**К ВОПРОСУ О ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ
ИНВАЗИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ НЕМАТОДОЗАХ**

Жданова О. Б. ^{1,2},

Андреянов О.Н. ¹,

Мартусевич А. К. ²,

Часовских О. В. ²

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скребинина

² ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ

**ON THE ISSUE OF EXPERIMENTAL MODELING OF INVASIONS AND
PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNOSTIMULANTS IN
NEMATODES**

Zhdanova O. B. ^{a, b},

Andreyanov O. N. ^a,

Martusevich A. K. ^b,

Chasovskikh O. V. ^b

^a All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Scriabin

^b Vyatka GATU Federal State Budgetary University

Резюме

В настоящее время актуален поиск путей преодоления лекарственной устойчивости к антигельминтикам. Данная проблема решается за счет ограничения длительности применения препаратов с одинаковым механизмом действия и комбинированием антигельминтиков. Представленные в статье исследования показали, что также весьма перспективно применение иммуотропных препаратов.

Материалы и методы. Для экспериментального моделирования инвазий *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa* использовали 40 белых мышей, 20 белых крыс. Были изучены изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной в кишечнике, в селезенке, а также в периферической крови животных и птиц при инокуляции вышеуказанных видов. Далее, на отработанных моделях инвазий *Trichinella spiralis* исследовали влияние препаратов с иммуотропной активностью, для чего использовали 30 белых мышей (массой $20,5 \pm 2,5$ г) которые были рандомизированы и распределены на группы. Оценка протективных свойств иммуотропных препаратов при трихинеллезе осуществлялась на лабораторных моделях по определению приживаемости при исследованиях после эвтаназии всех мышей и подсчитывания количества личинок трихинелл. Оба эксперимента были проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. После выведения лабораторных животных из эксперимента (в соответствии с принципами вышеуказанной декларации) проводили макро- и микроанатомические исследования и забор гистологического материала (комплектов кишечника и селезенок) для качественной и количественной оценки.

Результаты и выводы

Вышесказанное подтверждается тем, что в паразитологических исследованиях установлена высокая эффективность полиоксидония в отношении приживаемости личинок трихинелл, которая сопровождалась увеличением площади лимфоидной ткани ассоциированной с кишечником и

белой пульпы селезенки, в которой разрастались лимфоидные фолликулы. Таким образом, полиоксидоний является эффективным препаратом, который можно использовать при комплексном лечении нематодозов, как иммуностропное средство.

Ключевые слова: нематодозы; иммуностропная терапия; устойчивость; азоксимера бромид, лабораторные животные, эксперимент

Abstract

Currently, the search for ways to overcome drug resistance to anthelmintics is relevant. This problem is solved by limiting the duration of use of drugs with the same mechanism of action and combination of anthelmintics. The studies presented in the article have shown that the use of immunotropic drugs is also very promising.

Materials and methods. 40 white mice and 20 white rats were used for experimental modeling of *Trichinella spiralis* and *Trichinella nativa* invasions. Changes in lymphoid tissue associated in the intestine, in the spleen, as well as in the peripheral blood of animals and birds during inoculation of the above species were studied. Further, the effect of drugs with immunotropic activity was studied on proven models of *Trichinella spiralis* invasions, for which 30 white mice (20.5 ± 2.5 g) were used, which were randomized and divided into groups. The evaluation of the protective properties of immunotropic drugs in trichinosis was carried out on laboratory models to determine the survival rate in studies after euthanasia of all mice and counting the number of *Trichinella* larvae. Both experiments were conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. After removing laboratory animals from the experiment (in accordance with the principles of the above declaration), macro- and microanatomic studies and sampling of histological material (sets of intestines and spleens) were carried out for qualitative and quantitative assessment.

Results and conclusions. The above is confirmed by the fact that parasitological studies have established the high effectiveness of polyoxidonium in

relation to the survival of *Trichinella* larvae, which was accompanied by an increase in the area of lymphoid tissue associated with the intestine and the white pulp of the spleen, in which lymphoid follicles grew. Thus, polyoxidonium is an effective drug that can be used in the complex treatment of nematodes as an immunotropic agent.

