

STRUČNI RAD – PROFESSIONAL PAPER

UDK 619:615.283/.284:001.893

**SAVREMENI MODELI I PERSPEKTIVA KONTROLE
PARAZITSKIH BOLESTI***
*CONTEMPORARY MODELS AND PROSPECTS OF CONTROL OF
PARASITIC DISEASES*

S. M. Petričević, Tamara Ilić, Sanda Dimitrijević**

Ekonomski, socijalni i stručno-naučni faktori uslovljavaju aktivnosti vezane za razvoj kontrole parazitskih infekcija, u predstojećem periodu 21.veka. Primarne istraživačke aktivnosti usmerene su ka izučavanju fizioloških funkcija parazita i ekološkog odnosa parazit-domaćin, a sve u cilju obezbeđenja adekvatne farmakoterapije/farmakoprofilakse i imunoprofilakse. Kako je sinteza hemijskih jedinjenja u ogromnoj ekspanziji, postoji veliki broj potencijalnih supstanci za primenu u vidu leka. U skladu sa time, i aktivnosti razvoja novih antiparazitika i/ili modifikacije postojećih se zasnivaju prvenstveno na "obezbeđivanju" kvalitetnog ciljnog mesta delovanja.

Druga mogućnost na istraživačkom planu je vezana za problem rezistencije parazita i intenzivno izučavanje biohemijsko-fizioloških karakteristika parazita, kao i razvijanje aktivne epidemiološko-epizootiološke mreže za praćenje rezistencije. Paralelno sa razvojem lekova, rezultati ispitivanja fizioloških funkcija parazita i njihovog međusobnog odnosa sa domaćinom, intenzivno se koriste za razvoj imunološke kontrole, odnosno razvoj vakcina (na primer, razvoj vakcina za kontrolu kokcidioze, babezioze, ehinokokoze i sl.).

Drugi važan pristup je proučavanje parazitskih zoonoza, uticaja globalnog zagrevanja na epidemiološko-epizootiološke karakteristike parazitskih bolesti i selekcije otpornijih rasa/hibrida životinja. Od značaja je i dobrobit životinja, usavršavanje pouzdanih, brzih i jeftinih metoda za dijagnostikovanje parazitskih bolesti i razvoj in vitro metoda za ispitivanje rezistencije na antiparazitike.

Ključne reči: paraziti, farmakoterapija, imunoprofilaksa, rezistencija, ciljna mesta

* Rad primljen za štampu 07. 05. 2008. godine

** Mr. sci. med. vet. Saša M. Petričević, Galenika a.d., Institut za istraživanje i razvoj, Beograd; dr. sci. med. vet. Tamara Ilić, asistent, dr. sci. med. vet. Sanda Dimitrijević, profesor, Katedra za parazitske bolesti, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Uvod / Introduction

Primena zootehničkih i zoohigijenskih mera (koncept biološke sigurnosti – Biosecurity) ne gubi značaj ni u 21. veku. Savremene tehnologije podrazumevaju uvođenje i primenu novih metoda gajenja životinja (koje uključuju zaštitu dobrobiti), pravilne ishrane, primene veterinarsko-medicinskih mera (planska primena preventivnih mera), izgradnje objekata (adekvatni materijali, termoregulacija, ventilacija, fizičke mere zaštite objekata od štetočina), pripreme i obrade ispušta i pašnjaka (melioracija), primene hemijskih sredstava (dezinficijensi, insekticidi)...

Zoohigijenske mere predstavljaju osnov proizvodnje, odnosno gajenja, bilo koje vrste životinja. U praktičnim uslovima, primenom ovih mera ne može se izbeći infekcija životinja, ali se može značajno smanjiti mogućnosti infekcije, što je od velikog značaja. Zato je primena ovih mera obavezna i neophodna u kombinaciji sa drugim načinima preventive.

