя 36 часов в этих пробах цвет среды изменился - появился рубиновый оттенок, при этом монослой стал более разреженным, что послужило поводом для остановки культивирования и проведения цитологических и биохимических исследований.

Не было отмечено различий по значению pH среды, а также по содержанию белка и глюкозы в культуральной жидкости экспериментальных и контрольных проб, при этом были отмечены отклонения в количестве электролитов (Таблица 15). В пробе с более высокой дозой внесенного ЭБ содержание кальция и магния несколько снизилось, в то время как практически наполовину возросло содержание фосфора. Мы полагаем, что подобные изменения не могут быть связаны с химическим составом самого экстракта, так как цельные экстракты из аскаридных нематод изначально имеют высокую концентрацию как электролитов, так и белка, и глюкозы [180; 198]. Велика вероятность, что возрастание концентрации свободного фосфора в культуральной среде может быть связано с разрушением нуклеотидов в ядерном аппарате поврежденных фибробластов.

Под воздействием ЭБ изменилась и морфология фибробластов (Рисунок 31). Монослой выглядел менее плотным, клетки стали меньше в сравнении с контрольными образцами, полиморфными в значительной степени. У значительного количества фибробластов зарегистрирована пикнотичность ядер и зернистость цитоплазмы, что характерно для развития дегенеративных изменений.

Таблица 15 – Биохимический состав питательных сред с добавлением ЭБ по сравнению с контролем

Проба	рН	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
№ 1	7,02 ±0,02	16,4 ±0,02	5,2 ±0,07	8,76 ±0,2	1,72 ±0,11*	0,53 ±0,01*	2,19 ±0,1*
№ 2	7,05 ±0,03	16,1 ±0,1	5,9 ±0,11	7,71 ±0,04*	1,93 ±0,14	0,62 ±0,03	1,10 ±0,12
Контроль	7,06 ±0,1	16,3 ±0,2	5,2 ±0,13	8,85 ±0,8	1,97 ±0,23	0,68 ±0,07	1,23 ±0,2

Примечание: $p \leq 0,05$

Более того, у фибробластов обеих экспериментальных культур обнаружены патологии ядра, проявляющиеся его фрагментацией (Рисунок 31), что характеризует наличие кариопатического эффекта компонентов данного экстракта [71].

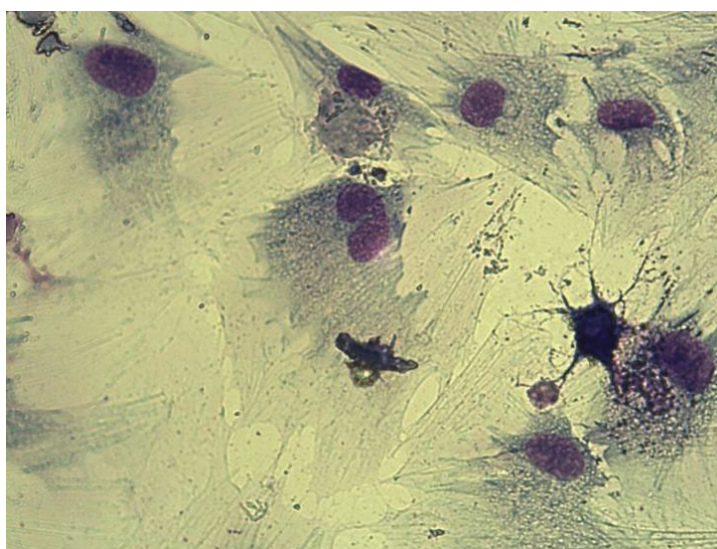


Рисунок 31 – Фибробласты после введения ЭБ. Патология ядра.

Романовский-Гимза. x400

2.2.8. Цитопатическое действие экстракта *A. simplex* на культуру фибробластов крыс

Соматический экстракт из личинок *A. simplex* L3 (АС) также сохранял стерильность, с концентрацией по белку 1,0 г/л. Через 36 часов изменения биохимических показателей в отношении электролитов не выявлено (Таблица 16), кроме незначительного увеличения содержания фосфора в культуральной жидкости, что в некоторой мере может свидетельствовать о разрушении нуклеотидов. Выраженные изменения отмечены в содержании белка, количество которого в экспериментальной среде снизилось более чем вдвое [101].

Таблица 16 – Биохимический состав питательных сред с добавлением экстракта анизакиса по сравнению с контролем

Проба	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
АС	6,8±0,02*	5,8±0,01	8,48±0,1	1,98±0,03	0,73±0,01	1,55±0,1*
Контроль	16,3±0,05	5,2±0,03	8,85±0,02	1,97±0,01	0,68±0,01	1,23±0,02

Примечание: * $p \leq 0,05$

Под действием экстракта личинок анизакид также изменилась структура фибробластов (Рисунок 32). Плотность монослоя снизилась, клетки приобрели разнородность по размерам, в цитоплазме появилась мелкая вакуолизация. Особенно стоит отметить появление неразделившихся клеток, двухъядерности, в ряде случаев ядра приобрели бобовидную форму [101].

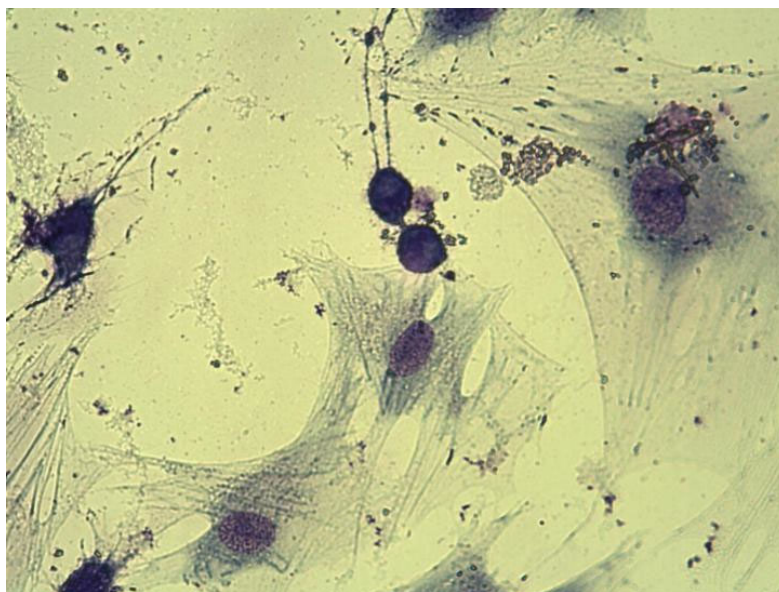


Рисунок 32 – Фибробласты после введения ЭАС.
Романовский-Гимза. х400

Примечательно, что более ранние эксперименты на культуре клеток Vero с таким же экстрактом из личинок *A. simplex* L3 была отмечена полная гибель и деструкция культуры, благодаря чему можно заключить о различии в воздействии одних и тех же биологически-активных веществ гельминтов на разные клетки [133].

Результаты данного эксперимента на культурах фибробластов подтверждают наличие кариопатического, цитопатического и потенциального онкогенного эффекта у личинок анизакид, а также половозрелых нематод *B. transfuga* и *D. repens*.

Обсуждение результатов

Исследование фауны паразитов мелких домашних животных (как собак, так и кошек) необходимо не только в практике ветеринарных врачей для постановки верного диагноза и назначения эффективной специфической терапии, но и для отрасли здравоохранения, так как среди известных инвазионных заболеваний многие относятся к зооантропонозам, способных вызывать у человека тяжелые патологии. На территории Перми и Пермского края планомерное изучение паразитов домашних животных началось в 2005 г. и продолжается в настоящее время. Однако необходимо принимать во внимание, что в связи с изменениями текущей экономической и мировой геополитической обстановки и последствиями пандемии коронавируса ситуация как в нашей стране, так и во всем мире, безусловно, изменилась. Так, многие импортные ветеринарные компании покинули российский рынок, что привело к смене спектра доступных ветеринарных препаратов. Российские ветеринарные компании расширяют производство, одновременно развивается параллельный импорт. В результате, стоимость препаратов и услуг ветеринарных клиник резко возросла [67]. В связи с вышеизложенным, отслеживание современной ситуации по распространению паразитарных болезней собак представляет значительный научный и практический интерес.

В условиях городской среды и при наличии развитой инфраструктуры ветеринарных услуг домашние собаки, тем не менее, имеют возможность заражения различными паразитами. Так, наши исследования позволили установить ЭИ гельминтами и простейшими на уровне 15,3 %.

Наиболее часто регистрировали такие виды паразитов как *T. canis*, *G. duodenalis*, *Cystoisospora* spp., *C. canis*, *S. cruzi*. При этом, как токсокары, так и цистоизоспоры, и гиардии передаются фекально-орально через загрязненную воду или почву, что обеспечивает им широкое распространение во всем мире [61; 95; 119; 219; 235; 246]. Саркоцистоз (саркоспоридиоз) инвазирует плотоядных

исключительно при поедании сырого или недостаточно термически обработанного мяса, чаще всего это говядина, зараженная, согласно ранее проведенным исследованиям, до 100 % [111]. Тканевые цисты представителей рода *Sarcocystis* могут обнаруживаться также и в баранине, свинине, крольчатине, а также в мясе различных диких животных и даже птиц [57]. Несмотря на широкое распространение кишечных простейших, профилактические обработки против них практически отсутствуют, и специфическая терапия назначается только после лабораторной диагностики, что во многих ветеринарных клиниках выполняется не всегда.

Примечательно отсутствие в списке выявленных гельминтов известного своей канцерогенностью описторхиса, хотя в Пермском крае интенсивно развито рыболовство, и данная инвазия регистрируется у окончательных хозяев [104]. Вероятно, домашние собаки не играют значительной роли в циркуляции данного паразита [272]. Из легочных гельминтов у собак единично обнаруживали ослерусов [135].

Учитывая потенциально более высокую онкогенную активность тканевых гельминтов, мы уделили отдельное внимание изучению распространения дирофиляриоза. Так как, к сожалению, большинство ветеринарных клиник не ведет учет данной патологии и выявляет ее зачастую случайно, мы провели масштабное исследование периферической крови поступавших в один из крупных ветеринарных центров города Перми собак на наличие циркулирующих личинок [68]. Уровень микрофиляриемии составил 1,35 %, тогда как по исследованию с 2015 по 2021 гг. на территории северо-западного Кавказа ЭИ *D. repens* на диких животных составила 10,6 % у шакалов, 15,3 % у барсуков [92]. У собак в других регионах данный показатель варьирует от 16 % до 32 % [56; 107; 108; 124].

Клинические проявления дирофиляриоза у собак могут зависеть напрямую от вида гельминта и его локализации. При преимущественной локализации *D. immitis* в полости сердца и легочных артерий наиболее выраженные патологические изменения регистрируют со стороны сердечно-сосудистой и

дыхательной систем. Зачастую на фоне низкой интенсивности инвазии, особенно у собак крупных пород, отмечается латентное течение диروفилариоза, который диагностируют случайно с применением различных лабораторных методов. Средняя ИИ характеризуется слабостью, повышенной утомляемостью, иногда кашлем и одышкой, особенно после физических нагрузок. С высокой ИИ отмечают гипертрофию сердца, особенно его правого желудочка. В результате сердечной недостаточности происходит застой в большом и малом кругах кровообращения, что проявляется отеками в межжелудочном пространстве и нижних отделах конечностей, цианозом кожи и слизистых оболочек. Также отмечают при аускультации шумы в сердце, учащенный ритм, мерцательную аритмию и переполнение вен. Высокая ИИ провоцирует застои в печени, при этом также часто отмечается гепато- и спленомегалия, асцит, желтуха и также почечная недостаточность [229].

Инвазия *D. repens* с подкожной локализацией проявляется, как правило, менее выраженно, однако, могут отмечаться дерматиты и опухолевидные подкожные образования. В ряде случаев, тем не менее, особенно при высокой ИИ, патология становится более заметной и проявляется выраженными гистопатологическими изменениями не только в месте локализации взрослых стадий гельминтов, но и в других органах, например, селезенке, печени, легких, почках, сердце и даже головном мозге [230]. В головном мозге у собаки авторы отмечают вакуолярные ганглиоцитарные изменения и застойные явления с вазогенным отеком, очаговый фиброз слизистой желудка, гнойное воспаление в подкожной клетчатке. Во всех исследуемых органах обнаруживаются микрофилярии [194]. Патологии обуславливаются сочетанным механическим иммунопатическим действием [230].

Дирофиляриоз указывается как одна из возможных причин формирования очаговых новообразований в легких у человека, в большинстве случаев характеризуется доброкачественным самоограничивающимся течением, которое трудно дифференцировать с помощью

КТ, и наилучшие диагностические результаты дает, по мнению Бродской О.Н. с соавторами, гистологический анализ [41].

В наших исследованиях диагностика, в основном, базировалась на выявлении микрофилярий, изучении гистологических срезов иссеченных образований и визуальном выявлении взрослых особей, тогда как УЗИ и КТ не всегда давали однозначные результаты, что согласуется с другими авторами [39; 81, 120; 166].

Помимо изучения статистики распространения паразитов, мы провели анализ распространения онкологических заболеваний у собак. Выявленная нами картина соответствует таковой, приведенной в работах, выполненных в других регионах [18; 153; 164; 168; 276]. Среди опухолей кожи, согласно данным гистологических исследований, в процесс вовлекалась как собственно кожа, так и ее придатки, с преобладанием доброкачественных новообразований волосяных фолликулов.