Keywords: nematodes; immunotropic therapy; resistance; azoximer bromide, laboratory animals, experiment

1 **Введение.**

2 В настоящее время актуален поиск путей преодоления лекарственной
3 устойчивости к антигельминтикам. Данная проблема решается за счет
4 ограничения длительности применения препаратов с одинаковым
5 механизмом действия и комбинированием антигельминтиков.
6 Представленные в статье исследования показали, что также весьма
7 перспективно применение иммуотропных препаратов. Вышесказанное
8 подтверждается тем, что в паразитологических исследованиях установлена
9 высокая эффективность полиоксидония в отношении приживаемости личинок
10 трихинелл, которая сопровождалась увеличением площади лимфоидной ткани
11 ассоциированной с кишечником и белой пульпы селезенки, в которой
12 разрастались лимфоидные фолликулы. Таким образом, полиоксидоний
13 является эффективным препаратом, который можно использовать при
14 комплексном лечении нематодозов, как иммуотропное средство.

15 Широко известно о стремительном распространении резистентности к
16 антибиотикам среди возбудителей инфекционных заболеваний, менее
17 освящается в научной литературе нарастание устойчивости гельминтов
18 (особенно, нематод) к антигельминтикам. Известно, что уже в середине
19 прошлого века антигельминтные препараты начали резко терять свою
20 эффективность при дегельминтизациях. В этой связи в 90-х годах постепенно
21 в США, а потом в ряде стран ЕС свободная продажа антигельминтиков была
22 законодательно запрещена [2, 3, 4, 6]. В настоящее время в РФ против нематод
23 чаще всего используются и представлены в открытом доступе такие препараты
24 как макроциклические лактоны и бензимидазол и его производные (альбен,
25 альбен-нео, мебендазол и др.). Известно, что производные бензимидазола
26 влияют на подвижность, нарушение транспорта веществ внутри клетки и
27 опорную функцию цитоскелета нематод. В результате наступает гибели
28 клетки и тканей гельминта. Однако мутация в гене, кодирующем структуру
29 тубулина привела к появлению устойчивости к антигельминтикам этой
30 группы [3,5, 12]. В случае с макроциклическими лактонами (ивермектин,
Russian Journal of Immunology (Russia)

31 авермектин и др.) мутируют гены, кодирующие α-субъединицы глутамат-
32 зависимых С1-каналов и гены, кодирующие белки коннексины, входящие в
33 состав щелевых контактов, что также приводит к появлению устойчивости.
34 Учитывая вышесказанное в настоящее время крайне актуален поиск
35 экологически безопасных соединений с сочетанными механизмами
36 противопаразитарного и иммуномодулирующего действия. И таким образом,
37 преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов и гельминтов
38 является одной из важных проблем, возникающих на стыке современной
39 паразитологии и иммунологии [2, 3, 13]. Это подразумевает одновременное
40 использование двух и более антигельминтных препаратов с разным
41 механизмом действия и обязательное введение в схему лечения нематодозов
42 иммуностропных препаратов [2, 4, 13, 14].

43 Нематодозы (сифациоз, трихинеллез, аскаридоз и др.) достаточно
44 часто воспроизводятся при экспериментальном моделировании гельминтозов.
45 Помимо этого некоторые из них, например, трихинеллез, является одним из
46 наиболее опасных гельминтозов человека и животных. В связи с чем
47 некоторые варианты данной инвазии были использованы нами в
48 паразитологических экспериментальных моделях на основе воспроизведения
49 инвазии у лабораторных животных следующими видами: *Trichinella spiralis*,
50 *Trichinella nativa*. Экспериментальное воспроизведение трихинеллеза при
51 инокуляции *Trichinella spiralis* довольно удобно и распространено в
52 паразитологии как для доклинических исследований, так и среди научных
53 изысканий по изучению иммунного ответа при нематодозах [2, 8, 9, 13]. Эти
54 модели становятся перспективными для современной гельминтологии
55 благодаря возможности точного подсчета личинок и поэтому изучение
56 действия иммуностропных препаратов паразитологи начинали именно при
57 использовании этого гельминтоза [4, 10, 11, 13, 14]. Тем не менее, сведения о
58 применении препаратов с иммуностропной активностью в лечении
59 трихинеллеза фрагментарны, а на практике эта область малоизучена.
60 Например, известно о применении при экспериментальном и спонтанном

61 трихинеллезе рекомбинантного ИЛ2, нуклеината натрия, продигиозана,
62 азоксимера бромида, ряда пробиотиков и др., однако рекомендации в
63 нормативных документах РФ по их использованию отсутствуют.

