

БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЖИВОТНЫХ

Е.А. Гришина, А.А. Еровиченков

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Россия

Biochemical substantiation of combined therapy application in the acute phase of experimental helminthiasis of animals

E.A. Grishina, A.A. Erovichenkov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение влияния инвазионного процесса и разных стратегий лечения на некоторые биохимические показатели крови мышей, инвазированных *Syphacia obvelata* и *Trichocephalus muris* желудочно-кишечного тракта, для оптимизации этиотропной терапии и повышения ее эффективности.

Материалы и методы: в эксперименте использовались белые мыши, которые были поделены на следующие группы: интактные животные (контрольная группа); животные, зараженные *Syphacia obvelata*; животные, зараженные *Trichocephalus muris*; зараженные животные, получавшие альбендазол однократно в дозе 7 мг/кг; зараженные животные, получавшие одновременно альбендазол в дозе 7 мг/кг и гамавит внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг.

Кровь для исследований брали у животных на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е сутки после заражения и после введения препаратов. Из биохимических показателей определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) – кинетическим методом ИФСС.

Результаты: заражение животных гельминтами вызывает заметное повышение активности ферментов цитолиза – АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными животными. Вышеупомянутый комплекс метаболических изменений явно свидетельствует о нарушении метаболизма гепатоцитов, что приводит к снижению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов.

Проведение монотерапии альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг у мышей, зараженных сифационом и трихоцефалезом, вызвало еще более значительное повышение активности АлАТ и АсАТ и повышение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными и инвазированными животными, что явно свидетельствует о дополнительном токсическом эффекте со стороны антигельминтного препарата.

Применение альбендазола в сочетании с комплексным антиоксидантным препаратом «Гамавит» у животных, зараженных и сифационом, и трихоцефалезом,

Abstract

*The purpose of this study was to investigate the influence of the invasion process and different strategies of treatment on some biochemical blood indices of mice infested with *Syphacia obvelata* and *Trichocephalus muris* of gastrointestinal tract, in order to optimize etiotropic therapy and improve its efficiency.*

Materials and methods. In the experiment were used albino mice, divided into the following groups: intact animals (control group); animals infected with *Syphacia obvelata*; animals infected with *Trichocephalus muris*; infected animals, who received a single dose of albendazole (7 mg/kg); infected animals, who received a single dose of albendazole (7 mg/kg) and gamavit dose intramuscularly (0.3 cm³/kg) simultaneously.

Blood for the studies was taken from the animals at 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21 days after the infection and after drug administration. From biochemical parameters were determined activities of next enzymes: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (γ -GTP) and alkaline phosphatase (AP) – with kinetic method IFCC.

Results. Infecting animals with helminthes caused a noticeable increase in AP and gamma-GTP levels and cytolytic activity of enzymes: ALT and AST compared with intact group. The above-mentioned complex of metabolic changes clearly reveals a disturbance in hepatocyte metabolism that leads to the decrease in detoxifying function of the liver. This can be apparently explained with toxic effects of helminthes waste products.

Albendazole mono-therapy in the therapeutic dose (7 mg/kg) of mice infected with both *Syphacia* and *Trichocephalus* caused an even greater increase in ALT and AST levels and also increased serum levels of alkaline phosphatase and γ -GTP, compared with the control and infected animals, that clearly shows an additional toxic effect from the antihelmintic drug.

The use of albendazole in combination with a complex antioxidant "Gamavit" in animals infected with both *Syphacia* and *Trichocephalus* caused a gradual decrease in serum concentrations of alkaline phosphatase and γ -GTP, and a reduction in ALT and AST levels almost to control values.

вызвало постепенное понижение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ, а также снижение активности АЛАТ и АСАТ почти до контрольных значений. В результате проведенного лечения у животных нормализовались белоксинтезирующая, антитоксическая функции печени, уменьшились процессы эндогенной интоксикации.

Заключение: таким образом, основываясь на динамике биохимических показателей крови животных, можно заключить, что любая инвазия животных вызывает явно выраженное гепатотоксическое действие на организм хозяина, которое еще более усиливается при применении этиотропной монотерапии альбендазолом. В то же время комплексная терапия гельминтозов с одновременным применением антиоксидантного препарата гамавита стимулирует энергетический обмен клетки, проявляет детоксикационное и гепатопротекторное действие. Следовательно, применение комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антиготной при патологиях паразитарного генеза является весьма актуальным и целесообразным.