Подобную картину регистрируют ветеринарные специалисты по всему миру. В период с 2001 по 2008 гг. в городе Пьемонт (Италия) установлено 1175 случаев новообразований, большинство из которых чаще локализовались на коже и в молочной железе [164]. В г. Бишкек за период 2010-2011 гг. было выявлено большее количество образований кожи, диагностированные гистологически как плоскоклеточный рак, фиброма и атерома [74].

В Казани у мелких домашних животных за 2013-2016 регистрировали рост количества случаев новообразований с 32 до 57 %. Наиболее часто авторы диагностировали лимфому и онкологию молочных желез у животных в возрасте 8-15 лет [110].

D.R. Bhandari за 3 года исследования (с июня 2019 по май 2022 гг.) в городе Навсари (Индия) выявил 244 случая новообразований. Среди них наиболее часто встречались кожные опухоли (33,66 %), затем опухоли молочных желез (26,64 %), трансмиссивные венерические опухоли собак (24,19 %), бородавки (6,56 %), опухоли полости рта (4,92 %), остеосаркомы (2,87 %), опухоли предстательной железы (0,81 %) и почки (0,40 %). Наибольшая распространенность новообразований наблюдалась у собак в возрасте до 5 лет (39,34 %), затем у собак

в возрасте от 5 до 10 лет (37,71 %) и у собак в возрасте от 5 до 10 лет (37,71 %) и старше 10 лет (22,95 %). В зависимости от породы наибольшая заболеваемость наблюдалась у собак лабрадор-ретривер. Из 244 собак с диагностированными опухолями 90 были самцами (36,88 %) и 154 суки (63,11 %) [168].

Согласно исследованиям Ишенбаевой С.Н., новообразования кожи у собак начинают прогрессировать с возраста 4 лет, достигают пикового значения к 8 годам и постепенно снижаются к 11 [74].

В связи с тем, что патогенное действие любых паразитов, в том числе и дирофилярий, многогранно и в условиях ветеринарной клиники выявить его, исключая действие других факторов, достаточно проблематично, нами было принято решение провести экспериментальное однократное подкожное введение соматического экстракта из дирофилярий лабораторным мышам.

Результаты эксперимента показали развитие местной реакции через 12 часов от начала эксперимента в виде формирования местного клеточного иммунного ответа на введение чужеродных белков. Основными патологиями красного костного мозга стали повреждение хромосом, приводящее к формированию хромосомных мостов в анафазе, а также выявляли агглютинацию хромосом, подтверждающую негативное воздействие на хромосомный материал, и смещение метафазы к одному из полюсов клетки, что является проявлением нарушения микротрубочек веретена деления, однако спустя 24 часа митотический индекс стал снижаться [66].

Нами был проведен повторный эксперимент с экстрактом дирофилярий и последующей регистрацией результатов спустя 24 часа. В организме мышей в области инъекции проявлялось местное воспаление, митотический индекс был ниже, чем в первом исследовании.

Анализируя исследование Согриной А.В. [138], при введении мышам соматического антиген-экстракта *D. immitis* максимальное количество патологий наблюдали спустя 12 часов от начала эксперимента, что согласуется с нашими результатами.

Наличие патологических форм деления клеток может присутствовать и в нормальных условиях, но единично [7; 138]. Как и после введения экстракта *D. immitis*, через 12 часов после введения экстракта *D. repens* отмечали рост митотического индекса, а также повреждение самих хромосом, вследствие чего формировались хромосомные мосты [138]. Подобные патологии, способные привести к развитию опухолевого роста, регистрируют, например, при введении митотических ядов [7].

При естественном заражении диروفилариями важен тот фактор, что гельминт находится в организме неопределенное время, особенно это заметно на бездомных животных. В описанном нами случае у двух собак с диагностированным диروفилариозом при гистологическом исследовании опухоли молочной железы была обнаружена фиброзно-кистозная непролиферативная мастопатия и половозрелая особь *D. repens*. Еще один случай с кожными поражениями (акральная дерматит тазовых конечностей), при ПЦР выявлена ДНК *D. repens*. Также нами был зафиксирован случай нахождения *D. repens* в подкожной клетчатке семенника, при гистологическом исследовании данного органа выявлено развитие хронического воспалительного процесса, ставшего причиной дистрофических процессов.

Анализируя полученную информацию, важным фактором становится длительное воздействие чужеродного белка при многократном введении, что может способствовать более выраженным изменениям со стороны организма животного [149].

В исследовании Лазаревой О.И. [99] использовался экстракт из личинок *A. simplex*. Установлен дозозависимый эффект на количество лейкоцитов - с повышением дозы белка происходило увеличение количества клеток. Автор объясняет данное явление сложным белковым составом. С увеличением дозы установлено увеличение митотического индекса и количество патологических форм митозов.

Для подтверждения непосредственного цитопатического действия экстракта из диروفиларий мы провели эксперимент по влиянию данного белкового продукта в сравнении и экстрактами из других нематод на культуру фибробластов крыс, что позволило установить наличие цитопатического эффекта.

Наши исследования показали, что экстракт из подкожных диروفиларий оказывает различное действие на разные типы клеток. В культуре фибробластов эмбрионов крыс наблюдалось развитие дистрофии и нарушение клеточной морфологии через 36 часов после введения экстракта, что в организме может приводить к фиброзным изменениям [138].

Интересно, что Pérez Rodríguez M. и соавт. [257] обнаружили противоположный эффект на эндотелиальные клетки человека: экстракт *D. repens* в сочетании с фактором роста эндотелия сосудов стимулировал продукцию проангиогенных молекул, пролиферацию и миграцию клеток, формирование псевдокапилляров. Этот ангиогенный эффект, по мнению исследователей, может способствовать выживанию паразитов в организме хозяина.

Аналогичное исследование с экстрактом *B. transfuga* выявило угнетение митотической активности фибробластов, уменьшение размеров клеток, кариопикноз и деформацию ядер через 36 часов после воздействия [71].

Также отмечено снижение содержания кальция и магния при одновременном возрастании содержания фосфора в культуральной среде, которое мы связываем не с особенностями химического состава самого ЭБ, но с повреждением ядерного аппарата, последующим разрушением нуклеотидов и их фосфорных связей [71].

Цитопатическое действие отмечено на культуре фибробластов крыс спустя 36 часов после введения экстракта личинок *A. simplex* в виде дистрофии клеток, нарушении процесса деления, кариопатологии. Плотность монослоя снизилась, клетки приобрели разнородность по размерам, в цитоплазме появилась мелкая вакуолизация. Особенно стоит отметить появление неразделившихся клеток, двухъядерности, в ряде случаев ядра приобрели бобовидную форму [64]. В ранее

проведенных экспериментах на культуре Vero с аналогичным анизакидным экстрактом авторы регистрировали полную гибель и деструкцию клеток [133].

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют заключить о наличии цитопатического и потенциального онкогенного эффекта у личинок анизакид и *B. transfuga*. Что касается дирофилярий, то под воздействием экстракта на фибробласты проявлялось нарушение морфологии клеток, дистрофия, что может указывать на начальное проявление онкологического процесса благодаря аномальному разрастанию тканей.

Исходя из полученных данных, очевидно, что воздействие гельминтов, и, в частности, дирофилярий, на организм хозяина достаточно многогранно и складывается как из развития хронического воспаления, иммунизации, разрастания фиброзной ткани, так и связано с непосредственным цитопатическим эффектом белков самих нематод, что провоцирует развитие онкологического процесса, чаще всего в месте локализации возбудителя.

Заключение

ЭИ собак, принадлежащих частным лицам, эндопаразитами на территории г. Перми за 2020-2025 гг составила 15,3 %. Наиболее часто встречались: *T. canis* – 3,16 %, *Cystoisospora* spp. – 2,81 %, *C. canis* – 1,67 %, *G. duodenalis* – 2,56 %, *Sarcocystis* spp. – 1,97 %. ЭИ домашних собак микрофиляриями за период 2022 – 2024 гг. составляет 1,59 %.

Изучение мировых статистических данных среди населения разных стран демонстрирует высокую степень корреляции между инвазией *A. simplex* L3 и онкологическими заболеваниями (коэффициент корреляции - 0,46), тогда как по остальным инвазионным заболеваниям такой четкой взаимосвязи не просматривается.

Среди онкологических процессов у собак, поступающих в ветеринарные клиники города, наиболее часто встречаются новообразования кожи и подкожной клетчатки, а именно карцинома (23 %), аденома (10 %) и аденокарцинома (8 %).

У домашних собак подкожные дирофилярии обладают цито- и кариопатическим действием, которое в лабораторных условиях мы моделировали на лабораторных мышах. Через 12 часов после однократного подкожного введения экстракта из половозрелых гельминтов *D. repens* у подопытных животных при клиническом анализе крови повышается количество нейтрофилов: $0,33 \pm 0,02 \cdot 10^9/l$ спустя 12 часов и $0,43 \pm 0,02 \cdot 10^9/l$ через 24 часа, на месте инъекции развивается хронический процесс с фиброзом тканей.

При спонтанной инвазии *D. repens* у собак отмечается аномальное разрастание соединительной ткани в подкожной клетчатке семенника, молочных желез с формированием рубцов, как правило, на фоне хронического воспаления, что является одним из факторов развития опухолей.

В эксперименте *in vitro* на культурах фибробластов крыс экстракты *A. simplex* L3, *B. transfuga*, *D. repens* оказывают цито-, кариопатическое и дистрофическое действие в виде появления выраженной вакуолизации

цитоплазмы, неразделения клеток, двухъядерности, кариопикноза и появления зернистости цитоплазмы, а также в уменьшении плотности клеток в монослое, при котором часть фибробластов в условиях эксперимента проявляла фрагментацию ядра.

Практические предложения

Разработаны и рекомендованы к использованию методические рекомендации «Диагностика дирофиляриоза с применением инструментальных методов», рассмотренные и одобренные Государственной ветеринарной инспекцией Пермского края «24» февраля 2025 года (Приложение 1).

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Учитывая, что полученные нами результаты не могут однозначно установить положительную корреляцию между инвазионными заболеваниями и развитием онкологии, разумеется, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Тем не менее, основываясь на наших результатах, мы можем вынести некоторые рекомендации:

1. Необходимо расширить санитарно-просветительную работу с населением относительно значения в своевременной диагностике и профилактике паразитарных болезней.

2. Рекомендуем раз в 6 месяцев исследовать кровь на обнаружение микрофилярий. Для диагностики дирофиляриоза необходимо применять как инструментальные методы, так и лабораторные.

3. Учитывая, что большинство выявленных случаев инвазий происходит через воду и почву, необходимо провести комплекс мероприятий по улучшению санитарного состояния объектов окружающей среды на территории городской застройки и рекреаций, особенно в местах скопления собак.

4. При обнаружении новообразований кожи и подкожной клетчатки у собак ветеринарным врачам необходимо проводить исследование на дирофиляриоз.

5. Необходим контроль применения антигельминтных и противопротозойных средств.

6. В период активности лета кровососущих насекомых необходимо обрабатывать животных микрофилярицидными препаратами.

7. Фармацевтическим компаниям разработать комбинированный препарат против кокцидий и гельминтов.

Для дальнейшего изучения и установления влияния инвазионных болезней на развитие онкологических процессов имеет смысл проведение исследования на

большей выборке собак с подтвержденным онкологическим и паразитологическим диагнозами, а также в эксперименте *in vitro* представляет интерес использование других клеточных линий, в том числе и опухолевых, воздействуя на них экстрактами разных гельминтов и в разных дозах.

Список сокращений и условных обозначений

ИИ	Интенсивность инвазии
ЭИ	Экстенсивность инвазии
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
IARC	International Agency for Research on Cancer
ЭД	Экстракт дирофилярий
ЭА	Экстракт анизакид
ЭБ	Экстракт бейлисаскарисов

Список литературы

1. Абилов С.К. Метаболическая активация химических мутагенов / С.К. Абилов // Итоги науки и техники. Общая генетика, ВИНТИ. – 1986. – Т.9. С. 5 – 96.
2. Авдюхина Т.И. Дирофиляриоз (*D. repens*) в Российской Федерации и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция ее изменения / Т.И. Авдюхина, В.Ф. Постнова, Л.М. Абросимова, Л.В. Пленкина, В.Н. Тарасов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 2003. – № 4. – С. 44-48.
3. Авдюхина Т.И. Дирофиляриоз в Российской Федерации / Т.И. Авдюхина, В.Г. Супряга, В.Ф. Постнова // Тезисы докл. Всероссийского симпозиума «Роль Российской гельминтологической школы в развитии паразитологии». – М. – 1997. – С. 1-2.
4. Авдюхина Т.И. Дирофиляриоз органа зрения: реестр и анализ 50 случаев в Российской Федерации и странах СНГ / Т.И. Авдюхина, А.Я. Лысенко В. Г. Супряга, В.Ф. Постнова // Вестник офтальмологии. – М. – 1996. – Т. 112(3). – С. 35-39.
5. Авдюхина Т.И. Проблема дирофиляриоза (*D. repens*) в Российской Федерации / Т.И. Авдюхина // Матер. совещ. «Современные проблемы эпиднадзора за паразитами». – М. – 2002. – С. 61-65.
6. Акрамова Ф.Д., Сафаров А.А., Абдинабиев О.Б., Азимов Д.А. Гельминты собак *Canis lupus familiaris* Узбекистана // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2022. – С.32-37.
7. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза – М.: «Медицина», 1972. – 264с.
8. Аракелян Р.С. Случай дирофиляриоза человека в Астраханской области / Р.С. Аракелян // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 2007. – №3. – С. 55-55.