64 Целью данного исследования стало изучение эффективности
65 применения ряда иммуностропных препаратов на различных лабораторных
66 моделях (животных и птиц) и оценка моделирования экспериментальной
67 инвазии *Trichinella spiralis* и *Trichinella nativa*.

68 **Материалы и методы**

69 Работа проведена на базе Вятского ГАТУ (морфометрические
70 исследования) и центра ВНИИП - филиал ФГБНУ ФНЦ – ВНИИЭВ
71 (экспериментальное моделирование трихинеллезной инвазии). Для
72 экспериментального моделирования инвазий *Trichinella spiralis*, *Trichinella*
73 *nativa* использовали 40 белых мышей, 20 белых крыс. Были изучены
74 изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной в кишечнике, в селезенке, а
75 также в периферической крови животных и птиц при инокуляции
76 вышеуказанных видов. Далее, на отработанных моделях инвазий *Trichinella*
77 *spiralis* исследовали влияние препаратов с иммуностропной активностью, для
78 чего использовали использовали 30 белых мышей (массой $20,5 \pm 2,5$ г) которые
79 были рандомизированы и распределены на группы (6). Мышам группы №1
80 (положительный контроль) вводили стерильный физиологический раствор 0,2
81 мл подкожно, двукратно, животным группы №2 вводили азоксимера бромид
82 (Полиоксидоний) в дозе 0,004 мг/мышь 2-кратно через день, животным третьей
83 группы вводили Ронколейкин в дозе 180 МЕ/мышь в 0,2 мл стерильного 0,9%-
84 NaCl, мышам четвертой группы вводили деринат (нуклеинат натрия)
85 двукратно с интервалом 24 ч 0,015 мг на мышь, 5-й группе вводили 0,015 мг
86 амиксин перорально, 6-я группа служила отрицательным контролем. Мышам
87 вводили через пищеводный зонд инвазионных (обладающих подвижностью)
88 личинок *Trichinella spiralis* в дозе 80 личинок/животное за исключением
89 контрольной группы (№6). Оценка протективных свойств иммуностропных
90 препаратов при трихинеллезе осуществлялась на лабораторных моделях по

91 определению приживаемости при исследованиях после эвтаназии всех мышей
92 и подсчитывания количества личинок трихинелл. Оба эксперимента были
93 проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации [15].
94 После выведения лабораторных животных из эксперимента (в соответствии с
95 принципами вышеуказанной декларации) проводили макро- и
96 микроанатомические исследования и забор гистологического материала
97 (комплектов кишечника и селезенок) для качественной и количественной
98 оценки [1, 5, 6].

99 Результаты исследований и обсуждение

100 При анализе лабораторных моделей при экспериментального
101 моделировании инвазий разными видами (*Trichinella spiralis*, *Trichinella*
102 *nativa*). Обнаружены отличия в течении патологического процесса и состояния
103 лимфоидной ткани периферической иммунной системы. Также при инвазии
104 одинаковым количеством возбудителя (общепринятая в гельминтологии доза-
105 40 личинок на грамм) у белых мышей при инвазии *Trichinella spiralis*
106 клинические признаки отсутствовали, в то время как у мышей,
107 инвазированных *Trichinella nativa* летальность составила 20%. В то же время
108 при инвазии крыс (2000 личинок на животное), не только отсутствовала
109 летальность, но и обнаружили, что 20% крыс не заразились видом *Trichinella*
110 *nativa*. Следовательно имеются значительные внутривидовые различия как у
111 различных лабораторных животных (белых мышей, белых крыс), так и
112 собственно, возбудителей [4, 5, 13]. Учитывая вышесказанное, для изучения
113 эффективности иммунотропных препаратов использовали классические
114 модели трихинеллеза белых мышей.