Ключевые слова: гельминтозы, биохимические показатели крови, этиотропная терапия, антиготная терапия.

Введение

При заражении животных гельминтозами в их организме происходит изменение процессов метаболизма, которое проявляется нарушениями белкового, углеводного и липидного обменов, а также снижением детоксикационной функции печени [1].

Патогенное воздействие гельминтов на организм животных многогранно и включает механическое, токсическое и иммунопатологическое влияния. При гельминтозах снижается иммунитет и повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям, обостряются сопутствующие инфекционные и другие болезни [2]. При этом в крови накапливаются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), что сопровождается повышением активности каталазы, снижением уровня активности супероксиддисмутазы (СОД), защищающей внутриклеточные структуры, а также пероксидазы. Под действием этого мощнейшего прессинга факторов система антиоксидантной защиты дает сбой, в результате которого проявляются клинические признаки интоксикации: отсутствие аппетита, диарея, тошнота или рвота и др. [1].

Ряд ферментов позволяют оценить работоспособность и основные детоксикационные функции печени и состояние некоторых других органов. Для оценки синтетической функции печени и характера нарушений используют печеночные пробы. Всевозможные сочетания данных тестов

As a result of this treatment were normalized processes of protein synthesis, antitoxic liver function returned to normal levels and were decreased levels of endogenous intoxication.

Conclusion. Thereby, in consideration of this dynamics of blood biochemical parameters in we can conclude that the animal invasion provokes hepatotoxic effect in the host organism, which is further enhanced with the albendazole etiotropic mono-therapy. At the same time integrated anti-helminthic therapy with simultaneous application of antioxidant drug «Gamavit» and albendazole stimulates cell energy metabolism, detoxification and hepatoprotective effect. Consequently, the use of complex antihelminthic therapy in combination with antidote therapy in pathologies of parasitic origin is highly relevant and appropriate.

Key words: helminth infections, helminthiasis, blood biochemistry, causal treatment, antidote therapy.

и анализов могут быть весьма эффективными для обнаружения характерных поражений печени и нарушений в системе детоксикации. Часто сочетают анализ на аспаратаминотрансферазу (АСАТ) и аланинтрансферазу (АЛАТ). Анализ на γ -глутамилтрансферазу (γ -ГТФ) делают вместе с щелочной фосфатазой (ЩФ) и аланинтрансферазой (АЛАТ). Находят этот фермент в поджелудочной железе, почках и печени. Этот комплексный анализ чувствительней, чем только на АСАТ и АЛАТ. Его интенсивность увеличивают основные пять процессов: холестаза, лекарственные поражения, цитолиз, интоксикация или опухолевый рост. ЩФ (щелочная фосфатаза) применяется для установления холестаза, который сопровождает различные заболевания печени. Одновременно высокий уровень γ -ГТФ и ЩФ означает аномалию желчевыводящих путей, неисправность в оттоке желчи и желчекаменную болезнь. Обнаруживается такой фермент в желчном протоке, и в результате по его активности можно судить о внутрипеченочных и внешних холестазах. Также с помощью этих анализов хорошо выявляется работа по метаболизированию и видоизменению препаратов, используемых для лечения [3,4].

До сих пор основным методом борьбы с гельминтозами остается этиотропная химиотерапия. Однако применение существующих и новых антигельминтных препаратов нередко сопряжено с их выраженным токсическим и иммунодепрессивным действием на организм хозяина, что, в свою

очередь, влечет за собой увеличение различных побочных эффектов. При этом макроорганизм подвергается массивной внутренней атаке сразу с двух сторон: во-первых, из-за выбрасываемых в кровоток токсических продуктов распада паразитов, которые способны усилить выброс продуктов окисления, а во-вторых, из-за окислительного стресса, сопровождающего антигельминтную терапию. Поэтому даже в условиях наличия высокоэффективных, конкурентоспособных и экономически доступных противопаразитарных препаратов существует высокая необходимость в оптимизации лечения и разработке новых комплексных схем терапии [5].