9. Артамонова А.А. Диагностика дирофиляриоза у людей и животных / А.А. Артамонова, С.А. Нагорный // Тезисы докл. международной конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс». – Саратов. – 1996. – С. 21
10. Артамонова А.А. Локализация дирофилярий у человека в Ростовской области / А.А. Артамонова, В.Г. Бережная // Тезисы докл. научн. конференции «Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии». – М. – 1993. – С. 48.
11. Артамонова А.А. Проблема дирофиляриоза на Северном Кавказе / А.А. Артамонова, С.А. Нагорный, Н.А. Строкатова // Тез. докл. Всер. симп. «Роль Российской гельминтологической школы в развитии паразитологии». – М. – 1997. – С. 4-5.
12. Артамонова А.А. Случаи дирофиляриоза в Ростовской области / А.А. Артамонова // Гельминтозы человека. – республиканский сборник – Л. – 1989. – С. 92-95.
13. Артамонова А.А. Случай миграции дирофилярий у человека / А.А. Артамонова, С.А. Нагорный // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – №1. – С. 44.
14. Архипов И.А. Дирофиляриоз / И.А. Архипов, Д.Р. Архипова. – М., 2004. – 194 с.
15. Архипова Д.Р. Зоогеография дирофиляриоза собак в России / Архипова Д.Р., И.А. Архипов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: Материалы докладов научной конференции. – М. – 2004. – С.42-44.
16. Афендулова И.С. Случай глазной формы дирофиляриоза / И.С. Афендулова // Вестник офтальмологии. – М. – 2000. – т. 116, №2. – 40 с.
17. Балмасова И.П. Коинфекции и опухолевый рост / И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18. – № 2. – С. 123-129.
18. Баранов, С. В. Распространение опухолей у собак и кошек [Текст] / С. В. Баранов // Ветеринария. — 1991. — № 6. — С. 65-68.

19. Бекиш В. Я. Генетические аспекты взаимоотношений в системе паразит-хозяин при аскаридозе / В. Я. Бекиш // Ткан. гельминтозы: диагностика, патогенез, клиника, лечение и эпидемиология: Тр. науч. практич. конф. – Витебск, 2000. – С. 18-27.
20. Бекиш В.Я. Влияние комбинированной терапии экспериментального токсокароза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках / В.Я. Бекиш, В.И. Колмогоров, Л.Э. Бекиш // Вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 45-51.
21. Бекиш В.Я. Генотоксические и цитотоксические воздействия белковых соматических продуктов гельминтов на лимфоциты крови доноров *in vitro* / В.Я.Бекиш, А.Д. Дурнев // Бюллетень эксп. биол. Медицины. – 2004. –Т.138, №8. – С. 198-201.
22. Бекиш В.Я. Генотоксические и цитотоксические эффекты в клетках хозяина при тениидозах / В.Я. Бекиш, В.В. Зорина // Российский паразитологический журнал. – 2015. – №3. – С. 45-52.
23. Бекиш В.Я. Изменения активности сперматогенеза у мышей линии СВА при экспериментальных гельминтозах / Бекиш В.Я. // Фунд.науки и достижения клин. медицины и фармации. – Витебск, 2002. – С. 5-6.
24. Бекиш В.Я. Мигрирующие личинки аскарид и их метаболиты как мутагены./ В.Я. Бекиш //Сб. научн. тр. IV съезда врачей-инфекционистов РБ. – Витебск. – 1997. – С. 21-22.
25. Бекиш В.Я. Микроядерный тест в клетках костного мозга и семенников мышей линии СВА при гельминтозах / В.Я. Бекиш, В.И Колмогоров, В.В. Побяржин // Вестник ВГМУ. –2003. –Т.2, №2. – С. 67-72.
26. Бекиш В.Я. Мутагенное воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина./ В.Я. Бекиш //Мат. конф. «Вирусные инфекции на пороге XXI века; эпидемиология и профилактика». – СПб. – 1999. – С.276.

27. Бекиш В.Я. Роль геномов хозяина и паразита в патогенезе цестодозов человека / В.Я.Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш // Паразитарные болезни человека, животных и растений: Труды VI Международной научно-практической конференции – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 73-81.
28. Бекиш В.Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш // Витебск. – Изд. ВГМУ. – 2004. – С. 40–43.
29. Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л. Механизмы генотоксических эффектов в соматических и генеративных клетках хозяина при гельминтозах / В.Я.Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш // Витебск: Изд-во ВГМУ, 2005. –Т. 4, №4. – С. 73-79.
30. Бекиш О.-Я.Л. Роль генотипов паразита и хозяина в формировании взаимоотношений между ними / О.-Я.Л. Бекиш // Современная паразитология: проблемы и перспективы: труды научной конференции, посвященной 65-летию кафедры медицинской биологии и общей генетики ВГМУ. – Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 86-99.
31. Бекиш О.-Я.Л. Свободнорадикальные процессы в системе паразит-хозяин при гельминтозах / О.-Я.Л.Бекиш, В.Я. Бекиш // Вестник ВГМУ.–2003. – Т.2, №4. – С. 67-76.
32. Бекиш О.-Я.Л. Цитогенетические изменения в клетках костного мозга белых крыс при трихинеллёзе различной степени тяжести/ О.-Я.Л. Бекиш, Л.В. Калинин, Л.А. Любаковская // Роль наследственных факторов в патогенезе заболевания человека: Сб. науч. тр. ВГМИ. – Витебск, 1992. –С. 73-78.
33. Бекиш О.-Я.Л. Цитогенетическое исследование клеток красного костного мозга белых мышей, инвазированных *Trichocephalus muris* / О.-Я.Л. Бекиш, А.В. Степанов // Сб. Роль наследств, факторов в патогенезе заболеваний человека. – Витебск, 1992. – С. 95-93.
34. Бережко В.К. Антипролиферативное действие экстракта из половозрелых *Toxocara Canis* на моделях опухолевых клеток человека *in vitro* / В. К. Бережко, Т. С. Новик, Е. И. Ковешникова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – № 1. – С. 32-36. – EDN YVJTUV.

35. Бескровная Ю.Г. Дирофиляриоз на юге России (распространение и диагностика) / дисс. канд. биол. наук 03.00.19. Бескровная Юлия Григорьевна – Ростов – на Дону. – 2009. – 139с.
36. Бессонов А.С. Дирофиляриозы плотоядных и человека / А.С. Бессонов // Ветеринария. – 2003. – №3. – С. 57- 61.
37. Бешко Н.И. Заражение человека нематодой *Dirofilaria repens*/ Н.И. Бешко, Т.Я. Погорельчук, Н.Н. Маньковская и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1995. – №1. – С. 58.
38. Беэр С. А. Биология возбудителя описторхоза. – М.: Тов. научн. изд. КМК. - 2005. – 340 с.
39. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Котова О.В., Величко С.А., Чойнзонов Е.Л., Тюкалов Ю.И. МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения сарком мягких тканей (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2016. №2. С.69-75.
40. Болгаренко А.В. Дирофиляриоз человека в Николаевской области / А.В. Болгаренко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 2001. – №4. – С. 57-58.
41. Бродская О.Н., Кришен М., Крюкова Н.О., Данилов В.В., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Ильин А.А., Шидаков М.С., Горбунков С.Д. Дирофиляриоз как причина очаговых и патологических образований легких. Пульмонология. 2026;36(1):123-132. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2026-36-1-123-132>
42. Бычков В.Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага. Новосибирск, 1992. 175 с.
43. Веденеев С.А. Распространение паразитозов собак в Нижнем Поволжье / С.А. Веденеев // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: Материалы докладов научной конференции – М. – 2004. – С. 102-104.
44. Винокурова Д. П. Распространение и патоморфология дирофиляриоза у собак и кошек в Краснодарском крае и морфология дирофилярий // Автореф. дис. кан. вет. наук. - Ставрополь. - 2011.

45. Волошина К.В. Гельминтозы собак. Диагностика. Распространение. Меры борьбы и профилактика // Студенческая наука – агропромышленному комплексу: науч. трудов студентов Горского государственного аграрного университета. Владикавказ, 2019. С. 299–303.

46. Воронов А.Г. Краткая характеристика природных условий Пермской области / Воронов А.Г., Назаров Н.Н., Овеснов С.А., Скрипчинский К.К. [Электронный ресурс] // WEB архив: [сайт]. — URL: <https://web.archive.org/web/20080930213353/http://www.permecology.ru/Priroda/index.html> (дата обращения: 10.09. 2023).

47. Габидашвили, Т.С. Влияние албендазола на систему крови щенят / Т.С. Габидашвили // Сб. науч. тр. Тбилисского зооветеринарного института. – 1994. – С. 79–83.

48. Гаевская, А. В. Анизакидные нематоды и заболевания, вызываемые ими у животных и человека / А. В. Гаевская. – Севастополь : ЭКОСИ-Гидрофизика, 2005. – 223 с. – ISBN 966-02-3561-5. – EDN WZGUDE.

49. Гаркави Б.Л. Распространение дирофиляриоза собак и человека в Краснодарском крае / Б.Л. Гаркави, А.Ю. Медведев // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: Материалы докладов научной конференции – М. – 2004. – С. 111-112.

50. Гинеценская Т.А. Частная паразитология / Т.А. Гинеценская, А.А. Добровольская // М.: Высшая школа. – 1978. – С. 115-118.

51. Гиновкер А.Г. Хромосомные нарушения и иммунная реактивность золотистых хомячков, инвазированных *Opisthorchis felinus* / А.Г. Гиновкер, Н.Н. Ильинских, И.И. Шкурко // Паразитология. – 1981. – №1. – С. 63-68.

52. Глушков А.Н. Канцерогенез: основные понятия, источники и классификация канцерогенов. Медицина в Кузбассе, по. 2, 2003, pp. 8-12.

53. Гуськов В.В. Дирофиляриоз в Астраханской области / Гуськов В.В., Е.В. Горшкова, В.Ф. Постнова, А.В Агарунов // Лечащий врач. – 2001. – №1. – С. 55-56.

54. Давыдова И.В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия // *Consilium Medicum*. 2017. Т.9, № 8. С. 32–40.

55. Дахно, Ю. И. Распространение дирофиляриоза собак на территории Украины / Ю. И. Дахно // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2012. – № 13. – С. 154-155. – EDN ZNHRWF.

56. Домацкий В. Н. Распространение гельминтозов собак в Российской Федерации // *Вестник КрасГАУ*. 2021. №6 (171). С 90-96.

57. Доронин-Доргелинский, Е. А. Ситуация по саркоцистозу человека и животных в г. Перми / Е. А. Доронин-Доргелинский, Т. Н. Сивкова // *Ветеринария и кормление*. – 2017. – № 4. – С. 26-30. – EDN ZCHRJJ.

58. Дубина, И. Н. Личиночные цестодозы, как причина окислительного стресса у животных / И. Н. Дубина // Достижения и перспективы развития современной паразитологии: труды V Республиканской научно-практической конференции, Витебск, 21–22 сентября 2006 года. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2006. – С. 418-420. – EDN WIZKOP.

59. Егоров А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.Г. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. // М.: Высш. шк. – 1991. – 288 с.

60. Ерофеева В.В. Социально-экологические аспекты распространения антропозоонозов / В.В. Ерофеева, Г.Н. Доронина, О.М. Родионова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 4.

61. Ефремова, Е. А. Эпидемическая ситуация по токсокарозу в Новосибирской области / Е. А. Ефремова, Т. В. Рамих, Е. А. Удальцов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – № 18. – С. 169-171. – EDN ZMSCRF.

62. Зорина В.В. Общие механизмы развития генотоксических, цитотоксических и эмбриональных эффектов инвазий гельминтами в

экспериментах / В.В. Зорина, А. М. Субботин // Труды X Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 84-88.

63. Иванов, В. А. Влияние инвазии личинками *Sparganum Proliferum* на развитие онкологических процессов / В. А. Иванов // Агротехнологии XXI века: стратегия развития, технологии и инновации : Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Пермь, 16–18 ноября 2021 года / Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д. Н. Прянишникова». – Пермь: ИПЦ Прокрость, 2021. – С. 151-153.

64. Иванов, В. А. Влияние инвазии личинками анизакид на развитие онкологических процессов / В. А. Иванов // Современные проблемы общей и прикладной паразитологии : Сборник научных статей по материалам XV национальной научно-практической конференции памяти профессора В.А. Ромашова, Воронеж, 25 ноября 2021 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2021. – С. 115-119. – EDN EBGDRZ.

65. Иванов, В. А. Влияние инвазии подкожными дирофиляриями на развитие онкологических процессов в разных регионах мира / В. А. Иванов, Т. Н. Сивкова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2021. – № 22. – С. 203-208. – DOI 10.31016/978-5-6046256-1-3.2021.22.203-208. – EDN QAKSJL.

66. Иванов, В. А. Влияние экстракта *Dirofilaria repens* на гематологические показатели мышей при однократном введении / В. А. Иванов, Т. Н. Сивкова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2023. – № 24. – С. 189-193. – DOI 10.31016/978-5-6048555-6-0.2023.24.189-193. – EDN JDSCVA.

67. Иванов, В. А. Динамика зараженности домашних собак города Перми паразитами в современных условиях / В. А. Иванов, Т. Н. Сивкова // Российский паразитологический журнал. – 2025. – Т. 19, № 1. – С. 26-33. – DOI 10.31016/1998-8435-2025-19-1-26-33. – EDN ZOGSLB.

68. Иванов, В. А. Клинические случаи дирофиляриоза собак / В. А. Иванов, Т. Н. Сивкова // Агротехнологии XXI века: стратегия развития, технологии и инновации : Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации, Пермь, 10–13 октября 2023 года. – Пермь: "От и До", 2023. – С. 214-217. – EDN SVLATM.