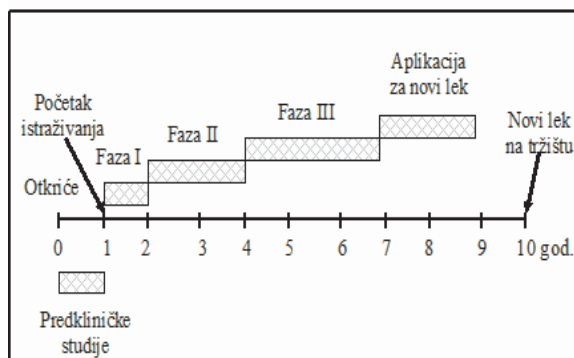
Treba napomenuti da koncept biološke sigurnosti nije ni opšti ni jedinstven, on je, naprotiv, specifičan za pojedine parazitoze. Naime, priprema i sprovođenje određenog modela, zavisice od sagledavanja i identifikacije tačaka rizika u konkretnom proizvodnom/odgajivačkom ciklusu. Zbog toga se ne može ni preporučiti „opšti recept biološke sigurnosti“.

Lekovi, razvoj rezistencije i vakcine / Medicines, development of resistance and vaccines

Sinteza hemijskih jedinjenja je u ogromnoj ekspanziji, tako da postoji veliki broj potencijalnih supstanci za primenu u vidu leka („kandidati za lek“). Međutim, razvoj novih lekova predstavlja dugotrajan, mukotrpan i skup proces. Iza otkrića novog hemijskog jedinjenja, sa antiparazitskim dejstvom, specifičnog mehanizma delovanja, bezbednog i visokopouzdanog za primenu, nalazi se proces koji može da traje čitav radni vek jednog istraživača.

Osim toga, značajan je i ekonomski aspekt – pretpostavlja se da cena otkrića jednog antikokcidijalnog leka iznosi od 50 do 100 miliona US\$. Otkriću novog hemijskog jedinjenja sa antiparazitskim dejstvom suprotstavlja se druga mogućnost: modifikacija postojećih lekova u cilju povećanja njihove efikasnosti i bezbednosti.

Zato se aktivnosti vezane za razvoj novih antiparazitika i/ili modifikaciju postojećih, zasnivaju prvenstveno na pronalaženju kvalitetnog ciljnog mesta delovanja (na primer, inhibicija enzima farnesiltransferaze kod lajšmanija ili farnesildifosfonat/geranildifosfat sintetaze kod toksoplazme). Cilj je poboljšanje aktivnosti i/ili širenja spektra delovanja antiparazitika. Najveći doprinos daju ispitivanja fiziologije parazita i ekološkog odnosa parazit-domaćin.



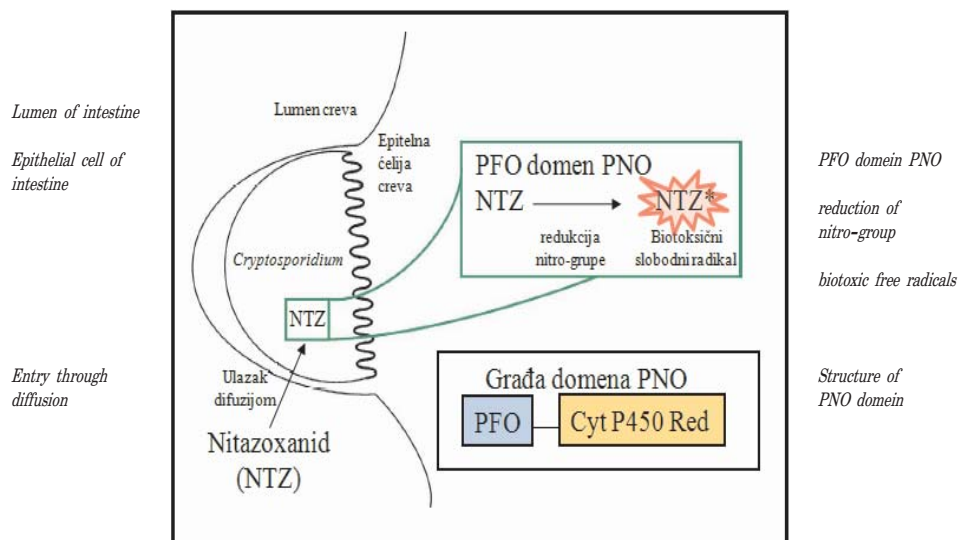
Shema 1. Razvojni put otkrivanja leka od sinteze do pojave na tržištu (u idealnim uslovima)
Schematic presentation 1. Development pathway of medicine discovery from synthesis to appearance on market (in ideal conditions)
(in ideal conditions)
Preclinical studies
0 - Discovery, 1 - Beginning of research, 2 - Phase I, 3-4 -Phase II, 4-7 - Phase III, 7-9 - Application for new medicine, 10 - New medicine on market (10 years)