Одним из путей коррекции негативных изменений, происходящих в организме животных при этиотропной монотерапии гельминтозов, является, например, применение ко-факторов ферментов и антиоксидантов, в частности комплексных витаминных препаратов, что позволяет повышать неспецифическую резистентность организма, а также сокращать сроки лечения. Например, по данным М.В. Якубовского [6], добавление токоферола ацетата в состав антигельминтного препарата стимулирует иммунитет, позволяет снизить у больных животных интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов, а также восстановить клетки печени в более короткие сроки.

Ветеринарным специалистам хорошо известно, что выраженным антистрессорным действием обладает гамавит, важным показателем для применения которого является, в частности, антиоксидантная активность, способствующая предупреждению окислительного стресса за счет нейтрализации вредного воздействия свободных радикалов и защищающая организм от поражения токсическими веществами внутреннего и внешнего происхождения. Результаты предварительных экспериментов позволяют сделать вывод, что применение гамавита совместно со средствами этиотропной терапии при паразитарных инвазиях животных (гельминтозы, пироплазмоз и др.) нормализует уровень активности супероксиддисмутазы (СОД), пероксидазы и каталазы, способствуя снятию оксидативного стресса [7–10]. Это хорошо согласуется с данными по наличию у гамавита свойств детоксиканта, в частности гепатопротекторных функций: известно, что «детоксикационная система печени» неразрывно связана с антиперекисной защитой клеток антиоксидантами, поскольку в результате воздействия токсических веществ на печень происходит резкая активация перекисного окисления липидов.

Цель исследования — изучение влияния инвазионного процесса и разных стратегий лечения

на некоторые биохимические показатели крови мышей, инвазированных сифациями и трихоцефалами желудочно-кишечного тракта, для оптимизации этиотропной терапии и повышения ее эффективности.

Задачи исследования

1. Определение изменений биохимических показателей крови (аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)) у мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом, в процессе развития инвазии.

2. Определение изменений биохимических показателей крови у зараженных мышей в процессе проведения этиотропной монотерапии альбендазолом.

3. Определение изменений биохимических показателей крови у зараженных мышей в процессе проведения комплексной антидотной терапии с гамавитом.

4. Установление различий в биохимических показателях крови животных при развитии инвазий и на фоне применения различных тактик антигельминтной терапии для обоснования выбора более эффективной.

Материалы и методы

В эксперименте использовались 335 белых беспородных мышей со средним весом тела 18–20 г. Мыши содержались в стандартных условиях вивария Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина. Животные были подразделены на следующие экспериментальные группы: интактные животные (контрольная группа); животные, зараженные *Syphacia obvelata* (Rudolphi, 1802), Seurat, 1916 из п/о *Oxiurata*; животные, зараженные *Trichocephalus muris* (Schrank, 1788) из п/о *Trichocephalata*; животные, зараженные *S. obvelata* и получавшие через 7 суток после заражения монотерапию альбендазолом однократно в дозе 7 мг/кг и комплексную терапию альбендазолом в дозе 7 мг/кг и гамавитом внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг; животные, зараженные *T. muris* и получавшие через 7 суток после заражения монотерапию альбендазолом однократно в дозе 7 мг/кг и комплексную терапию альбендазолом в дозе 7 мг/кг и гамавитом внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг.

Первая группа животных (свободные от инвазии) и вторая и третья группа (зараженные животные) служили контролем.

Кровь для исследований брали у интактных и инвазированных животных на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е сутки, а также в первый день после

введения препаратов (на 7-й день развития инвазии) и на 10-е, 14-е, 17-е и 21-е сутки развития инвазии и проведения терапии.

Из биохимических показателей определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамил-трансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) кинетическим методом IFCC. Исследования проводили готовыми наборами реагентов, производимыми фирмами «Randox», «Витал» и др., при помощи автоматического биохимического анализатора «Euro Lyser». Вышеперечисленные показатели определяли согласно «Методическим указаниям по биохимическому исследованию крови животных с использованием диагностических наборов», 2007 г. [11]. Критериями эффективности моно- и комплексного лечения были следующие показатели: динамика клинических проявлений, результаты биохимического исследования крови, которые сравнивали с аналогичными показателями в группе больных животных и с группой контрольных клинически здоровых неинвазированных животных. Полученные результаты были подвергнуты параметрическому статистическому анализу с расчетом критерия Стьюдента с помощью программы Statistica for Windows 5,0. Предварительно вариационные ряды оценивали на правильность распределения.