115 При введении полиоксидония приживаемость трихинелл была
116 наиболее низкой ($1,8 \pm 0,25$), ронколейкина несколько ниже ($3,5 \pm 1,8$), в то
117 время как при использовании нуклеината натрия и тиролона была близка к
118 положительному контролю ($7,5 \pm 3,4$ и $6,5 \pm 5,8$ к $10,8 \pm 1,6$, соответственно)

119 В результате проведенных исследований установлено, лимфоидная
120 ткань, ассоциированная с кишечником, в частности ее сгруппированные
Russian Journal of Immunology (Russia)

121 образования - лимфоидные бляшки реагируют на инвазию и введение
122 иммуностропного препарата (у экспериментально зараженных трихинеллезом
123 мышей их площадь 1,1 раза превышала площадь этих образований у мышей
124 контрольной группы, еще большее увеличение лимфоидных бляшек отмечали
125 у инвазированных *Trichinella spiralis* мышей, получавших полиоксидоний в
126 1,2 раза). Во всех полях зрения при исследовании подслизистой основы
127 кишечника инвазированных животных, получавших полиоксидоний,
128 увеличено количество лимфоцитов, плазмобластов и плазмочитов, по
129 сравнению с неинвазированными животными, что характерно для антигенной
130 стимуляции и согласуется с данными ряда авторов (Owen R.L., Piazza A.J.,
131 Ermak T.H., 1991; Terahara K., Yoshida M., Igarashi O., 2008) и наших
132 предыдущих исследований. [6, 7, 9, 10, 11, 12].

133 Также было изучено влияния иммуностимуляции на морфологию
134 селезенки у всех животных, инвазированных *Trichinella spiralis* выявлены
135 количественные (в виде соотношения площади красной и белой пульпы) и
136 качественные (клеточный состав) изменения паренхимы. Фолликулы белой
137 пульпы были увеличены в размере у всех инвазированных животных и
138 получавших иммуностропные препараты, часто лимфоидные узелки сливались,
139 образуя тяжи. У здоровых животных площадь красной пульпы превышала
140 площадь остальных структур (составила $70 \pm 5\%$ от площади органа), в то время
141 как белая пульпа составила $26,5 \pm 5\%$, клеточный состав селезенки
142 контрольных мышей имела типичное строение У мышей с трихинеллезной
143 инвазией площадь белой пульпы достигала 50% и более, также как и на фоне
144 введения препаратов. Однако имеются качественные отличия в состоянии
145 паренхимы органа. При исследовании клеточного состава селезенки у
146 инвазированных животных, не получавших иммуностимуляторы, в некоторых
147 полях зрения наблюдали пустоты. Известно, многие хронические
148 инфекционные и инвазионные заболевания (в т.ч. трихинеллез),
149 сопровождающиеся гиперфункцией селезенки, приводят к спленомегалии.
150 При трихинеллезе основная провоцирующая причина (антигенное
Russian Journal of Immunology (Russia)

151 воздействие личинок) приводит к весьма длительному и интенсивному
152 процессу избыточной активации лимфоцитов, при котором наступает
153 гиперспленизм, характеризующийся уменьшением количества клеток в поле
154 зрения, появлением пустот (особенно, при инвазии *Trichinella nativa*).
155 Причиной возникновения гиперспленизма является длительное состояние
156 гиперактивности органа, возникающее при постоянной стимуляции
157 антигенами трихинелл, в результате, общее состояние животного ухудшается
158 из-за разрушения селезенкой форменных элементов крови (лейкоцитов,
159 тромбоцитов и эритроцитов), и снижения их уровня в плазме [9,10,12,13]