Moguće novo napadno mesto za delovanje leka / Possible new target spot for medicine action

Korak napred u istraživanjima antiparazitika predstavlja otkriće enzima koji učestvuju u šikimate ciklusu, kao i gena koji ih kodiraju, kod *Toxoplasma* i *Plasmodium* vrsta. Šikimate ciklus predstavlja centralni put sinteze aromatičnih jedinjenja, uključujući neke amino kiseline, ubihinone i folate, kod biljaka i mnogih mikroorganizama. Sisari ne poseduju ovaj ciklus, što predstavlja značajnu karakteristiku u interventnoj strategiji za selektivnu inhibiciju enzima šikimate ciklusa. Jedan od enzima ovog ciklusa – 5-enolpiruvil šikimate 3-fosfat sintetaza, je ciljno mesto delovanja herbicida glifosfata, za koji se zna da ispoljava i slabo antiparazitsko delovanje na *P. falciparum*, *T. gondii* i *C. parvum*. Osim toga, analozi fluorošikimata ispoljavaju efikasnost protiv *Plasmodium*-a. Ovi nalazi daju podršku ideji da se šikimate ciklus kod kokcidija može iskoristiti kao napadno mesto za nove antikokcidijalne lekove. Prepreku predstavlja lokalizacija ciklusa na ćeljskom nivou apikompleksa, međutim, novija istraživanja ukazuju na to da je šikimate ciklus kod *Plasmodium*-a lokalizovan u citosolu, što je povoljno sa aspekta hemioterapije (Coombs i sar., 2002; Ridley, 1998).

Kao posebno interesantan primer izdvajaju se kriptosporidije, koje se fiziološki donekle razlikuju od drugih kokcidija. One poseduju jednu kiseonik-osetljivu piruvat-NADP oksidoreduktazu, koja uključuje dva fuzionisana domena – jedan na N kraju, koji je homolog kiseonik-osetljivoj piruvat-feredoksin oksidoreduktazi, i drugi na C kraju, sličan NADPH citohrom P450 reduktazi. Ovaj enzim je

uočen i kod *Euglena gracilis*, ali za razliku od nje, kod kriptosporidija nema vidljivu ciljnu mitohondrijalnu sekvencu. Ovo se može dovesti u vezu sa odsustvom mitohondriona, ali se o mogućim ciljnim mitohondrijalnim sekvencama može još uvek samo nagađati. Ovaj enzim se javlja i kod intracelularnih oblika i kod sporozoita kriptosporidija, a njegov značaj u energetske metabolizmu parazita još uvek nije jasan. Piruvat-NADP oksidoreduktaza je interesantan novi cilj za antikokcidijnu hemioterapiju. Naime smatra se da je upravo prisustvo ovog enzima ključno za osetljivost kriptosporidija na nitazoksanid (Coombs i sar., 2002).



Slika 1. Hipotetički model delovanja nitazoksanida; PNO = piruvat-NADP oksidoreduktaza; PFO = piruvat-feredoksin oksidoreduktaza; Cyt P450 Red = citohrom P450 reduktaza (prilagođeno iz Coombs i Müller, 2002).