Результаты и обсуждение

Известно, что в мембране эпителия желчевыводящих протоков различные ферменты расположены близко друг к другу, поэтому при деструкции мембран их активность в кровотоке повышается одновременно и в равной степени. Нарушение их функции также может быть связано с изменением состояния мембран клеток, о чем и свидетельствует повышение активности таких индикаторных ферментов, как АлАТ и АсАТ при биохимическом исследовании сыворотки крови мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом желудочно-кишечного тракта. Это происходит к 10-м, 14-м и 17-м суткам эксперимента. Вышеупомянутый комплекс структурно-метаболических измене-

ний мог привести к снижению обезвреживающей функции печени. Ферменты цитолиза – АлАТ и АсАТ – у инвазированных животных имели достоверно высокие значения активности по сравнению с контрольными животными.

Реактивные изменения в эпителии желчевыводящих путей и плазматических мембранах гепатоцитов мы оценивали на основании активности экскреторного фермента эндотелия желчных протоков – щелочной фосфатазы (ЩФ). Фермент присутствует в плазматических мембранах гепатоцитов, эпителии желчных протоков [12]. Активность щелочной фосфатазы к 10–14-м суткам резко повысилась у животных обеих подопытных групп, что может свидетельствовать о внутрипеченочной обтурации. Также существует мнение, что повышение активности ЩФ при некоторых поражениях печени (механические гепатиты, токсикозы) объясняется задержкой выделения фосфатазы желчью из-за поражения паренхимы печени и увеличением синтеза фермента Купферовскими клетками в результате активации регенераторных процессов в печеночной ткани [13].

Также установлено достоверное повышение концентрации активности γ -ГТФ в процессе развития инвазии с достижением максимума к 14–21-м суткам. Подобные изменения явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов. Активность γ -ГТФ у животных обеих подопытных групп с 7-х по 17-е сут нарастала, что также можно объяснить явлением обтурации желчевыводящих путей. Следует отметить, что, по литературным данным [13], активность γ -ГТФ в сыворотке крови увеличивается, как правило, параллельно повышению активности ЩФ, но активность γ -ГТФ увеличивается несколько раньше и держится на повышенных цифрах более длительное время, что соответствует полученным нами результатам.

Изменения биохимических показателей, характеризующих состояние гепатобилиарной системы, отображены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития сифациоза и проведения моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
АлАТ, Ед/л (M\pmm, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	28,58 \pm 0,26	29,23 \pm 0,54	28,98 \pm 0,63	29,16 \pm 0,46	29,08 \pm 0,25	28,81 \pm 0,21