160 Выводы

161 Учитывая, что лекарственная устойчивость гельминтов является
162 наследственной преадаптацией, постепенно растет количество
163 паразитических организмов, устойчивых к антигельминтикам, этому
164 способствует применение субтерапевтических доз препаратов особенно без их
165 смены. В настоящее время эта проблема решается, главным образом, за счет
166 ограничения длительности применения препаратов с одинаковым
167 механизмом действия и комбинированием антигельминтиков, с дозой не ниже
168 терапевтической. Проведенные исследования также показали что, кроме
169 применения комбинированных антигельминтиков, весьма перспективно
170 применение иммуностропных препаратов. Вышесказанное подтверждается
171 тем, что в паразитологических исследованиях установлена высокая
172 эффективность полиоксидония в отношении приживаемости личинок
173 трихинелл, которая сопровождалась увеличением площади лимфоидной ткани
174 ассоциированной с кишечником и белой пульпы селезенки, в которой
175 разрастались лимфоидные фолликулы. Таким образом, полиоксидоний
176 является эффективным препаратом, который можно использовать при
177 комплексном лечении нематодозов, как иммуностропное средство. [10, 11, 12,
178 14]

- 179 Благодарности. Исследования поддержаны грантом РФФ 24-26-00043
- 180 «Изучение иммунного ответа при нематодозах и перспективы применения
- 181 иммуностимуляторов при дегельминтизации».

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Жданова Ольга Борисовна - Доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории паразитарных зоонозов, профессор кафедры физиологии Вятского ГАТУ

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скребина (Б. Черемушкинская 28, Москва); ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ(Киров, Октябрьский проспект 133)

E-mail: Oliabio@yandex.ru

Olga Borisovna Zhdanova - Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Parasitic Zoonoses, Professor of the Department of Physiology of Vyatka Agrotechnological University

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Scriabin (B. Cheremushkinskaya 28, Moscow); Vyatka GATU Federal State Budgetary University (Kirov, Oktyabrsky Prospekt 133)

E-mail: Oliabio@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Андреянов Олег Николаевич - Доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории паразитарных зоонозов,

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скребина (Б. Черемушкинская 28, Москва)

Andreyanov Oleg Nikolaevich - Doctor of Veterinary Sciences, Leading Researcher
at the Laboratory of Parasitic Zoonoses

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology
of Animals and Plants named after K.I. Scriabin (B. Cheremushkinskaya 28,
Moscow)

Мартусевич Андрей Кимович - д.б.н., в.н.с., лаборатории инновационных
технологий пищевых производств ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ(Киров,
Октябрьский проспект 133)

Andrey Kimovich Martusevich D.B.N., V.N.S., laboratories of innovative
technologies of food production Vyatka Vyatka Agrotechnological University
(Kirov, Oktyabrsky Prospekt 133)

Часовских Ольга Владимировна к.в.н., зав кафедрой физиологии Вятского
ГАТУ

Chasskikh Olga Vladimirovna cfn., Head of the Department of Physiology of
Vyatka Agrotechnological University

Блок 3. Метаданные статьи

**К ВОПРОСУ О ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ
ИНВАЗИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ НЕМАТОДОЗАХ**

**ON THE ISSUE OF EXPERIMENTAL MODELING OF INVASIONS
AND PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNOSTIMULANTS IN
NEMATODES**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНВАЗИЙ
MODELING OF INVASIONS

Ключевые слова: нематодозы; иммуотропная терапия; устойчивость;
азоксимера бромид, лабораторные животные, эксперимент

Keywords: nematodes; immunotropic therapy; resistance; azoximer bromide, laboratory animals, experiment

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 6

Количество таблиц – 0

Количество рисунков – 0

Дата поступления: 31.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Изд. «Медицина». – 1990. – 384 с.	Avtandilov, G.G. Medical morphometry: a guide. Medicine. 1990. 384 p.	
2	Жданова О.Б., Руднева О.В., Написанова Л.А., Мутушвили Л.Р., Часовских О.В., Ключкина Е.С. Морфологические изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником у крыс при нематодозах // Морфология/ 2020. Т. 157. № 2-3. С. 75-76.	Zhdanova O.B., Rudneva O.V., Napisanova L.A., Mutoshvili L.R., Chasovskikh O.V., Klyukina E.S. Morphological changes in lymphoid tissue associated with the intestine in rats with nematodes Morphology. 2020. Vol. 157. pp. 75-76.	eLIBRARY ID: 43133872
3.	Калинникова Т.Б., Гайнутдинов М.Х., Шагидуллин Р.Р. Устойчивость к антигельминтным препаратам: проблема и пути ее	Kalinnikova T.B., Gainutdinov M.H., Shagidullin R.R. Resistance to anthelmintic drugs: a problem and ways to solve it	eLIBRARY ID: 36282875