69. Иванов, В. А. Микроморфологические изменения органов мышей после однократного подкожного введения экстракта *Dirofilaria repens* / В. А. Иванов, С. В. Волков, Т. Н. Сивкова // Пермский аграрный вестник. – 2024. – № 1(45). – С. 79-84. – DOI 10.47737/2307-2873_2024_45_79. – EDN RJPXLY.

70. Иванов, В. А. Статистика опухолей собак, диагностируемых в ветеринарной клинике города Перми / В. А. Иванов, С. В. Волков, Т. Н. Сивкова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 258, № 2. – С. 93-97. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_2_258_93. – EDN BWKUUG.

71. Иванов, В. А. Цитопатическое действие экстракта *Baylisascaris transfuga* Rudolphi, 1819 (Ascaridoidea, Nematoda) на культуру фибробластов крыс / В. А. Иванов, Т. Н. Сивкова // Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства России и ближнего зарубежья : Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в рамках I Международного фестиваля «Вятский охотник и рыбак» Киров, 27–28 июня 2024 года. – Киров: ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ, 2024. – С. 100-103. – EDN BLBFBQ.

72. Ильинских И.Н. Инфекционная кариопатология / И.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Е.Н. Ильинских, и др. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 168 с.

73. Ильинских Н.Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет/ Н.Н. Ильинских, И.Н. Ильинских, Е.Ф. Бочаров. – Новосибирск: Наука, 1986. – 250 с.

74. Ишенбаева, С. Н. Опухоли кожи у собак (морфологическая диагностика, статистика) / С. Н. Ишенбаева, А. Ш. Иргашев, Э. И. Асанова, В. В. Лычков // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. — 2012. — № 1. — С. 73-78.

75. Калинин, Л. В. Микроядерный тест при экспериментальном трихинеллёзе / Л. В. Калинин [Текст] // Роль наследственных факторов в патогенезе заболевания человека. — Витебск: Сборник научных трудов Витебский государственного медицинского института, 1992. — С. 66-72.

76. Калущкова Н. Н. Природа Пермского края / Калущкова Н. Н., Материкова Т. В. [Электронный ресурс] // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал: [сайт]. — URL: [https://bigenc.ru/c/permskii-krai-prioda-cb5b34/?v=9170732](https://bigenc.ru/c/permskii-krai-priroda-cb5b34/?v=9170732) (дата обращения: 01.12.2023)

77. Каменов, К. С. Систематический обзор гельминтозов собак Волгоградской области / К. С. Каменов, А. Н. Шинкаренко // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. — 2019. — № 1(53). — С. 211-217. — DOI 10.32786/2071-9485-2019-01-28. — EDN WXPSYM.

78. Каримов З.И. Дирофиляриоз человека в Крыму. / И. З. Каримов, С. А. Кутя, М.В. Горовенко, Л.А. Демиденко, Н.Г. Лось – Яценко, С.Н. Смирнова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — г. Симферополь, 2015. — т. 5. № 3 (19) – С. 25-27.

79. Кириченко Л.Г. Цитохимическая характеристика функциональной активности лейкоцитов при экспериментальном трихинеллёзе / Л.Г. Кириченко, К.Е. Парталого, А.В. Шевеленкова // Сборник трудов I Международной конференции по паразитологии. — Витебск, УР ВГМУ, 1999. — С. 57-59.

80. Киршенблат Я.Д. Телергоны-химические средства взаимодействия животных / Я.Д Киршенблат. — М.: «Наука», 1974. — 126 с.

81. Козлов С.С., Вецмадян О.Т., Мостовая О.Т., Алентьев С.А., Турицин В.С. Ультразвуковое исследование как эффективный метод диагностики подкожного дирофиляриоза человека // ВРР. 2016. №2. С.101-104.

82. Коколова Л.М., Гаврильева Л.Ю., Степанова С.М., Дулова С.В., Сивцева Е.В. Опасность распространения дирофиляриоза у собак в Центральной Якутии // Кинология, фелинология. - 2021. — С. 206-211.

83. Колмогоров В.И. Микроядерный тест во время миграции личинок *Toxocara canis* у мышей линии СВА / В.И. Колмогоров // Тканевые гельминтозы: Труды науч.- практ. конф. – Витебск, 2000. – С. 148-152.

84. Колмогоров В.И. Повреждения генома хозяина при экспериментальном токсокарозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении / В. И. Колмогоров, В.Я. Бекиш // Современные проблемы общей, мед. и ветерин. Паразитологии: Тр. IV Международ. науч.-практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 75-80.

85. Комлев А.М. Реки Пермской области. / Комлев А.М., Черных Е.А.// Пермское книжное издательство. – 1984. – 223с.

86. Коняев, С.В Фауна эндопаразитов кошек и собак регионов России / С.В. Коняев, Ю.О. Прилепский // Современная ветеринарная медицина. – 2022. – №2. – С.26-31.

87. Коняев С.В. Распространение *Dirofilaria immitis* в Белоруссии и Украине // Мир ветеринарии. – 2020. - №4. – С. 4-7.

88. Коняева Т.В., Соснин Д.Ю. Случай дифиллоботриоза без формирования анемии // Справочник заведующего КДЛ. – 2019. – № 2. – С. 25-31.

89. Косяев Н.И. Эпизоотическая ситуация по гельминтозам собак в Чувашской Республике / Н.И. Косяев, А.Ф. Фархутдинова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана – 2012. – С. 175–179.

90. Кравченко Н.А. Воздействие метаболитов власоглава на наследственный аппарат соматических клеток хозяина / Н.А. Кравченко, Д.К. Кужель, А.А. Беспалов // Труды VII Международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 173-177.

91. Кравченко Н.А. Негативное влияние *Trichocephalus trichiurus* на организм хозяина / Н.А. Кравченко, В.Я. Бекиш // Труды X Республиканской научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ 2016. – С. 112-118.

92. Кравченко, В. М. Эпизоотическая ситуация дирофиляриоза диких плотоядных Северо-Западного Кавказа / В. М. Кравченко, Г. А. Кравченко // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2022. – № 23. – С. 258-263. – DOI 10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.258-263. – EDN OAUCIM.

93. Криворотова Е.Ю., Нагорный С.А. Картографирование дирофиляриоза человека в Российской Федерации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 1-2. С. 187-190; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8346>

94. Крылов М.В. Определитель паразитических простейших (человека, домашних животных и сельскохозяйственных растений). – СПб., 1996. – 602с.

95. Крючкова Е.Н. Фауна гельминтов плотоядных животных в европейской части России // Матер. междун. научн. конф. ВОГ РАН. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» М., 2012. Вып. 13. С.205-208.

96. Кужель Д.К. Обнаружение окислительного стресса у золотистых хомяков инвазированных описторхисами в клетках печени / Д.К. Кужель, В.В. Зорина, А.А. Агеева и др. // Труды X Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 119-123.

97. Кужель Д.К. Повреждение генома хозяина при висцеральном токсокарозе / Д.К. Кужель, А.А. Беспалов, А.А. Кравченко // Труды VII Международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 165-169.

98. Курносова, О. П. Видовой состав и особенности распространения кишечных простейших у мелких домашних животных города Москвы / О. П. Курносова // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 9-15.

99. Лазарева О.И. Цитопатическое действие соматического экстракта *Anisakis simplex* L3 на эукариотические и прокариотические клетки. Дисс. канд. биол. наук. – М., 2019. – 136 с.

100. Лазарева О.И. Влияние соматического экстракта *Anisakis simplex* L3 на микроорганизмы IN VITRO / О. И. Лазарева, Т. Н. Сивкова, Т. С. Прохорова [и др.]

// Аграрный вестник Урала. – 2019. – № 2(181). – С. 22-28. – DOI 10.32417/article_5cb0ac4a96df96.26691866. – EDN VWZYZG.

101. Лазарева, О.И. Цитотоксическое и цитопатическое действие экстракта из *Anisakis simplex* L3 на культуры эукариотических клеток / О. И. Лазарева, Т. Н. Сивкова, В. А. Иванов // Ветеринария. – 2026. – № 1. – С. 46-51. – DOI 10.30896/0042-4846.2026.29.01.46-51. – EDN ESYIFG.

102. Лакин, Г. Ф. Биометрия : [учебное пособие для биологических специальностей вузов] [Текст] / Г. Ф. Лакин — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва: Высшая школа, 1990 — 352 с.

103. Лансберг Г.Е. Климат города [Текст] / Г. Е. Ландсберг; Пер. с англ. под ред. А. С. Дубова. - Л.: Гидрометеиздат, 1983. - 248 с.

104. Локтева Д.А., Сивкова Т.Н. Обнаружение возбудителя меторхоза в Пермском крае // Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов, посвящённой Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации (Пермь, 10–14 апреля 2023 года), Том 2. – С. 89-91.

105. Медведев А.Ю. Распространение дирофиляриоза собак в Краснодарском крае и разработка его диагностики иммуноферментной реакцией/ дис. ... кан.биол.наук: 03.00.19. Медведев Андрей Юрьевич – Москва – 2007. – 137 с.

106. Мустафин, А.М. Методы исследования органов и тканей животных на наличие яиц и личинок гельминтов: рекомендации ВИГИС / А.М. Мустафин. – М., 1998. – 38 с.

107. Нагорный С.А. Дирофиляриоз в г. Ростове-на-Дону / С.А. Нагорный, А.А. Артамонова // Тез. 1-й рег. конф. «Актуальные проблемы ветеринарной медицины. мелких домашних животных на Северном Кавказе». – Ростов н/Д., 1997. - С. 35-36.

108. Нагорный С.А. Дирофиляриоз в г. Ростове-на-Дону / С.А. Нагорный, А.А. Артамонова // Тезисы научно-практической конференции, посвященной 90-

летию Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии – Ростов н/Д, 1999. – С.67.

109. Назаров Н.Н. Мезоклимат / Н.Н. Назаров, М.Д. Шарыгин // География. Пермская область. — Пермь, 1999. — 248 с.

110. Нафиева А. И. Химиотерапия в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами гериатрических собак и кошек с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы: специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных»: Диссертация на соискание кандидата ветеринарных наук / Нафиева Алина Илалтдинова; Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. — Казань, 2017. — 144 с.

111. Непримерова Т.А. Паразитарные болезни животных Российской государственной цирковой компании. Автореферат дисс. канд. биол. наук (03.02.11 – паразитология). М. 2013. 24с.

112. Новик Т.С. Антимитотические эффекты экстракта протосколексов *Cysticercus tenuicollis* при введении мышам и их негативные последствия для организма / Т. С. Новик, Е. И. Ковешникова, А. А. Тхакахова [и др.] // Российский паразитологический журнал. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 124-133. – DOI 10.31016/1998-8435-2023-17-1-124-133. – EDN OMBFJE.

113. Новикова, Т.В. Важнейшие инвазионные болезни мелких домашних животных в условиях европейского севера России: автореф. дис. ... канд вет. наук: 03.00.19 / Т.В. Новикова. - Санкт-Петербург, 2006. – 40 с.

114. Омарова Х. Г. Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время / Х. Г. Омарова, Н. И. Алешина, Ж. Б. Понежева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 82-85. – DOI 10.26442/00403660.2020.11.000710. – EDN MNEOFR.

115. Панова О. А., Хрусталева А. В. Изучение контаминации лап собак и обуви людей яйцами паразитических нематод // Российский паразитологический журнал. 2019 Т. 13 № 1 С. 23–30. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-1-23-30

116. Панова О. А., Хрусталева А. В., Андреев О. Н., Курносова О. П. Аскаридозы домашних и диких плотоядных в городских и природных популяциях // Российский паразитологический журнал. 2026. Т. 20. № 2. С. 219–230.

117. Парамонов, В. В. Патоморфология, патогенез, диагностика и лечение дирофиляриоза служебных собак / В. В. Парамонов, Е. Н. Сковородин // Современные проблемы патологической анатомии, патогенеза и диагностики болезней животных : Материалы 18-ой Международной научно-методической конференции по патологической анатомии животных, Москва, 20–25 октября 2014 года / Министерство сельского хозяйства российской Федерации, Всероссийская ассоциация патологоанатомов ветеринарной медицины, ФГБОУ ВПО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина". – Москва: Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина, 2014. – С. 176-179.

118. Пашинская Е.С. Повреждения наследственного аппарата соматических и эмбриональных клеток хозяина при трихинеллезе во время беременности: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.11 / Екатерина Сергеевна Пашинская. – Витебск, 2012. – 16 с.

119. Пилькова, Е. В. Паразиты желудочно-кишечного тракта плотоядных на территории г.Москва / Е. В. Пилькова, Е. А. Степнова, И. Г. Гламаздин // Вестник современных исследований. – 2019. – № 4.7(31). – С. 47-50.

120. Пичугин А.А., Каримова Э.Р., Ковязина Р.Р., Филимонова О.А., Абдулхаев Ф.А., Шарафутдинова В.И., Алексеев А.Г., Хайруллин Р.Н. Дирофиляриоз (*D. repens*) в подкожной клетчатке головы человека: клиническое наблюдение в нейрохирургической клинике ГАУЗ «МКДЦ» г. Казани // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т.27, №2. С.136–143. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID110862>

121. Побяржин В.В. Изменения микроядерного теста при экспериментальном гименолепидозе / В.В. Побяржин, В.Я. Бекиш // Современная паразитология: проблемы и перспективы: Труды научной конференции,

посвященной 65-летию кафедры медицинской биологии и общей генетики ВГМУ.
– Витебск: ВГМУ. –1999. – С. 99-104.