Окончание таблицы 1

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
Группа зараженных мышей, n = 60	30,36±0,16*	32,13±0,34*, **	36,68±0,60*, **	41,26±0,41*, **	42,28±0,28*, **	42,71±0,31*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		36,18±0,38*	39,65±0,40*, **	43,24±0,61*, **	44,23±0,24*, **	44,78±0,35*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		32,10±0,18*	31,63±0,32*, **	30,28±0,48*, **	30,21±0,19*, **	29,74±0,33*, **
АсАТ, Ед/л (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	37,39±0,14	39,14±0,24	38,64±0,50	38,23±0,31	38,28±0,18	39,65±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	39,89±0,24*	41,24±0,44*, **	48,54±0,30*, **	50,13±0,61*, **	52,27±0,38*, **	52,35±0,41*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		43,14±0,34*	49,44±0,31*, **	52,13±0,41*, **	54,17±0,28*, **	54,38±0,51*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		40,24±0,22*	39,69±0,30*, **	39,21±0,35*, **	38,98±0,28*, **	39,15±0,61*, **
ЩФ, Ед/л (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	31,34±0,24	33,24±0,26	32,44±0,30	32,13±0,34	31,26±0,28	32,35±0,23
Группа зараженных мышей, n = 60	33,44±0,28*	36,14 ±0,16*, **	39,49±0,34*, **	42,03±0,44*, **	41,66±0,58*, **	42,55±0,43*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		35,04±0,17*	38,39±0,38*, **	41,23±0,41*, **	40,69±0,54*, **	42,35±0,47*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		34,14 ±0,47*	34,37 ±0,28*	33,28±0,40*, **	32,61 ±0,34*, **	32,39±0,42*, **
γ-ГТФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	11,04±0,23	13,28±0,16	12,94±0,34	12,63±0,24	11,24 ±0,18	12,05±0,20
Группа зараженных мышей, n = 60	12,14±0,43*	14,27±0,36*, **	14,91±0,44*, **	16,13±0,28*, **	17,44±0,58*, **	18,15±0,27*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		14,87±0,35*	16,90±0,24*, **	17,23±0,38*, **	18,41±0,51*, **	18,75±0,47*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		14,86±0,32*	14,20±0,22*, **	13,21±0,28*, **	13,40±0,21*, **	13,73±0,27*, **

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

** — достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05.

Таблица 2

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития трихоцефалеза и проведения моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
АлАТ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	28,58±0,26	29,23±0,54	28,98±0,63	29,16±0,46	29,08±0,25	28,81±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	31,34±0,14*	33,19±0,32*, **	38,48±0,61*, **	40,96±0,51*, **	43,48±0,38*, **	43,81±0,37*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		35,16±0,48*	38,55±0,20 *, **	42,29±0,31 *, **	43,93±0,26 *, **	45,08±0,25 *, **

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		33,09±0,19*	32,60±0,22*	31,68±0,38*, **	30,01±0,49*, **	28,64±0,43*, **
АсАТ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	37,39±0,14	39,14±0,24	38,64±0,50	38,23±0,31	38,28±0,18	39,65±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	40,69±0,26*	45,28±0,14*, **	49,94±0,37*, **	51,73±0,51*, **	54,26±0,48*, **	54,39±0,21*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		46,64±0,34*	50,45±0,31*, **	53,83±0,41*, **	55,27±0,28*, **	56,30±0,51*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		42,04±0,20*	41,59±0,37*	40,27±0,15*, **	39,87±0,48*, **	40,05±0,31*, **
ЩФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	31,34±0,24	33,24±0,26	32,44±0,30	32,13±0,34	31,26±0,28	32,35±0,23
Группа зараженных мышей, n = 60	35,84±0,26*	38,74±0,17*, **	40,46±0,31*, **	43,43±0,40*, **	42,68±0,52*, **	44,35±0,44*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		36,09±0,19*	39,30±0,28*, **	42,29±0,21*, **	41,59±0,44*, **	41,38±0,17*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		34,24±0,44*	34,97±0,18 *, **	33,88±0,42*, **	32,71±0,54*, **	32,30±0,62*, **
γ-ГТФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	11,04±0,23	13,28±0,16	12,94±0,34	12,63±0,24	11,24±0,18	12,05±0,20
Группа зараженных мышей, n = 60	13,74±0,13*	15,07±0,26*, **	15,93±0,47*, **	17,43±0,38*, **	18,49±0,48*, **	19,05±0,17*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		15,57±0,33 *	16,80±0,21 *, **	17,83±0,36 *, **	18,91±0,50 *, **	19,70±0,37 *, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		13,96±0,38 *	14,10±0,27 *	13,91±0,18 *	13,20±0,61 *, **	13,43±0,57 *, **

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

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

Проведение антигельминтной монотерапии альбендазолом показало ещё большее повышение активности АлАТ и АсАТ у животных, зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом. Это произошло к 7-м суткам (на 9,9% и 5,3% соответственно при сифациозе и на 13,5% и 15,7% при трихоцефалезе). К завершению опыта у животных подопытной группы показатель повысился до 48,2% и 32,0% соответственно при сифациозе и на 52,1% и на 37,2% при трихоцефалезе, причем к 21-м суткам значение показателя перестает увеличиваться. Повышение ЩФ и γ-ГТФ началось с 3-х суток и составило к 21-м суткам 31,5% и 50,6% соответственно при сифациозе и 37,1% и 58,1% при трихоцефалезе.