	решения//Ветеринарный врач. 2018. №5 С. 36-41	Veterinaria 2018. No.5, pp. 36-41	
4	Мартусевич А.К., Жданова О.Б. Информативность исследования свободного кристаллообразования при зоонозах на модели лабораторных животных //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2006. № 1 (22). С. 30-39.	Martusevich A.K., Zhdanova O.B. Informativeness of the study of free crystal formation in zoonoses on the model of laboratory animals. Izvestia of higher educational institutions. The Volga region. 2006. No. 1 pp. 30-39.	eLIBRARY ID: 9282751
5	Руднева О.В., Жданова О.Б., Клюкина Е.С., Написанова Л.А., Мутошвили Л.Р. Влияние комплексного иммунопрепарата на лимфоидную ткань ассоциированную со слизистой оболочкой кишечника//Морфологи	Rudneva O.V., Zhdanova O.B., Klyukina E.S., Pisanova L.A., Mutoshvili L.R. The effect of a complex immunopreparation on lymphoid tissue associated with the intestinal mucosa	

	я. 2019. Т. 155. № 2. С. 243-244.	<i>Morphology</i> . 2019. No. 2. pp. 243-244	
6	Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джангар», 2000. - 184 с.	Sapin M.R., Nikityuk D.B. Immune system, stress and immunodeficiency. M.: APP "Dzhangar", 2000. - 184 p.	
7	Сапроненков П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л., 1987. 159 с.	Sapronenkov P.M. Immunology of the gastrointestinal tract. L., 1987. 159 p	
8	Успенский А.В., Жданова О.Б., Андреянов О.Н., Написанова Л.А., Мальшева Н.С. Трихинеллоскопия туш домашних и диких животных// Российский паразитологический	Uspensky A.V., Zhdanova O.B., Andreyanov O.N., Pisanova L.A., Malysheva N.S. Trichinelloscopy of carcasses of domestic and wild animals	DOI: 10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.471-477

	журнал. 2021. Т. 15. № 3. С. 71-75	<i>Parasitological Journal</i> . 2021. No. 3. pp. 71-75.	
9	Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. <i>Clin. Immunol.</i> -1987, 7, 265–276.	-	
10	Owen R.L., Piazza A.J., Ermak T.H. Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. <i>Am. J. Anat.</i> 1991, 190, 10–18.	-	
11	Tahoun A., Mahajan S., Paxton E., Malterer G., Donaldson D.S., Wang D., Tan A, Gillespie T.L., O’Shea M., Roe A.J.,	-	. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.009 60

	Shaw D.J., Gally D.L., Lengeling A., Mabbott N.A., Haas J., Mahajan A. Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. <i>Cell Host Microbe</i> 2012, vol. 12, no. 5, pp. 645–656		
12	Terahara K., Yoshida M., Igarashi O., Nochi T., Pontes G.S., Hase K., Ohno H., Kurokawa S., Mejima M., Takayama N., Yuki Y., Lowe A.W., Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. <i>J. Immunol.</i> , 2008, vol. 180, no. 12, pp. 7840–7846.		doi: 10.4049/jimmunol.180.12.7840 61.

13	Rudneva O.V., Napisanova L.A., Zhdanova O.B., Berezhko V.K. Evaluation of the protective activity of different immunostimulatory drugs at the experimental trichinosis on white mice <i>International Journal of High Dilution Research</i> . 2018. T. 17. № 2. С. 17-18.	eLIBRARY ID: 37532255
14	Zhdanova O.B., Rudneva O.V., Akulinina Yu.K., Napisanova L.A. Evaluation of the effectiveness of different immunostimulatory medicine at the experimental trichinosis and leishmaniosis on white mice <i>International Journal of High Dilution</i>	DOI: 10.51910/ijhdr.v18i02.998

	<i>Research</i> . 2019. Т. 18. № 2. С. 12.		
15	World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. General Assembly of the World Medical Association-2014 Summer;81(3):14-8.PMID: 25951678		