Figure 1. Hypothetical model of nitazoxanid action; PNO = pyruvate-NADP oxidoreductase; PFO = pyruvate-ferredoxin oxidoreductase; Cyt P450 Red = cytochrome P450 reductase (adapted from Coombs and Muller, 2002)

Rezistencija / Resistance

Problematika rezistencije parazita usko je vezana za problematiku intenzivnog izučavanja biohemijsko-fizioloških karakteristika parazita, kao i razvijanje aktivne epidemiološko-epizootiološke mreže za praćenje rezistencije. Paralelno sa razvojem lekova, rezultati ispitivanja fizioloških funkcija parazita i njihovog međusobnog odnosa sa domaćinom, intenzivno se koriste za razvoj imunološke kontrole, odnosno razvoj vakcina (na primer, razvoj vakcina za kontrolu kokcidioze, babezioze, ehinokokoze i sl.).

Postojanje rezistencije je nasledna, fiziološka osobina u jednoj populaciji parazita. Razvoj rezistentnih linija helminata je evolucijska karakteristika i bazira se na unutarpopulacijskoj selekciji parazita koji nose alele odgovorne za rezistenciju na hemijske komponente iz leka. Ova osobina poznata je pod nazivom genetska varijabilnost. Duža upotreba istog antiparazitika ili sredstava koja imaju sličan mehanizam delovanja ima za posledicu stvaranje otpornosti na lek kod parazita. Jednom uspostavljena rezistencija može da potraje više godina ili nestaje pod uticajem selekcije i genetičkog drifta, koji deluju tako što vraćaju osetljivost u populaciju. Stvaranje rezistencije prema lekovima nastaje na više nivoa molekularne i ćelijske organizacije, a prema Gutteridge-u (1993) postoji 5 osnovnih biohemijskih mehanizama kojima mikroorganizmi stvaraju rezistenciju na lekove: 1 – metabolisanje lekova u neaktivne forme; 2 – promena permeabilneta membrane, čime je ulazak leka u ćeliju jako usporen, odnosno njegovo izlučivanje iz ćelije izuzetno ubrzano; 3 – razvijanje alternativnih metaboličkih puteva kojima se prevazilazi nastali, lekom indukovani metabolički defekt; 4 – oštećenja na receptorima (na biohemijskom nivou), usled čega lek ne može da se veže za receptor i ispolji dejstvo i 5 – sinteza određenog enzima (na čiju funkciju određeni lek deluje) u velikim količinama koje ni primena visokih doza leka ne može da suprimira.

Analizirajući pojedine grupe parazita, ustanovljeno je da se rezistencija na antiparazitike razvija različitom brzinom. Kokcidije i ektoparaziti izuzetno brzo postaju rezistentni, što je posledica preživljavanja i favorizovanja otpornih sojeva u populaciji. Pojava stvaranja rezistencije kokcidija na antikokcidijalne lekove, zapažena je neposredno nakon početka primene sulfonamida u cilju kontrole kokcidioze (Dimitrijević i sar., 2004). Rezistencija se kod kokcidija javlja kao posledica neracionalne primene antikokcidijala u profilaktičke svrhe (na prvom mestu suboptimalnih doza) i nepoštovanja „shuttle“ ili „switching“ programa. Za razvijanje rezistencije neophodno je da nekoliko uzastopnih generacija kokcidija bude izloženo delovanju faktora koji uslovljavaju nastanak rezistencije (neefikasna doza, loš program ili nepostojanje programa). Obično je potrebno 7–15 generacija, a nekada čak i 23–24, što zavisi od korišćenog leka. Lekovi koji se smenjuju, bilo u „shuttle“ ili „switching“ programu treba da imaju različite mehanizme delovanja, odnosno da pripadaju različitim farmakološkim grupama. Mogućnosti kombinacija su veoma velike i praktično su ograničene izborom antikokcidijala na tržištu i rezistencijom prisutnih sojeva kokcidija (Petričević i sar., 2006).

Kod helminata, rezistencija se sporije razvija, a ustanovljena je najčešće kod konja (fam. *Strongylidae*) i ovaca (*Haemonchus* i *Ostertagia spp.*), uglavnom na lekove iz grupe benzimidazola. Upravo zbog toga, u programima kontrole parazitskih bolesti neophodno je da se naizmenično primenjuju sredstva iz različitih hemijskih grupa, najčešće u vidu rotacije tokom godine, odnosno jednog generacijskog ciklusa parazita. Upotreba kombinacija aktivnih supstancija (na primer, benzimidazola i levamizola) pokazala se kao veoma uspešna u smanji-

vanju razvoja rezistencije i unapređenju efikasnosti samog tretmana. Ovo se naročito odnosi na slučajeve kada se na jednu komponentu, unutar kombinacije, već razvila rezistencija (Silvestre i sar., 2004).