При проведении комплексной терапии (альбендазол и гамавит одновременно) происходит снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и γ-ГТФ у животных обеих подопытных групп (зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом). Это снижение происходит приблизительно одинаково: начинается с 1-х суток после начала комплексного лечения и продолжает снижаться до 17-х суток, оставаясь, однако, достоверно несколько более высоким в сравнении с животными контрольной группы вплоть до завершения опыта (3,2%; 1,3%; 0,1%; 13,9% соответственно при сифациозе и 0,6%; 1,0%; 0,2%; 11,5% при трихоцефалезе). Рядом зарубежных исследователей [14, 15, 16, 17, 18] показано, что аминокислоты, а следовательно, и белки,

необходимы для обеспечения положительного баланса азота (белка) и регенерации гепатоцитов. Поскольку строительным материалом для белков и белковых соединений являются аминокислоты, то можно предположить, что аминокислоты и белки, входящие в состав препарата «Гамавит», могли использоваться для построения белков в макроорганизме [20, 21, 22]. По-видимому, эти эффекты связаны с взаимно усиливающим действием L-глутаминовой кислоты, глицина, аргинина, лизина, нуклеината натрия и других компонентов гамавита. Синергидным действием этих компонентов, скорее всего, и объясняется исключительно высокая антитоксическая эффективность гамавита, поскольку явное снижение признаков интоксикации у больных животных можно наблюдать буквально в считанные часы после его введения. Следует отметить, что к 14–17-м суткам у животных, получавших комплексную терапию, активность всех ферментов приближается к контрольному, в то время как у животных первой подопытной группы, получающих монотерапию альбендазолом, их активность еще оставалась достоверно высокой.

Заключение

Заражение животных гельминтами вызывает заметное повышение активности ферментов цитолиза — АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными животными. Вышеупомянутый комплекс метаболических изменений явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов, что приводит к снижению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов.

Проведение монотерапии альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг у мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом, вызвало еще более значительное повышение активности АлАТ и АсАТ и повышение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными и инвазированными животными, что явно свидетельствует о дополнительном токсическом эффекте со стороны антигельминтного препарата.

Применение альбендазола в сочетании с комплексным антиоксидантным препаратом «Гамавит» у животных, зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом, вызвало постепенное понижение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ, а также снижение активности АлАТ и АсАТ почти до контрольных значений. В результате проведенного лечения у животных нормализовались белоксинтезирующая, антиоксическая функции печени, уменьшились процессы эндогенной интоксикации.

Таким образом, основываясь на динамике биохимических показателей крови животных, можно

заключить, что комплексная терапия гельминтозов с одновременным применением антиоксидантного препарата гамавита стимулирует энергетический обмен клетки, проявляет детоксикационное и гепатопротекторное действие. Следовательно, применение комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антидотной при патологиях паразитарного генеза является весьма актуальным и целесообразным.