122. Понамарев, Н. М. Гельминтофауна собак г. Барнаула / Н. М. Понамарев, Н. А. Лунева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – № 3(101). – С. 062-063.

123. Салимов В.А. Особенности патоморфологических изменений при дирофиляриозе собак / А.В. Салимов // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2009. - №1. – С. 35-38.

124. Салимов, В. А. Дирофиляриоз собак и кошек в Северо-Восточной части Самарской области / В. А. Салимов, А. В. Жаров // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов, Самара, 26–30 мая 2009 года. Том 2. – Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. – С. 444-445.

125. Семенов В.М. Новые подходы к лечению висцерального токсокароза / В.М. Семенов, В.Я. Бекиш, Л.Э. Бекиш // Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии: Труды научной практической конференции – Витебск, 2004. – С. 236-241.

126. Сергиев В.П. Итоги изучения дирофиляриоза человека в России. / В.П. Сергиев, В.Г. Супряга, А.М. Бронштейн// Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. - №3. – С. 3-9.

127. Серебрякова Н.В. Научное обоснование комплекса мероприятий при дирофиляриозе служебных собак/ дисс. ... канд. вет. наук: 16.00.03; 03.00.19. Серебрякова Наталья Валерьевна – Новочеркасск. – 2009. – 146с.

128. Сетарюк К. В. Влияние трихинеллезной инвазии мышей на митотическую активность клеток костного мозга и образование микроядер / К.В. Секретарюк, О.А. Сварчевский, В.В. Стибель и др. // Паразитарные болезни человека, животных и растений: Труды VI Междун. науч.-практ. Конф. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 230-233.

129. Сивкова Т.Н. Кариопатические и патоморфологические изменения под действием продуктов метаболизма паразитов и влияние на репродуктивную функцию домашних плотоядных / дисс. ... докт. биол. наук. 03.00.19. Сивкова Татьяна Николаевна – М. – 2010. – 245 с.

130. Сивкова Т.Н. Кариопатическое действие продуктов личинок анизакид на соматические и половые клетки крыс при пероральном введении / Т.Н. Сивкова // Теория и практика паразитарных болезней животных: Материалы докладов научной конференции. – М. – 2009. – С. 366-370.

131. Сивкова Т.Н. Кариопатическое действие соматического экстракта из личинок анизакид на клетки красного костного мозга мышей / Т.Н. Сивкова // Паразитарные болезни человека, животных и растений: Труды VI Международной научно-практической конференции (под ред. Член-корр. НАН Беларуси О.-Я.Л. Бекиша). – Витебск: ВГМУ. – 2008. – С. 220-222.

132. Сивкова Т.Н. Получение и характеристика антигенов гельминтов: учебно-методическое пособие / сост. Т.Н. Сивкова, Пермь: М-во с.-х. РФ, ФГОУ ВПО «Пермская ГСХА» – Пермь: Изд-во ФГОУ ВПО «Пермская ГСХА», 2009. – 14 с.

133. Сивкова, Т. Н. Антипролиферативный эффект экстракта *Anisakis simplex* Rudolphi, 1809 (Dujardin, 1845) L3 на клетки линии Vero in vitro / Т. Н. Сивкова, Е. С. Сивкова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2020. – № 21. – С. 375-378. – DOI 10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.375-378.

134. Сивкова, Т.Н. Результаты работы паразитологической лаборатории в условиях пандемии COVID-19 / Т. Н. Сивкова // Агротехнологии XXI века: стратегия развития, технологии и инновации : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию основания университета, Пермь, 20 октября 2020 года. – Пермь: ИПЦ Прокрость, 2020. – С. 227-229.

135. Сивкова Т.Н. Легочные гельминтозы плотоядных города Перми и Пермского края. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний. // Труды XII Республиканской научно-

практической конференции с международным участием (под ред. проф. В.Я. Бекиша). Витебск: ВГМУ. - 2022. - С.147-151.

136. Сивкова, Т. Н. Роль собак в распространении *Dirofilaria repens* на территории города Перми / Т. Н. Сивкова, В. А. Иванов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2025. – № 26. – С. 284-288. – DOI 10.31016/978-5-6053355-1-1.2025.26.284-288. – EDN DTTAJZ.

137. Сивкова, Т. Н. Цитопатическое действие экстракта *Dirofilaria repens* (Railliet and Henry, 1911) на культуру фибробластов крыс / Т. Н. Сивкова, В. А. Иванов // Биологические науки и биоразнообразие : Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Киров, 20 декабря 2024 года. – Киров: ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ, 2024. – С. 165-168.

138. Согрина А. В. Дирофиляриоз служебных собак в Пермском крае: распространение, серологический мониторинг, кариопатическое действие антигенов *Dirofilaria immitis* и противопаразитарных препаратов : автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 03.02.11 / Согрина Анастасия Викторовна; [Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ин-т фундамент. и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скрябина]. - Москва, 2017. - 26 с.

139. Степанов А.В. Влияние трихоцефалезной инвазии на состояние наследственного аппарата соматических клеток хозяина / А.В. Степанов, О.-Я.Л. Бекиш // Актул. пробл. медицин. и ветеринар. паразитологии. – Витебск, 1993. – С. 73-74.

140. Степанов А.В. Микроядерный тест при экспериментальном трихоцефалезе / А.В. Степанов // Роль наследственных факторов в патогенезе заболевания человека: сб. науч. тр. ВГМИ. – Витебск, 1992. –С. 79-84.

141. Степанова К.Б., Степанова Т.Ф., Ребещенко А.П. Анализ эпидемической ситуации по дирофиляриозу человека в Российской Федерации в 2013–2023 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(5):35-40. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-5-35-40>

142. Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Бакштановская И.В, Шепоткова А.А. Современная ситуация по паразитарным заболеваниям в Российской Федерации: глобальные вызовы и пути решения // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2023. – № 2. – С. 3-13. – DOI 10.33092/0025-8326mp2023.2.3-13. – EDN AANKJR.

143. Стибель В.В. Метаболиты нематод как мутагены соматических клеток / В.В. Стибель // Достижения и перспективы развития современной паразитологии: Труды V республиканской научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 498 с.

144. Сыскова Т.Г., Цыбина ТН., Сидоренко А.Г., Ясинский А.А. Состояние паразитарной заболеваемости населения Российской Федерации в 1999 г. // Мед. паразитология и паразитар. Болезни. – 2001. – № 3. – С.31–35.

145. Тимербаева, Р.Р. Паразитофауна плотоядных г. Казани / Р.Р. Тимербаева, М.Д. Корнишина, А.Р. Шагеева, М.Х. Лутфуллин // Мат. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». - 2012. - №13. – 416-417 с.

146. Фадеева А.Н. Заболеваемость собак в условиях городских территорий // Научно-исследовательские публикации. 2015. № 10 (30). С. 26–31.

147. Федянина Л.В. Случаи, подтверждающие концепцию, что человек - факультативный хозяин *Dirofilaria repens* / Л. В. Федянина, А. А. Фролова, Г. Л. Плющева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 4. – С. 37-38.

148. Федянина, Л. В. Два интересных случая дирофиляриоза человека / Л. В. Федянина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 2. – С. 43-44.

149. Хантов Р. М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов; М-во науки и техн. политики Рос. Федерации и др.. — М. : Изд-во ВНИРО, 1995. — 218, [1] с. портр.; 25. — ISBN 5-85382-147-4.

150. Худолей В.В. Современные представления о метаболической активации канцерогенов и факторах, ее модифицирующих / В.В. Худолей, И.Г. Майорова // Успехи совр. биологии. – 1998. – М.: Наука. – Т.105, Вып.3. – С. 450-466.

151. Черепанов А.А. Атлас. Дифференциальная диагностика гельминтозов по морфологической структуре яиц и личинок возбудителей / А.А. Черепанов, А.С. Москвин, Г.А. Котельников, В.М. Хренов // М.: Россельхозакадемия, 2002. – 85с.

152. Шинкаренко А.Н. Систематический обзор гельминтозов собак Волгоградской области / А. Н. Шинкаренко, К. С. Каменов // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2019. – № 1(53). – С. 211-217. – DOI 10.32786/2071-9485-2019-01-28. – EDN WXPSYM.

153. Якунина, М. Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М. Н. Якунина, В. А. Голубева, Д. В. Гаранин ; М. Н. Якунина, В. А. Голубева, Д. В. Гаранин. – Москва : Зоомедлит, 2010. – 78 с. – (Серия "Мастер-класс"). – ISBN 978-5-91223-010-3.

154. Ястреб В.Б. Дирофиляриоз собак в Москве и Московской области и меры его профилактики / В.Б. Ястреб, А.М. Шестаков, Н.А. Лаврова // Ветеринар. – 2005. - № 2. - С. 38-39.

155. Яценко Н.Г. Анализ случаев дирофиляриоза в Крыму/ Н.Г. Яценко, Н.П. Сиротюк. // Крымский терапевтический журнал. – г. Симферополь, 2006. – № 1 – С. 104 – 106.

156. Abbas A. A. Effector mechanisms of immune responses / A. A. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai // Cellular and Molecular Immunology / ed. W. Schmitt. — 6th ed., updated ed. — Philadelphia (PA) : Saunders Elsevier, 2010. — P. 267–350.

157. Abdou A. G. Assessment of *Cryptosporidium parvum* infection in immunocompetent and immunocompromised mice and its role in triggering intestinal dysplasia / A.G. Abdou, N. M. Harba, N. F. Elnaidany// International Journal of Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 17. — P. 593–600.

158. Adedaja, A. Intestinal protozoan infestation in stray and domestic dogs in Ilorin, North Central Nigeria / A. Adedaja, A. Oshodi, A. Akanbi, S. Babatunde // International Journal of Biological and Chemical Sciences. — 2015. — Vol. 8. — P. 11. — DOI 10.4314/ijbcs.v8i5.11.

159. Akao N. Human *Dirofilariasis* in Japan // Tropical Medicine and Health. — 2011. — Vol. 39. — P. 65–71.

160. Akgyul, Hikmet. Echinococcus against cancer: why not? / Hikmet Akgyul, Mesut Tez, Ali Unal [et al.] // Cancer. — 2003. — December 1. — P. 1999-2000. — Vol. 98. — P. 10.1002/cncr.11752.

161. Ali, R. Hydatid disease in acute leukemia: the effect of anticancer treatment on echinococcosis / R. Ali, F. Özkalemkaş, V. Özkocaman, T. Özçelik, H. Akalın, H. Özkan, Y. Okuturlar, A. Tunalı // Microbes and Infections / Institut Pasteur. — 2005. — Vol. 7. — P. 1016/j. micinf. 2005. 02. 015.

162. Alibek K. Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck / K. Alibek, A. Kakpenova, Y. Baiken // Infectious Agents and Cancer. — 2013. — T. 8, № 7. — C. 1–9.

163. Babior B.M. Membranotoxic and cytotoxic effect of activated oxygen species / B.M. Babior // Blood. — 1984. — Vol. 64, N5. — P. 959-966.

164. Baioni E, Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy [text] / Baioni E, Scanziani E, Vincenti MC, Leschiera M, Bozzetta E, Pezzolato M, Desiato R, Bertolini S, Maurella C, // BMC VetRes. — 2017. — № 13:203. — P. 9. doi: 10.1186/s12917-017-1126-0. PMID: 28659149; PMCID: PMC5490209.

165. Bajer A. Prevalence of *Dirofilaria repens* in cats, healthy dogs, and dogs with concurrent babesiosis in the expansion zone in Central Europe / A. Bazher, A. Rodo, E. Merzheevskaya et al. // BMC Veterinary Research. — 2016. — Vol. 12. — P. 183. DOI: 10.1186/s12917-016-0816-3.

166. Beasley M.J., Jeffery N.D., Alcott C.J. Magnetic resonance and computed tomography imaging findings in three dogs with aberrant *Dirofilaria immitis* cervical

subarachnoid migrans // Annual ACVR Scientific Conference. — 2014. — № 55(6). — C. 680-681.

167. Ben Amrouz, C. Cryptosporidiosis Induced by *Cryptosporidium parvum*, Ileocaecal Adenocarcinoma, and the Wnt Signaling Pathway in a Mouse Model / C. Ben Amrouz, V. Konsel, M. Chabert, M. Pré, C. Odébar, R. Blaireau, K. Guillaud, C. Gazzola, A. Murai, T. Chassa, B. Delaere, N. Goetink, N. Gantois, M. Osman, K. Slomianski, V. Deenno, T. Lefèvre, E. Viscogliosi, C. Cuvelier, E. Dei-Cas, C. Creusy, G. Certad // Disfunctional Models of Mechanisms. — 2014. — Vol. 7, No. 6. — P. 693–700. — DOI 10.1242/dmm.013292. — Epub 2014 Mar 20. — PMID: 24652769; PMCID: PMC4036476.

168. Bhanderi D. R., An epidemiological study of canine neoplasms / Bhanderi D. R., Jhala Shivraj, Suthar Dipakkumar, Dabas, Vijandersingh, Bhatt A., Patel, K.D. // The Pharma Innovation. — 2022. — № 11. — P. 1176-1178.

169. Blaszkowska J. Embryotoxic and teratogenic action of trypsin inhibitor of *Ascaris lumbricoides* in mice / J. Blaszkowska // Acta Parasitologica. — 1998. — Vol. 43(2). — P. 103-108.

170. Boczon K. Inducible nitric oxide synthase in the muscles of *Trichinella sp.* - infected mice treated with glucocorticoid methylprednisolone / K. Boczon, B. Wargin // Compr. Parasitol. — 2000. — Vol. 67, N2. — P. 230-235.