Razvoj vrsta/sojeva i populacija parazita rezistentnih na jedan ili više korišćenih antiparazitika predstavlja svakodnevni rastući problem za parazitologe širom sveta. Ovaj problem je i najveći pokretač istraživanja na polju parazitologije. Osnovni uzrok za stvaranje rezistencije je nepravilna primena leka (subdoziranje, kratkotrajan tretman, neplanski tretmani...).

Uspešna implementacija programa kontrole parazita, dizajniranog da ograniči razvoj rezistencije u populaciji parazita, zavisi od primenljivosti efikasne i osetljive metode za detekciju i kontrolu rezistencije. Od velikog je značaja postojanje rutinskih, jeftinih i brzih, a uz to relativno pouzdanih metoda i upravo njihova primena predstavlja imperativ za parazitologe u 21. veku.

Vakcine / Vaccines

Primena vakcina u cilju kontrole parazitskih bolesti do skoro je predstavljala samo viziju istraživača za daleku budućnost. Razvoj na polju genetskih/molekularnih/imunoloških istraživanja doveo je do toga da su danas one realnost i svakodnevnica, tako da se razvoj novih vakcina kreće sve brže od razvoja novih lekova. Primena vakcina (osim u slučaju kontrole kokcidioze pilića) nije zauzela značajnije mesto, niti ugrozila značaj primene lekova.

Izveštaji o pojavi genetski modifikovane hrane, ekspanziji zaraznih bolesti (na primer, *E. coli*, BSE) i pojavi rezidua lekova u hrani, povećali su zabrinutost konzumenata u vezi sa hranom koju unose. Takođe, postoji i zabrinutost u pogledu neželjenih uticaja hemikalija na životnu sredinu i dobrobit životinja, zbog čega raste interesovanje za razvojem bezbednih i efikasnih vakcina. Tokom poslednjih 15 godina zabeležen je ogroman progres u razvoju veterinarskih vakcina ostvaren zahvaljujući naučnim dostignućima iz oblasti izolacije i karakterizacije proteina, imunoloških tehnika i metoda genskog kloniranja (Augustine, 2001; Fricsh, 1999; Lightowlers i sar., 2000; Pruet, 1999).

U odnosu na lekove, vakcine imaju prednost, jer ne dovode do razvoja rezistencije parazita, ne ostavljaju hemijske rezidue, povoljne su za okolinu i prihvatljive za konzumente, a njihova primena veoma je slična konceptu vakcinacije u humanoj medicini. Ova prednost vakcina je osnovna pokretačka snaga, koja će razvoj novih vakcina učiniti realnim.

Zahtev za vakcinama je visok zbog velikog profita koji su neke farmaceutske kompanije (Novartis i Bayer) uložile u vakcine protiv buva, krpelja i dirofilarija. Trenutno je na tržištu prisutan veoma mali broj antiparazitskih vakcina (tabela 1). Sa izuzetkom TickGarda, sve komercijalno dostupne vakcine predstavljene u tabeli 1 sastoje se od živih ili atenuiranih parazita. Proizvodnja ovih vakcina je mukotrpa i skupa, zbog čega su one dostupne samo za velika tržišta. Procedura za proizvodnju zračenjem atenuiranih helmintskih vakcina može se

savladati, ali je malo optimizma u pogledu njihovog komercijalnog uspeha. Ozračena vakcina protiv *Dictyocaulus viviparus* goveda, imala je višegodišnji komercijalni uspeh, nakon čega je njena upotreba opala i farmeri su se vratili anti-helminthicima (Bain, 1999). Komercijalna realnost je takva da vakcine moraju pokazati opravdanu i vidljivu dobrobit za farmere i vlasnike kućnih ljubimaca, da bi se oni ohrabрили da lekove zamene vakcinama.