Литература

1. Баркалова, Н.В. Биохимическое обоснование комплексной терапии при гельминтозах у жвачных животных / Н.В. Баркалова // Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта. — 2011. — Т. 3, № 63. — С. 32–38.
2. Якубовский, М.В. Достижения и проблемы профилактики паразитозов / М.В. Якубовский // Ученые записки УО «ВГАВМ». — Витебск, 2004. — Т. 40, ч. 1. — С. 331–332.
3. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — 3-е изд. — М.: «МЕД пресс-информ», 2009. — 196 с.
4. Меньшиков, В.В. Критерии оценки методик и результатов клинических лабораторных исследований : справочное пособие / В.В. Меньшиков. — М.: Лабора, 2011. — 328 с.
5. Озерецковская, Н.Н. Современные проблемы терапии гельминтозов / Н.Н. Озерецковская // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. — 1975. — № 3. — С. 271–276.
6. Якубовский, М.В. Применение новых технологий и препаратов для диагностики, лечения и профилактики паразитарных болезней животных / М.В. Якубовский // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. — 2008. — № 1. — С. 45–53.
7. Иммуно-модулятор-метаболик-детоксикант-адаптоген-радиопротектор. Патент на изобретение N2194502. Приор. 27.12.2000.
8. Никитин, О.А. Терапевтическая эффективность гамавита при лечении мелких домашних животных / О.А. Никитин // Зооиндустрия. — 2003. — № 5. — С. 28.
9. Санин, А.В. Гамавит — антидотная терапия при оксидативном стрессе / А.В. Санин [и др.] // Ветеринарный доктор. — 2008. — № 6. — С. 7–8.
10. Санин, А.В. Парадоксы дегельминтизации, или Третий лик Януса / А.В. Санин, И.К. Васильев // Ветеринарный доктор. — 2007. — № 10. — С. 13–14.
11. Методические указания по биохимическому исследованию крови животных с использованием диагностических наборов : утв. ГУВ МСХиП РБ 27.11.2007 г. / И.Н. Дубина [и др.]. — Витебск: УО «ВГАВМ», 2007. — 60 с.
12. Титов, В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 1996. — № 1. — С. 3–9.
13. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — 656 с.
14. Center S.A. Pathophysiology of liver disease: normal and abnormal function / Strombeck's small animal gastroenterology. 3 rd. Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 553–632.
15. Nutrition in pancreatic and liver disorders / M.A. Korsten [et al.] // Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. P. 1066–1080.
16. Wanji S, Eyong EJ, Tendongfor N et al. Ivermectin treatment of Loa loa hyper-microfilaraemic baboons (*Papio anubis*): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes follow-

ing treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 7;11(7):e0005576. doi: 10.1371/journal.pntd.0005576. eCollection 2017 Jul.

17. Ricken FJ, Nell J, Gr ner B, et al. Albendazole increases the inflammatory response and the amount of Em2-positive small particles of Echinococcus multilocularis (spems) in human hepatic alveolar echinococcosis lesions. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 25;11(5):e0005636. doi: 10.1371/journal.pntd.0005636. eCollection 2017 May.

18. Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, et al. Cattle naturally infected by Eurytrema coelomaticum: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. Res Vet Sci. 2017 Feb;110:79-84. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.10.016. Epub 2016 Oct 29.

19. Liu Q, Huang SY, Yue DM, Wang JL et al. Proteomic analysis of Fasciola hepatica excretory and secretory products (FhESPs) involved in interacting with host PBMCs and cytokines by shotgun LC-MS/MS. Parasitol Res. 2017 Feb;116(2):627-635. doi: 10.1007/s00436-016-5327-4. Epub 2016 Nov 19.

20. Леонард, Р.А. Влияние гамавита, фоспренила и максидина на ряд биохимических показателей крови собак, больных пироплазмозом / Р.А. Леонард // Ветеринарная клиника. – 2006. – № 3. – С. 2–5.

21. Обрывин, В.Н. Влияние препаратов гамавит и галавет на токсический иммунодефицит у белых крыс / В.Н. Обрывин, Г.А. Жоров, П.Н. Рубченко // Ветеринарная патология. – 2008. – №3. – С. 119–125.

22. Санин, А.В. Экспериментальное обоснование применения Гамавита при дегельминтизации животных четырёххлористым углеродом / А.В. Санин [и др.] // Ветеринарная медицина домашних животных : сб. статей. – Казань, 2004. – Вып. 1. – С. 27–30.

References

1. Barkalova N.V. Biochemical rationale of complex therapy for helminthiasis in ruminants. // Bulletin of the Vitebsk State University. 2011. T. 3. № 63. С. 32-38.

2. Jakubowskiy M.V. Achievements and challenges of prevention of parasitosis // Scientific notes of EE "VGAVM". – Vitebsk, 2004. – Т. 40 hours 1. – pp. 331-332.

3. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies, and laboratory diagnostics, 3rd edition., Moscow. "MEDpress-Inform". 2009. 196 p.

4. Menshikov V.V. Evaluation criteria of methodologies and results in clinical laboratory tests, the handbook. – Moscow, Vol. Labora, 2011. 328 p.

5. Ozeretskoykaya N.N. Modern problems of helminthiasis treatment. // Med. parazitol. and parasitic. disease. M., 1975. № 3. S. 271-276.