171. Bourgoin G., Callait-Cardinal M.P., Bouhsira E., Polack B., Bourdeau P., Ariza C.R., Carassou L., Lienard E., Drake J. Prevalence of major digestive and respiratory helminths in dogs and cats in France: results of a multicenter study // Parasites Vectors. — 2022. — № 15, (314). <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05368-7>

172. Bowman D. Prevalens and geographic distribution of *Dirofilaria Immitis*, *Borrelia burdorferi*, *Ehrlichia canis* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: result of a national clinic – based serologic survey / D. Bowman, S.E. Little, L. Lorentzen [et al] // Vet. Parasitol. — 2009. — Vol. 160, N 1 – 2. — P. 138 – 148.

173. Bresson-Hadni S. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients / Bresson-Hadni S., Koch S.,

Beurton I., Vuitton D. A., Bartholomot B., Hrusovsky S., Heyd B., Lenys D., Minello A., Becker M. C., Vanlemmens C., Manton G. A., Miguët J. P. // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30, № 4. — P. 857–864. — doi: 10.1002/hep.510300426. — PMID: 10498634.

174. Budiningsih, Insani. Double Malaria infection in Indonesia / Insani Budiningsih, Yoes Dachlan, Usman Hadi, Jaap Middelorp // *PLoS ONE*. — 2021. — Vol. 16. — e0261923. — DOI: 10.1371/journal.pone.0261923.

175. Burgener, D. C. Lymphoplasmacytic rhinitis in five dogs / D. C. Burgener, R. F. Slocombe, C. A. Zerbe // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* — 1987. — Vol. 23. — P. 565–568.

176. Cao, Tianxing. Establishment and application of a qPCR diagnostic method for *Theileria annulata* / Tianxing Cao, Junlong Liu, Zhi Li // *Parasitology Research*. — 2022. — Vol. 121. — P. 1–8. — DOI: 10.1007/s00436-022-07434-6.

177. Chng K. R. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma / K. R. Chng, S. H. Chan, A. Ng . // *EBioMedicine*. — 2016. — Vol. 8. — P. 1–10. — DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.

178. Ciferri, F. Human pulmonary dirofilariasis in the United States: a critical review / F. Ciferri // *Am.J. Trop. Med. Hyg.* — 1982. — N 31. — P. 302–308.

179. Claerebout, E. *Giardia* and other intestinal parasites in different dog populations in Northern Belgium / E. Claerebout, S. Casaert, A.C. Dalemans, N. De Wilde, B. Levecke, J. Vercruysse, T. Geurden // *Veterinary Parasitology*. — 2008. — Vol. 156, Issue 3-4. — P. 126–129.

180. Cutillas C. Isoenzymatic pattern of glucose 6-phosphate dehydrogenase from *Ascaris suum* / C. Cutillas, B. Rodriguez, P. German, D. Guevara // *Journal of Helminthology*. — 1993. — №67(3) — P.226-232. doi:10.1017/S0022149X0001316X

181. Dashti, A., Hernández-Castro, C., Yuan, JM. et al. Gastrointestinal pathogens in paediatric patients with diarrhoea during the COVID-19 pandemic in Spain: a multicentre molecular-based prospective study. *Eur J Pediatr* 185, 545 (2026). <https://doi.org/10.1007/s00431-026-07213-w>

182. Dangtakot, R. Coinfection with *Helicobacter pylori* and *Opisthorchis viverrini* exacerbates the severity of hepatobiliary disorders in hamsters / R. Dangtakot, S. Somchai, I. Upsornawan, A. Apisit, C. Chariya, A. Arunnee, C. Chotechana // *Infection and Immunity*. — 2017. — Vol. 7, No. 1. — P. 10–17. — DOI: 10.1128/IAI.00009-17.]

183. Dantas – Torres, F. Canine vector – borne diseases in Brasil / F. Dantas – Torres // *Para. Vect.* – 2008. – Vol. 1. – Article 25

184. De Martel C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol.* — 2012. — T. 13, № 6. — C. 607–615. — DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.

185. De Martel C. Worldwide burden of cancer attributable to human papillomavirus by site, country and HPV type / C. De Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi // *International Journal of Cancer*. — 2017. — T. 141. — C. 1540–1553. — DOI: 10.1002/ijc.30716.

186. Deenonpoe R. Elevated prevalence of *Helicobacter* species and virulence factors in opisthorchiasis and associated hepatobiliary disease // *Sci Rep.* — 2017. — T. 7. — C. 42744. — DOI: 10.1038/srep42744

187. Deenonpoe R. The carcinogenic liverfluke *Opisthorchis viverrini* is a reservoir for species of *Helicobacter* // *APJCP*. — 2015. — T. 16, № 5. — C. 1751–1758. — DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.5.1751.

188. Defke, O. Ein Fall von *Filaria Immittis* / O. Defke // *Mb. Prakt. Tierheilk.* — 1980. — № 1. — P. 108–123.

189. Dematteis, S. Antibody and Th1/Th2-type responses in BALB/c mice inoculated with live or dead *Echinococcus granulosus* protoscoleces / S. Dematteis, A. Baz, M. Rottenberg, C. Fernández, A. Orn, A. Nieto // *Parasite Immunol.* — 1999. — Vol. 21. — P. 19–26.

190. Donders, G. G. G. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women / G. G. G. Donders, C. E. Depuydt, J. P. Bogers, A. J. Vereecken // *PloS ONE*. — 2013. — Vol. 8 (12). — e86266.

191. Doré, M. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors / M. Doré, I. Lanthier, J. Sirois // *Vet Pathol.* — 2003. — Vol. 40 (2). — P. 207–212. — doi: 10.1354/vp.40-2-207. — PMID: 12637762.
192. Duell T. Effect of activated oxygen species in human lymphocytes / T. Duell, E. Lengfelder, R. Fink [et al.] // *Mutat. Res. DNA Repair.* – 1995. – Vol. 336(1). – P. 29–38.
193. Dunn, G. P. The Three Es of Cancer: Immunoediting / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Annual Review of Immunology.* — 2004. — Vol. 22. — P. 329–360. — DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803. — PMID: 15032581.
194. Džaja, Petar. *Dirofilaria repens* infection in a dog in Croatia — A case report / Petar Džaja, Ana Beck, Gordana Kiš, Andrea Gudan Kurilj, Tanja Živičnjak, Branka Artuković, Relja Beck, Marko Hohšteter, Ivan Conrado, Zuckermann Šoštarić, Grabarević, Zeljko Sostaric, Ivan // *Veterinarski Arhiv.* — 2008. — Vol. 78. — December. — P. 521–527.
195. Eatne L. Heartworm infection caused by *Dirofilaria immitis* in a dog imported to Norway: *Dirofilariasis* aetiology and epidemiology // *European Journal of Companion Animal Practice.* — 2014. — Vol. 126. — P. 615–620.
196. El-Gayar, Mahmoud M. Protozoa and carcinogenesis / M. M. El-Gayar // *Parasitol United J.* — 2014. — № 7. — C. 80–85.
197. Emde, C. Endoparasitenbefall bei Hunden in einer westdeutschen Grosstadt (Wuppertal) // *Prakt. Tierarzt.*, 1988. – № 3. – P. 19–23.
198. Enigk K. Zur chemischen Zusammensetzung von *Ascaris suum* (Nematoda) nach unterschiedlicher Mineralstofffütterung der Wirtstiere [The chemical composition of *Ascaris suum* (Nematoda) after feeding of various mineral substances to the host animals]. / K. Enigk, H. Feder, A. Dey-Hazra. // *Z Parasitenkd.* – 1973 - №42(2). - P.147-64.
199. Espinoza E.Y. In vivo inhibition of inducible nitric oxide synthase decreases lung injury induced by *Toxocara canis* in experimentally infected rats / E.Y.

Espinoza, J.L. Perez-Arellano, C. Carranza [et al.] // *Parasite Immunol.* –2002. – Vol.24, N11 (12). – P. 511-520.

200. Fernandes R. The Cancer Hygiene Hypothesis: from Theory to Therapeutic Helminths /R. Fernandes, H. Alves, M. Botelho // *Current Cancer Therapy Reviews.* — 2018. — T. 14. — C. 1–12. DOI: 10.2174/1573394714666181003143717.

201. Ferreira, C. Fasciola hepatica extract induces cell death in mammalian cells / C. Ferreira, R. Fernandez, M. S. Botelho // *Antimicrobial Agents.* — 2018. — Vol. 16. — № 1. — P. 144–146. — DOI 10.2174/1570180815666180531102555.

202. Finn O. J. Cancer immunology // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2704–2715.

203. Founta A. The presence of filarial parasites of dog in Serrae Province / A. Founta, Y. Theodoridis, S. Frydas, S. Chlioniakis // *Bull. Hellenic Vet. Med. Soc.* – 1999. – Vol. 50. – P. 315 – 320.

204. Fried, B. Helminths and carcinogenesis in humans / B. Fried, A. Reddy, D. Mayer // *Cancer Letters.* — 2011. — Vol. 305, No. 2. — P. 239–249. — DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.008. — Epub 2010. Jul. 27. — PMID: 20667649.

205. Gungor, T. Coexistence of borderline epithelial ovarian tumor, primary pelvic hydatid cyst, and lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach / T. Gungor, S.O. Altinkaya, L. Sirvan, R.A. Lafuente, C. Cheylaner // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* — 2011. — Vol. 50. — No. 2. — P. 201-204.

206. Habluetzel A., Traldi G., Ruggieri S., Attili A.R., Scuppa P., Marchetti R., Menghini G., Esposito F. An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy // *Veterinary Parasitology.* - 2003. - №113. – P. 243–252.

207. Hashem, M. Hematological and biochemical studies on canine filariasis / M. Hashem, A. Badawi // *Internet Journal of Veterinary Medicine.* — 2007. — Vol. 4. — No. 2.

208. Henics, T. Cytoplasmic vacuolation, adaptation, and cell death: A view on new perspectives and features / T. Henics, D.N. Wheatley // *Biology of the Cell*. — 1999. — No. 7. — P. 485-498. — DOI: 10.1016/s0248-4900(00)88205-2

209. Ivanov, V. A. Case of *Oslerus osleri* infection in dog / V. A. Ivanov // *Agrotechnologies of the XXI century: development strategy, technologies, innovations : Proceedings of the International Conference, Perm, 10–14 November 2025*. – Perm: IPC "Prokrost", 2025. – P. 112-115. – EDN PACPYH.

210. Kaczmar, E. The evaluation of three treatment protocols using oral prednisone and oral meloxicam for therapy of canine idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis: a pilot study / E. Kaczmar, A. Rychlik, M. Szweda // *Irish Veterinary Journal*. — 2018. — No. 1. — P. 19. — DOI: 10.1186/s13620-018-0131-3.

211. Kamalu, B.P. Canine Filariasis caused by *Dirofilaria repens* in southeastern Nigeria / B. P. Kamalu // *Vet. Parasitol.* – 1991. – Vol. 40, N 3 – 4. – P. 335 – 338.

212. Kapczuk, P. The Influence of Selected Gastrointestinal Parasites on Apoptosis in Intestinal Epithelial Cells / P. Kapczuk, D. Kosik-Bogacka, P. Kupnicka, E. Metryka, D. Simińska, K. Rogulska, M. Skórka, I. Gutowska, D. Chlubek, I. Baranowska-Bosiacka // *Biomolecules*. — 2020. — Vol. 10. — No. 5. — P. 674. — DOI: 10.3390/biom10050674.

213. Kaushik A. Testicular cancer in mice: interplay between stem cells and endocrine insults / Ankita Kaushik, Deepa Bhartiya // *Stem Cell Research & Therapy*. — 2022. — Vol. 13, No. 1. — P. 243. — DOI: 10.1186/s13287-022-02784-5.

214. Ketzis J., Lucio-Forster A. *Toxocara canis* and *Toxocara cati* in domestic dogs and cats in the United States, Mexico, Central America and the Caribbean: A review. - *Advances in Parasitology*. - 2020. – 109p.

215. Kim, J Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with liver echinococcal cyst managed by delayed hepatectomy / J. Kim, M. L. Deliukina, W. Lee, et al. // *Transplantology and Infectious Diseases* — 2011. — Vol. 13. — No. 4. — P. 273–277.

216. Kotamarti, V. Invasive squamous cell carcinoma of the scalp / V. Kotamarti, A. Feintisch, F. Ciminello // *Eplasty*. — 2015. — Vol. 15. — P. 39. — DOI: 10.5935/2175-6515.2015.15.ic39.

217. Kuchta, R. Diphyllbothrium, Diplogonoporus and Spirometra / R. Kuchta, T. Scholz, J. Brabec, B. Wicht // *Biology of Foodborne Parasites. Section III. Important Foodborne Helminths*. — 2015. — P. 299–326. — ISBN 9781466568839.

218. Kumarasamy, V. Advantage of using colonic washouts for Blastocystis detection in colorectal cancer patients / V. Kumarasamy, A. C. Roslani, K. U. Rani, S. K. Govind // *Parasites and Vectors*. — 2014. — Vol. 7. — P. 1–5.

219. Kurnosova, O. P. Intestinal parasites of pets and other domestic animals in Moscow / O. P. Kurnosova, M. V. Arisov, I. M. Odoevskaya // *Helminthologia*. — 2019. — Vol. 2. — No. 56. — P. 108–117.

220. Labarthe, N. Epidemiology of dirofilariasis: what is happening in South America and Mexico? / N. Labarthe, J. Guerrero // *Veterinary Parasitology*. — 2005. — Vol. 133, No. 11. — P. 149–156. — DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.04.006.