Tabela 1. Komercijalne antiparazitske vakcine kod nas i u svetu /
Table 1. Commercial antiparasitic vaccines in Serbia and in the world

Oboljenja parazitske etiologije / <i>Diseases of parasitic etiology</i>	Naziv vakcine / <i>Name of vaccine</i>
Kokcidioza ivine / <i>Poultry coccidiosis</i>	Paracox (Schering Plough)
Kokcidioza ivine / <i>Poultry coccidiosis</i>	Coccivax (Schering Plough)
Kokcidioza ivine / <i>Poultry coccidiosis</i>	Livacox (Biopharm)
Kokcidioza ivine / <i>Poultry coccidiosis</i>	Immucox (Vetex Lab. Inc.)
Toksoplazmoza ovaca / <i>Ovine toxoplasmosis</i>	Toxovac (Intervet)
Đardioza pasa / <i>Canine giardiasis</i>	GiardiaVax (Wyeth Co.)
Anaplazmoza goveda / <i>Bovine anaplasmosis</i>	Anaplaz (Wyet Co.)
Plućni vlašci / <i>Lungworm</i>	Huskvac (Intervet)
Plućni vlašci / <i>Lungworm</i>	Dictol (MSD Agvet)
<i>B. microplus</i>	TickGard (Biotech)
<i>B. microplus</i>	Gavac (Heber Biotech S.A.)

Proizvodnja vakcina upotrebom tehnologije rekombinantne DNK, čini proizvodnju i komercijalizaciju vakcina realnim, i većina naučnika pretpostavlja da će sledeća generacija vakcina biti proizvedena na ovaj način (Alcron i sar., 1999; Meensen i sar., 2007). Rekombinantne vakcine protiv cestoda iz rodova *Echinococcus* (EG95) i *Taenia* (45W), pokazale su se izuzetno uspešnim. Vakcina EG95, može da indukuje 96–100% zaštite kod goveda protiv ove infekcije, a njena efikasnost je dokazana u nekoliko nezavisnih ispitivanja sprovedenih u Novom Zelandu, Australiji, Argentini i Kini. Vakcina protiv *Taenia ovis*, 45W, indukuje preko 92% zaštite kod ovaca, a njen homolog iz *T. saginata* pokazao je istu efikasnost u zaštiti goveda od ovog parazita (Lightowlers i sar., 2000). Obe vakcine, imaju potencijala za upotrebu u prevenciji humanih infekcija, ali je njihova budućnost na tržištu neizvesna zbog niskog komercijalnog interesa.

Proteaze, katepsin L1 i katepsin L2, su glavni molekuli koje sekretuje veliki metilj – *Fasciola hepatica*. Vakcinacija preživara ovim molekulima indukuje 73% zaštite protiv ove trematode i za 60% redukuje vijabilnost jaja, oslobođenih iz preživelih parazita. Pored toga, skoro sva jaja parazita (98%) revitalizovana iz žučnih kanala vakcinisanih životinja, nisu uspela da embrioniraju. Ukoliko bi se

ovaj anti-embrionalni efekat vakcine mogao ponoviti na paši, imao bi značajan uticaj na širenje fascioloze (Mulcahy i sar., 1999).

Gastrointestinalne nematode iz rodova *Haemonchus*, *Ostertagia* i *Trichostrongylus* su najrasprostranjeniji i najvažniji paraziti goveda i ovaca. Trenutna kontrola helmintoza uzrokovanih ovim parazitima obuhvata primenu širokog spektra antihelmintika, kao što su benzimidazoli, koji danas predstavljaju najveći deo tržišta svih antiparazitika. Shodno tome, uložen je veliki trud u otkrivanje vakcine protiv ovih parazita, a postignut je i značajan uspeh.