6. Jakubowskiy M.V. The use of new technologies and products for diagnosis, treatment and prevention of parasitic diseases in animals // Epizootology, immunobiology, pharmacology, sanitation. 2008. № 1. S. 45-53.

7. Immuno-modulator-Metaboliki-detoksikant-adaptogen-radioprotectant. A patent for an invention N2194502. Pryor. 27.12.2000.

8. Nikitin O.A. Gamavit therapeutic efficacy in the treatment of small animals. Pet Industry 2003, N5, pp 28.

9. Sanin A.V., Zaitseva L.G., Kireev I.V., Berezin L.K., Sanin V.Y., Pronin A.V., Narovlyansky A.N. Gamavit – antidote therapy for oxidative stress. Veterinary doctor 2008. №6. Pp 7-8.

10. Sanin A.V., Vasiliev I.K. Paradoxes deworming or third face of Janus. Veterinary doctor, 2007, №10, pp 13-14.

11. Guidelines for the study of biochemical blood of animals using diagnostic kits: approved. BS MSKHiP Belarus 27.11.2007 g / Dubina I.N. [et al.]. Vitebsk: EE "VGAVM", 2007. 60 p.

12. Titov V.N. The pathophysiological basis of laboratory diagnosis of liver diseases / VN Titov // Clinical Laboratory Diagnostics. 1996. № 1. S. 3-9.

13. Medical laboratory technology and diagnostics: a handbook / ed. Karpishchenko A.I. – SPb.: Intermedika, 1999. T. 2. 656 p.: silt.

14. Center S.A. Pathophysiology of liver disease: normal and abnormal function / Strombeck's small animal gastroenterology. 3 rd. Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 553-632.

15. Nutrition in pancreatic and liver disorders / M.A. Korsten [et al.] // Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. P. 1066-1080.

16. Wanji S, Eyoung EJ, Tendongfor N et al. Ivermectin treatment of Loa loa hyper-microfilaraemic baboons (Papio anubis): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes following treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 7;11(7):e0005576. doi: 10.1371/journal.pntd.0005576. eCollection 2017 Jul.

17. Ricken FJ, Nell J, Gr ner B, et al. Albendazole increases the inflammatory response and the amount of Em2-positive small particles of Echinococcus multilocularis (spems) in human hepatic alveolar echinococcosis lesions. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 25;11(5):e0005636. doi: 10.1371/journal.pntd.0005636. eCollection 2017 May.

18. Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, et al. Cattle naturally infected by Eurytrema coelomaticum: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. Res Vet Sci. 2017 Feb;110:79-84. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.10.016. Epub 2016 Oct 29.

19. Liu Q, Huang SY, Yue DM, Wang JL et al. Proteomic analysis of Fasciola hepatica excretory and secretory products (FhESPs) involved in interacting with host PBMCs and cytokines by shotgun LC-MS/MS. Parasitol Res. 2017 Feb;116(2):627-635. doi: 10.1007/s00436-016-5327-4. Epub 2016 Nov 19.

20. Leonard R.A. Gamavit, fosprenil and maksidin influence on number of biochemical indices in blood of dogs suffering from piroplasmiasis. Vet clinic. 2006. №3. P. 2-5.

21. Obryvin V.N., Zhorov G.A., Rubchenko P.N. Influence of drugs gamavit and galavet on toxic immunodeficiency in white rats. Veterinary pathology. 2008. №3. P. 119-125.

22. Sanin A.V., Vasiliev I.K., Godunov R.S., Ozherelkov S.V. Experimental substantiation of gamavit application when deworming animals with carbon tetrachloride. "Veterinary pet medicine", Proc. Articles, Issue 1, Kazan. 2004, P. 27-30.

Авторский коллектив:

Гришина Елена Анатольевна – заместитель руководителя НИЦ, ведущий научный сотрудник отдела молекулярно-биологических исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: 8(495)680-05-99, доб. 80-52, e-mail: gelana2010@yandex.ru

Еровиченков Александр Анатольевич – ведущий научный сотрудник отдела клинической медицины НИЦ Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н.; тел.: 8(495)680-05-99, доб. 16-21, e-mail: alexerov1@mail.ru