221. Li H. J. Rapid cystic enlargement in an anaplastic astrocytoma misdiagnosed as neurocysticercosis: a case report / H. J. Li, H. S. Han, D. F. Feng // *OncoTargets and Therapy*. — 2016. — T. 12, № 4. — C. 2825–2827. — DOI: 10.3892/ol.2016.4986

222. Lindsay, N. Imaging diagnosis: spinal cord chondrosarcoma in a dog associated with spirocercosis / N. Lindsay, R. Kirberger, M. Williams // *Veterinary Journal of Radiology and Ultrasound*. — 2010. — Vol. 51(6). — P. 614–616.

223. Liu C.N., Xu Y.Y., Cadavid-Restrepo A.M., Zhong-Zi Lou, Hong-Bin Yan, Li Li, Bao-Quan Fu, Gray D.J., Clements A.A., Barnes T.S., Williams G.M., Wan-Zhong Jia, McManus D.P., Yu-Rong Yang. Estimating the prevalence of Echinococcus in domestic dogs in highly endemic for echinococcosis. *Infect Dis Poverty* 7, 77 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0458-8>

224. Lobbetti R. G. A retrospective study of chronic nasal diseases in 75 dogs / R. G. Lobbetti // *South African Veterinary Association*. — 2009. — No. 80. — P. 224–228.

225. Loyshchik, A. Aggressive squamous cell carcinoma of the skull in a dog / A. Loyshchik, V. Lopushinsky, M. Shadkovsky // BMC Veterinary Research. — 2021. — Vol. 17, No. 1. — P. 144. — DOI 10.1186/s12917-021-02843-8.

226. Ma, Y. T. Prevalence and subtypes of *Blastocystis* in alpacas, *Vicugna pacos*, in Shanxi Province, China / Y. T. Ma, Q. Liu, S. Q. Xie, et al. // Korean Journal of Parasitology. — 2020. — Vol. 58, No. 2. — P. 181–184. — DOI:10.3347/kjp.2020.58.2.181.

227. Machicado, C. Carcinogenesis associated with parasites other than *Schistosoma*, *Opisthorchis*, and *Clonorchis*: A systematic review / C. Machicado, L. A. Marcos // International Journal of Cancer (Inter J Cancer). — 2016. — Vol. 138, No. 12. — P. 2915–2921. — DOI: 10.1002/ijc.30028.

228. Mahmud, M. A. Prevalence of protozoan diarrhea in pet dogs from the district veterinary hospital, Sirajganj, Bangladesh / M. A. Mahmud, S. M. Belal, F. M. Uddin // Bangladesh Journal of Veterinary Medicine. — 2014. — Vol. 12. — P. — doi: 10.3329/bjvm.v12i2.21290.

229. Mandelli G. Case of Massive Infection with *Dirofilaria repens* in a Dog / G. Mandelli, A. A. Mantovani // Parassitologia. — 1966. — V. 8, N 1. — P. 21–28. 11.

230. Mantovani A. // Proceedings of the 32nd Annual Meeting of the American Animal Hospital Assotiation. — 1965. — P. 77–79.

231. Mausón, A. Malaria, Epstein-Barr virus infection, and the pathogenesis of Burkitt lymphoma / A. Mausón, S. Majumdar // International Journal of Cancer. — 2017. — Vol. 141, No. 7. — P. 1002–1008. — DOI: 10.1002/ijc.30885.

232. Megat Abd Rani P.A. A survey of canine filarial diseases of veterinary and public health significance in India / P. A. Megat Abd Rani, P. J. Irwin, M. Gatne // Parasites & vectors. — 2010. — Vol. 3. — p. 30. — DOI: 10.1186/1756-3305-3-30.

233. Megat Abd Rani P.A. Canine vector – borne diseases in India: a review of the literature and identification of existing knowledge gaps / P.A. Megat Abd Rani, P.J. Irwin, M. Gatne // Parasites & vectors. — 2010. — Vol. 3. — p. 28. — DOI: 10.1186/1756-3305-3-28.

234. Meler, E. Retrospective study of persistent nasal disease in dogs: 80 cases (1998–2003) / E. Meler, M. Dunn, M. Lequoyer // Canadian Veterinary Journal. — 2008. — Vol. 49, No. 1. — P. 71–76. — DOI: 10.1139/CVJ49171; PMID: 18320982; PMCID: PMC2147700.

235. Mitchell, S. Canine cystoisosporosis caused by *Cystoisospora canis* Nemeseri, 1959 (syn. *Isoospora canis*): Clinical signs, pathogenesis, and reproducible clinical presentation in dogs infected with oocysts / S. Mitchell, A. Zajac, S. Charles, R. Duncan, D. Lindsay // Journal of Parasitology. — 2007. — Vol. 93. — P. 345–352. — DOI: 10.1645/GE-1024R.1.

236. Mogilyansky E. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease / E. Mogilyansky, I. Rigoutsos // Cell Death & Differentiation. — 2013. — Vol. 20, No. 12. — P. 1603–1614. — DOI 10.1038/cdd.2013.125.

237. Moisen, P. G. Concurrent trichinosis and oral squamous cell carcinoma in a cat / P. G. Moisen, M. D. Lorenz, P. S. Stromberg, H. A. Simmons // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. — 1998. — Vol. 10, No. 2. — P. 199–202. — DOI 10.1177/104063879801000220.

238. Montoya-Alonso, J. A. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs: current state of the problem in Spain / J. A. Montoya-Alonso, M. Morales, M. Juste, J. Corbera // Journal. — 2007. — Vol. 176. — P. 180.

239. Moon, Myung-Sang. Tuberculosis of the Spine / Myung-Sang Moon, Sung-Sim Kim, Han-Lim Moon, Dong-Hyeon Kim // Asian Spine Journal. — 2017. — T. 11, № 1. — P. 138. — DOI 10.4184/asj.2017.11.1.138.

240. Mordvinov V.A., Yurlova N.I., Ogorodova L.M., Katokhin A.V. *Opisthorchis felinus* and *Metorchis bilis* are the main agents of liver fluke infection of humans in Russia // Parasitol Int. — 2012. - №61(1). — P.25-31. doi: 10.1016/j.parint.2011.07.021. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21840415.

241. Mott, J. Oxidative stress is not an obligatory mediator of diseases caused by mitochondrial DNA mutations / J. Mott, D. Zhang, M. Stevens // *Mutagenesis*. — 2001. — Vol. 474. — P. 35–45. — DOI 10.1016/S0027-5107(00)00159-7.

242. Motta, R. Highly aggressive squamous cell carcinoma in a patient with HIV infection / R. Motta, F. Ferri, C. Basilio-de-Oliveira // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. — 2004. — Vol. 37. — P. 496–498. — DOI 10.1590/S0037-86822004000600013.

243. Mucin-like peptides from *Echinococcus granulosus* induce antitumor activity / V. Noya, S. Bay, M. F. Festari // *International Journal of Oncology*. — 2013. — № 43. — P. 775–784. — doi: 10.3892/ijo.2013.2000

244. Murnik L.C., Dauschies A., Delling C. Gastrointestinal parasites in young dogs and risk factors associated with infection. // *Parasitological Researches*. – 2023. - №122. – pp. 585–596 <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07760-9>

245. Neubauer, K. E. Squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients: exploring mechanism for recurrence and treatment guidelines / K. E. Neubauer, G. D. Goldstein, S. J. Plumb // *Dermatol Surg*. — 2010. — № 36. — P. 185–193. — DOI:10.1111/j.1524-4725.2009.01422.x

246. Nishiswapna G. Successful therapeutic management of canine Isosporosis in puppies / N. Garanayak, A. R. Gupta, R. C. Patra // *Journal of Parasitic Diseases*. — 2017. — № 41 (1). — P. 48–50. — doi: 10.1007/s12639-015-0747-0.

247. Nivy, R Serum acute phase protein concentrations in dogs with spirocercosis and their association with oesophageal neoplasia — A prospective cohort study / R. Nivy, M. Caldin, E. Lavy // *Veterinary Parasitology*. — 2014. — № 203. — P. 153–159. — DOI:10.1016/j.vetpar.2014.02.001

248. Niwetpathomwat, A A retrospective study of the clinical haematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand / A. Niwetpathomwat, M. Kaewthamasorn, S. Tiavsirisup // *Research in Veterinary Science*. — 2007. — № 82. — P. 364–369. — DOI:10.1016/j.rvsc.2006.09.002

249. Ohshima T. Anisakis and anisakiasis in Japan adjacent areas / T. Ohshima // Progress in Medical Parasitology in Japan. — 1972. — Vol. 4. — P. 305–393.
250. Oikonomopoulou K Infection and cancer: revaluation of the hygiene hypothesis / K. Oikonomopoulou, D. Brinc, K. Kyriacou, E. P. Diamandis // Clinical Cancer Research. — 2013. — № 19 (11). — P. 2834–2841. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3661
251. Olteanu, G Dirofilariosis in man and animals in Rumania / G. Olteanu // Parasitologia. — 1996. — Vol. 38, Suppl. 1–2. — P. 360.
252. Öztürk, S Longitudinal analyses of CLL in mice identify leukaemia-related clonal changes including a Myc gain predicting poor outcome in patients / S. Öztürk, Y. Paul, S. Afzal // Leukemia. — 2022. — № 36. — P. 464–475. — doi: 10.1038/s41375-021-01381-4.
253. Pan W. Surveillance on the status of immune cells after *Echinococcus granulosus* protoscoleces infection in Balb/c mice / W. Pan, H. J. Zhou, Y. J. Shen // PLoS ONE. — 2013. — № 8. — e59746. — DOI:10.1371/journal.pone.0059746
254. Papazachariadou, M. G. Prevalence of microfilaremia in hunting dogs with episodic weakness and clinically healthy dogs / M. G. Papazachariadou, A. F. Koutinas, T. S. Rallis, S. T. Charalabidis // Journal of Helminthology. — 1994. — Vol. 3 (68). — P. 243–245. — DOI 10.1017/s0022149x00014413. — PMID 7829845.
255. Pazzi, P. Spirocercosis Associated with Extra-Skeletal Osteosarcoma, with Metastases to the Central Nervous System / P. Pazzi, S. Tompkins, R. M. Kirberger // Journal of the South African Veterinary Association. — 2013. — Vol. 84, No. 1. — P. E1–4. — DOI: 10.4102/jsava.v84i1.71.
256. Pereira, K. First report of *Dirofilaria immitis* in the Republic of Cape Verde / K. Pereira, K. Almeida, M. Malta, R. Vilas, P. Payo-Puente // Veterinary Parasitology. — 2013. — Vol. 1–3 (192). — P. 290–291. — DOI 10.1016/j.vetpar.2012.09.032. — EDN Z4BQWX.
257. Pérez Rodríguez The effect of somatic antigens of adult *Dirofilaria repens* on angiogenesis, cell proliferation and migration, as well as the formation of

pseudocapillaries in human endothelial cells / M.D.P. Pérez Rodríguez, Alarcón-Torres C., Pericacho M., Rodríguez-Escolar I., Carretón E., Morchón R. // *Parasitic Vectors*. — 2023. — Vol. 16, No. 1. — P. 105. — DOI 10.1186/s13071-023-05726-z. — PMID: 36927633; PMCID: PMC10022164.

258. Plieskatt J. L. Infection caused by carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* modifies the microbiome of the intestine and biliary tract / J. L. Plieskatt, R. Deenonpoe, J. P. Mulvenna, et al. // *FASEB J*. — 2013. — Vol. 27, No. 11. — P. 4572–4584. — DOI: 10.1096/fj.13-232751.

259. Prevalence of *Toxocara* in dogs and cats in Africa // *Advances in Parasitology*. : Elsevier, 2020. C. 861-871.

260. Rahmati, A. R. World-wide prevalence of *Anisakis* larvae in fish and its relationship to human allergic anisakiasis: a systematic review / A. R. Rahmati, B. Kiani, A. Afshari, E. Moghaddas, M. Williams, S. Shamsi // *Parasitology Research*. — 2020. — Vol. 119, issue 11. — P. 3585–3594. — DOI: 10.1007/s00436-020-06892-0. — Epub ahead of print October 6, 2020. — Erratum in: *Parasitology Research*. — 2021. — Vol. 120, issue 5. — P. 1925–1926. — DOI: 10.1007/s00436-021-07096-w. — PMID: 33025215.

261. Ranibar – Bahadori Epidemiological aspect of canine dirofilariasis in the north of Iran / Sh. Ranibar – Bahadori, A. Veshgini, D. Shirani [et al.] // *Iran. J. Parasitol.* — 2011. — Vol. 6, N 1. — P. 73 – 80. — PMID: 22347277; PMCID: PMC3279860.

262. Ranasinghe S.L., McManus D.P. *Echinococcus granulosus*: Cure for Cancer Revisited. *Front. Med.* (2018) 5:60. doi: 10.3389/fmed.2018.00060.

263. Reed, S. D. Spinal lymphoma and pulmonary filariasis in a pet rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) / S. D. Reed, S. Shaw, D. E. Evans // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. — 2009. — Vol. 21, No. 2. — P. 253–256. — doi: 10.1177/104063870902100215. PMID: 19286509.

264. Rodrigo, M. Nodular typhlitis associated with *Heterakis gallinarum* and *Heterakis isolonche* nematodes in pheasants: Frequency, pathology, and evidence of neoplasia / M. Rodrigo, R. Tortelly, D. Gomes, R. Pinto // *Memórias do Instituto Oswaldo*

Cruz. — 2004. — Vol. 98. — P. 1011–1016. — DOI: 10.1590/S0074-02762003000800005.