Identifikacija velikog broja molekula sa protektivnim karakteristikama protiv *H. contortus*, stvara dobre preduslove za budući razvoj molekularne vakcine protiv ovog parazita (Murray i sar., 2007). Postavlja se, međutim, pitanje da li relativno nizak marketinški prostor u pogledu ovog uzročnika može da podrži proizvodnju i komercijalizaciju ove vakcine. Postoje istraživanja na gastrointestinalnim nematodama koja se bave razvojem molekularne vakcine širokog spektra delovanja, koja bi bila sposobna da zaštiti ovce i goveda od *Haemonchus*, *Ostertagia* i *Trichostrongylus spp.* i da se takmiči sa antihelminticima širokog spektra delovanja (Dalton i sar., 2001; Smith i sar., 2000).

Glavna prekretnica u razvoju vakcina protiv komercijalno značajnih ektoparazita goveda i ovaca, bilo je lansiranje genetski rekombinovane Bm86 vakcine, TickGard™, od strane Biotech Australia, zajedno sa Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), koja je usmerena protiv krpelja *Boophilus microplus* (Willadsen, 1995). Slična rekombinantna vakcina, koja je razvijena u kvascu *Pichia pastoralis*, proizvedena je na Kubi, a komercijalizovana je od strane Heber Biotec S.A, Havana (Garcia-Garcia i sar., 2000).

Postoje i brojni ektoparaziti protiv kojih su vakcine u razvoju, uključujući one protiv *Hematobia irritans exigua*, *Chrysomya bezziana*, *Pediculus humanus* i *Lucilia cuprina* (Meija i sar., 2006). Rekombinantna vakcina usmerena protiv proteaze (hipodermin A) iz larve *Hypoderma lineatum*, pokazala se obećavajućom u toku ispitivanja i odobrena je za komercijalizaciju - Alberta/Canada Livestock Trust (Pruett, 1999).

Do sada je uložen veliki napor u razvoj rekombinantnih vakcina protiv nekoliko značajnih protozoa domaćih životinja, uključujući toksoplazmozu kod ovaca, kriptosporidiozu kod novorođene teladi, kokcidiozu jagnjadi, teladi i živine, babeziozu i tajleriozu goveda, neosporozu goveda i pasa i đardiozu pasa. Vakcina za kontrolu toksoplazmoze kod ovaca (Toxovax) zasnovana je na živom, atenuiranom *T. gondii* soju S48, dobijenom iz miševa. Postoje i ohrabrujući rezultati eksperimentalnih studija, u kojima se nazalna DNK primenjuje u cilju zaštite od toksoplazmoze i kriptosporidioze (Dalton i sar., 2001). Iako naučnici raspolažu velikim brojem podataka iz oblasti imunologije, genetike i vakcinologije, koja su bazirana na istraživanjima medicinski značajnih protozoa kao što su *Plasmodium*, *Leishmania* i *Trypanosoma spp.* (Mendez i sar., 2007), još uvek nije postignut uspeh kao u slučaju vakcina protiv helminta (Morrison i sar., 2006).

U poslednjih nekoliko godina na tržište je lansirano nekoliko vakcina protiv kokcidioze živine. Vakcine protiv *Eimeria* vrsta živine sastoje se ili od živih, virulentnih organizama (Coccivac i Immucox) ili od nekoliko vrsta živih atenuiranih parazita (Paracox i Livacox). Zbog jednostavnosti i bezbednosti primene, pogodne su za masovnu upotrebu, jer izazivaju kontinuirano stvaranje ujednačenog imuniteta prema kokcidiozi. Iako su se ove vakcine pokazale efikasnim, one imaju i neke nedostatke uključujući visoke troškove proizvodnje i varijacije u efikasnosti među grupama. Postoji, takođe, i opasnost od povratka virulencije, kada su u pitanju sve žive vakcine (Petričević i sar., 2006).

Parazitske zoonoze u odnosu na globalno zagrevanje i selekciju *Parasitic zoonoses with respect to global warming and selection*

U drugi plan, ali svakako ne manje bitan, svrstava se proučavanje parazitskih zoonoza, uticaja globalnog zagrevanja na epidemiološko-epizootiološke karakteristike parazitskih bolesti i selekcije otpornijih rasa/hibrida životinja. Od značaja je i dobiti životinja, usavršavanje pouzdanih, brzih i jeftinih metoda za dijagnostikovanje parazitskih bolesti i razvoj *in vitro* metoda za ispitivanje rezistencije na antiparazitike. Profesionalna aktivnost veterinarskih radnika je usmerena na proizvodnju zdravstveno ispravne hrane. Ova činjenica ukazuje na to da je pažnja najviše usmerena na kontrolu zaraznih bolesti, koje se sa životinja mogu preneti na ljude, a potom na bolesti koje ugrožavaju samo životinje.