265. Ruijtenberg, E. J. Reliability of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Trichinella* spp. in conventionally raised pigs / E. J. Ruijtenberg, P. A. Steerenberg, B. J. M. Brozy, Janni Buys // Tijdschr. Diergeneeskd. — 1976. — Vol. 101(2). — P. 67–83.

266. Sabu, L. Human and canine dirofilariasis in Kerala / L. Sabu, K. Devada, H. Subramanian // Indian Journal of Medical Research. — 2005. — Vol. 121, No. 5. — P. 691–693.

267. Scaramozzino P, Carvelli A, Iacoponi F, De Liberato C. Endoparasites in household and shelter dogs from Central Italy. Int J Vet Sci Med. 2018 Apr 27;6(1):45-47. doi: 10.1016/j.ijvsm.2018.04.003. PMID: 30255077; PMCID: PMC6148681.

268. Schwan, E. V. Canine dirofilariosis caused by *Dirofilaria immitis* in Mozambique: a small review based on the identification of microfilariae / E. V. Schwan, D. T. Duran. — Text : direct // South African Veterinary Journal of the Association. — 2002. — Vol. 73, No. 3. — P. 124–126. — DOI 10.4102/jsava.v73i3.573. — PMID 12515299.

269. Shubber, E. K. Cytogenetic studies of blood lymphocytes in patients with *Schistosoma mansoni* / E. K. Shubber, H. Salih // Japanese Journal of Medical Sciences and Biology. — 1987. — Vol. 40, No. 4. — P. 137–145. — DOI 10.7883/yoken1952.40.137. — PMID 2455084.

270. Silmon de Monerri, N. C. Pathogens hijack the epigenome: a new twist on host–pathogen interactions / N. C. Silmon de Monerri, K. Kim // American Journal of Pathology. — 2014. — Vol. 184, № 4. — P. 897–911. — DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.022. — Epub: 2014 Feb 11. — PMID: 24525150; PMCID: PMC3970002.

271. Simón, F. The Complexity of Zoonotic Filariasis Episystem and Its Consequences: A Multidisciplinary View / F. Simón, J. González-Miguel, A. Diosdado,

P. J. Gómez, R. Morchón, V. Kartashev // Biomed Research International. — 2017. — Vol. 2017. — ID 6436130. — DOI: 10.1155/2017/6436130. — Epub date: 31.05.2017.

272. Sivkova T.N. The prevalence of opisthorchis and dibothriocephalus infections among cats and dogs in the city of Perm // «Агротехнологии XXI века: стратегия развития, технологии, инновации = Agrotechnologies of the XXI century: development strategy, technologies, innovations», Международная конференция (10-14 ; 2025 ; Пермь). Материалы Международной конференции «Агротехнологии XXI века: стратегия развития, технологии, инновации = Agrotechnologies of the XXI century: development strategy, technologies, innovations», 10-14 ноября 2025 г. : В 3 ч. Ч 3. / науч. редкол. А.П. Андреев [и др.]. – Пермь : ИПЦ «Прокрость», 2025. – С.148-152.

273. Sobczyńska-Rak, A. Vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinoma in dogs / A. Sobczyńska-Rak, I. Polkowska, M. Golińska, T. Szponder, B. Żylińska, W. Łopuszyński // Med. Weter. — 2017. — No. 73. — P. 289–294. — DOI: 10.21521/mw.5693.

274. Sqalli, T. H. Echinococcosis in a renal allograft recipient / T. H. Sqalli, M. Büchler, A. Al-Najjar // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. — 2009. — Vol. 20, № 6. — P. 1057–1060. — DOI: 10.4103/1319-2442.59287. PMID: 19861870.

275. Stepnyanal, L. Occurrence of *Dirofilaria* spp. in dogs in Latvia (2008–2011) / L. Stepnyanal, D. Cirule, M. Kiryushina // Laboratory Diagnostics in Veterinary Medicine, Food and Environmental Safety: Proceedings of the 3rd International Conference. — Riga, Latvia, 2011. — P. 22.

276. Stratmann, N. Mammary tumor and its recurrence in bitches after regional mastectomy / N. Stratmann, K. Fileing, A. Richter, A. Werened // Veterinary Surgery. — 2008. — № 1 (37). — P. 82–86. — DOI: 10.1111/j.1532-950x.2007.00351.x. PMID: 18199060.

277. Sutcliffe, S. Trichomoniasis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis — a proposed molecular mechanism / S. Sutcliffe, K. Nys, N. S.

Magnuson, R. Reeves, J. F. Alderete // PLoS Pathog. — 2012. — Vol. 8, No. 8. — P. e1002801. — DOI 10.1371/journal.ppat.1002801. — Epub 2012 Aug 9. — PMID: 22912571; PMCID: PMC3415452.

278. Szell Z. Autochthonous infection with *Dirofilaria repens* in dogs in Hungary / Z. Szell, T. Sreter, K. Csikos [et al] // Magyar Allatorvosok Lapja. — 1999. — Vol. 121, N2 — P. 100 – 104.

279. Tabatabaie F., Serological Evaluation of Anti-*Toxoplasma gondii* Antibodies in Patients with Acute Leukemia and Lymphoma through Chemotherapy / F. Tabatabaei, T. Elmi, M. Khanmohammadi, L. Akhaghi, M. Mahami-Oskuei, M. Arshadi // Iranian Journal of Parasitology. — 2020. — Vol. 15, No. 2. — P. 187–195. — DOI: 10.30466/ijp.2020.14225.1086. PMID: 32595708; PMCID: PMC7311818.

280. Tasker, S. Aetiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases / S. Tasker, C. M. Knottenbelt, E. A. Munro [et al.] // Journal of Small Animal Practice. — 1999. — Vol. 40, № 10. — P. 473–408. — DOI: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb02998.x. — PMID: 10587924.

281. Thirugnanam S. Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host micro RNAs / S. Thirugnanam, N. Raut, M. Gnaneswar // Infectious agents as carcinogens. — 2013. — Vol. 8, No. 1. — P. 8. — DOI 10.1186/1750-9378-8-8. — EDN YDQCMY.

282. Tiawsirisup, S. Canine Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection and Immunoglobulin G Antibodies Against Wolbachia (Rickettsiales: Rickettsiaceae) in Stray Dogs in Bangkok / S. Tiawsirisup, T. Thanapaipaisarnkit, T. Tirat, E. Waratorn, T. Apichonpongsa, N. Bampenkiatthikun, S. Rattanapuchpong, S. Chupipiwat, V. Sanpraserd, S. Nuchprayoon // Thai J. Vet. Med. — 2010. — Vol. 40. — No. 1. — P. 165–170. — DOI: 10.56808/2985-1130.2220.

283. Van Knapen F. Echinococcosis and malignant neoplasms / Br Med J. — 1980. — Vol. 281, No. 6234. — P. 195–196. — DOI: 10.1136/bmj.281.6234.195. — PMID: 7407519; PMCID: PMC1713690.

284. Van Pelt, D. R. Pathogenesis and treatment of rhinitis in dogs / D. R. Van Pelt, B. S. McKiernan // *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. — 1994. — Vol. 24, No. 5. — P. 789–806. — DOI 10.1016/S0195-5616(94)50101-3. — PMID 7817486.

285. Van Tong, H. Parasitic infections, carcinogenesis, and human malignancies / H. Van Tong, P. D. Brindley, K. G. Meyer, T. P. Velavan // *EBioMedicine*. — 2017. — Vol. 15. — P. 12–23. — DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.034. — PMID: 27956028. — PMCID: PMC5233816.

286. Vignali, D. A. How regulatory T cells work / D. A. Vignali, L. W. Collison, S. J. Workman // *Nat Rev Immunol*. — 2008. — Vol. 8, No. 7. — P. 523–532. — DOI 10.1038/nri2343. — PMID 18566595. — PMCID PMC2665249.

287. Vuitton D. The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite? / D. Vuitton // *Acta tropica*. — 2003. — Vol. 85. — P. 101–119. — DOI: 10.1016/S0001-706X(02)00230-9.

288. White A.C. Jr. Characterization of a cysteine proteinase from *Taenia crassiceps* cysts/ A.C. Jr. White, S. Baig, C.L. Chappell // *Molecular biochemistry of parasitology*. — 1997. — Vol. 85, No. 2. — P. 243–253. — DOI: 10.1016/s0166-6851(96)02839-3. — PMID: 9106197.

289. Windsor, R. C. Chronic inflammatory rhinitis in dogs / R. C. Windsor, L. R. Johnson // *Modern methods in practical veterinary medicine for small domestic animals*. — 2006. — № 2. — P. 76–81. — DOI: 10.1053/j.ctsap.2005.12.014. — PMID: 16711613.

290. Wong, S. S. A new species of *Dirofilaria* causing infections in humans and dogs in Hong Kong / S. S. Wong, R. W. Pun, N. J. Trendall-Smith // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2012. — Vol. 50, No. 11. — P. 3534–3541. — DOI 10.1128/JCM.01590-12. — Epub 2012 Aug 22. — PMID 22915604; PMCID: PMC3486214.

291. Xiao, Zhangping. A proteolytic targeting chimera (PROTAC) for macrophage migration inhibitory factor (MIF) exhibits antiproliferative activity in lung cancer cells / Zhangping Xiao, Shanshan Sun, Deng Chen [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2021. — Vol. 60. — P. 1002/anie.202101864. — DOI 10.1002/anie.202101864.

292. Zang X. Serine proteinase inhibitors from nematodes and the arms race between host and pathogen / X. Zang, R. M. Maizels // *Trends in Biochemical Sciences*. — 2001. — T. 26, № 3. — C. 191–197. — DOI: 10.1016/S0968-0004(00)01761-8. — PMID: 11246026.

293. Zhang W. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease / W. Zhang, J. Li, D. P. McManus // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2003. — T. 16. — №. 1. — C. 18-36. doi: 10.1128/CMR.16.1.18-36.2003. PMID: 12525423; PMCID: PMC145297.

294. Zhang W. Mechanisms of immunity in echinococcosis: implications for vaccine development / W. Zhang, A. G. Ross, D. P. McManus // *Journal of Immunology*. — 2008. — Vol. 181, No. 10. — P. 6679–6685. — DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6679. — PMID: 18981082.

295. Zöld, E. Hydatid Disease of the Liver and Associated Hepatocellular Carcinoma / E. Zöld, Zs. Barta, M. Zeher // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. — 2005. — Vol. 3. — No. 1. — P. xxxv. — DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00288-0.

Приложение

Приложение 1

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ИНСПЕКЦИЯ ПЕРМСКОГО
КРАЯ

614990, бульвар Гагарина, д.10. Тел. (342) 265 54 56, факс (342) 265 55 57. ОКПО 85101091, ОГРН 1085906004777, ИНН/КПП 5906083855/590601001

ВЫПИСКА

**О рекомендации к изданию методических рекомендаций «Диагностика
дирофиляриоза с применением инструментальных методов», подготовленных
Ивановым В.А., Сивковой Т.Н.**

На основании представленных материалов Государственная ветеринарная инспекция Пермского края подтверждает, что:

1. Методические рекомендации отражают современные аспекты эпизоотологии и диагностики дирофиляриоза и имеют функциональное значение для практикующих ветеринарных врачей.

2. Рецензии Никулиной Н.Б., доктора ветеринарных наук, заведующего кафедрой биологии и гигиены животных ФГБОУ ВО Пермского ГАТУ, Ждановой О.Б. доктора биологических наук, доцента, с.н.с. лаборатории паразитарных зоонозов Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», профессора кафедры морфологии, микробиологии, химии, фармакологии Вятского ГАТУ положительные (без замечаний).

3. Полученные рецензии содержат подробный анализ методических рекомендаций.

4. Замечания рецензентов отсутствуют.

5. Методические рекомендации соответствуют установленным требованиям с методической и научной точек зрения.

Государственная ветеринарная инспекция Пермского края утверждает методические рекомендации «Диагностика дирофиляриоза с применением инструментальных методов», подготовленные Ивановым Владиславом Александровичем, Сивковой Татьяной Николаевной к использованию в ветеринарных клиниках Пермского края.

И.о. начальника инспекции Доронин-Доргелинский Е.А.



«24» февраля 2025 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический
университет имени академика Д.Н. Прянишникова»

В.А. Иванов, Т.Н. Сивкова

ДИАГНОСТИКА ДИРОФИЛЯРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

Методические рекомендации для практикующих ветеринарных врачей

г. Пермь, 2025

УДК 619.616.995.132.5/616 073.756.8

ББК 48.6

И20

И20 Иванов В.А.

Рецензенты:

Н.Б. Никулина, д.в.н., доцент, заведующий кафедрой биологии и гигиены животных ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ;

О.Б. Жданова, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории паразитарных зоонозов, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», профессор кафедры морфологии, микробиологии, химии, фармакологии Вятского ГАТУ

Диагностика дирофиляриоза с применением инструментальных методов / В. А. Иванов, Т.Н. Сивкова;

В методических рекомендациях раскрыты вопросы эпизоотологии и диагностики дирофиляриоза собак. Данные рекомендации помогут ветеринарным врачам на современном уровне освоить все аспекты заболевания, правильно и своевременно поставить диагноз.

Рекомендации предназначены для практикующих ветеринарных врачей.

УДК 619.616.995.132.5/616 073.756.8

ББК 48.6

Методические рекомендации утверждены и рекомендованы Государственной ветеринарной инспекцией Пермского Края, «24» февраля 2025 года.

Содержание

Введение.....	4
1. Общая характеристика дирофиляриоза.....	6
2. Морфология возбудителей.....	7
3. Цикл развития.....	12
4. Эпизоотологические данные.....	15
5. Диагностика.....	20
Заключение.....	27
Список литературы.....	28