Problem narušavanja ozonskog omotača Zemlje i globalnog zagrevanja još uvek predstavlja nepoznanicu za parazitologe. Međutim, postavlja se pitanje – kako ova pojava može da utiče na geografsku rasprostranjenost različitih vrsta i sojeva parazita, kao i promenu njihovih životnih navika? Geografska distribucija većine vrsta parazita ograničena je distribucijom potencijalnih domaćina ili uticajem životne sredine na stopu rasta parazita. Mnoge zarazne bolesti, koje prenose vektori, limitirane su u svojoj rasprostranjenosti zbog toga što trajanje razvojnog ciklusa parazita prevazilazi prosečni životni vek insekta-vektora (Kovats i sar., 2001; Strathdee i sar., 1998). Ali, izgleda da porast spoljašnje temperature povećava brzinu razvoja određenih razvojnih stadijuma u životnom ciklusu parazita, tako da će dugotrajan porast temperature verovatno dovesti do porasta rasprostranjenosti mnogih bolesti koje prenose insekti, kakve su malarija i filarioza. Ako dugotrajne klimatske promene dovedu do migracije parazita u nova geografska područja, u trenutku kada je naša mogućnost da ih kontrolišemo nedovoljna, mnoge vrste domaćih životinja suočiće se sa novim izazovima. U nekim slučajevima ovo će dovesti do napuštanja postojećih staništa, koja mogu postati rezervati prirode. U drugim regionima, gladna humana populacija vršiće pritisak u cilju iskorišćavanja postojećih rezervi. Izgleda neverovatno, da će konačan rezultat tih promena favorizovati život u divljini (Kutz i sar., 2005).

Postoje ugrožene vrste čija je gustina populacije svedena na tako nizak nivo da su prisutne samo u pojedinačnim prirodnim rezervatima. U ovakvim okolnostima, buduće smanjenje veličine populacije, usled globalnog zagrevanja, redukuvaće delovanje parazita koji su već prisutni u toj populaciji. Međutim, imigracija novih vrsta domaćina u definisanu oblast, kao odgovor na globalno zagrevanje, može da dovede do unošenja novih patogena. Ako ovi paraziti nisu imali prethodnih kontakata sa ugroženom vrstom - domaćinom, oni možda neće uspeti da se adaptiraju (jer je domaćin potpuno nov), a ukoliko se adaptiraju, prouzrokuje visok mortalitet (Parmesan i sar., 2003). Pod ovim uslovima, porast gustine populacije domaćina imigranata dovešće do porasta transmisije parazita i opasnost se može očekivati u interakciji između ugrožene vrste i vrste koja je upravo imigrirala. Tamo gde ugrožene vrste uspešno tolerišu porast temperature i vlažnosti, ipak postoji mogućnost da se suoče sa učestalim napadima parazita, čija se transmisija efikasno povećava sa porastom temperature i vlažnosti (na primer, tropske bolesti postaju značajnije u umerenoj zoni). Tačnije, one populacije čiji se broj povećava sa porastom temperature, pre će se suočiti sa problemima koji nastaju širenjem parazita. Ako se veličina populacije domaćina smanjuje usled klimatskih promena, njihove retke vrste parazita i mutualista mogu da nestanu. Odsustvo parazita može da bude značajno isto koliko i njihovo prisustvo, s obzirom da neke vrste domaćina mogu da prerastu u štetočine, u odsustvu patogena koji regulišu njihovu brojnost (Poulin, 2006).

Paraziti su, po definiciji organizmi koji kolonizuju i eksploatišu. One vrste parazita koje su već uobičajene biće u mogućnosti da se šire i kolonizuju nove, prijemčive domaćine, koji nisu genetski rezistentni na njih. Parazitske vrste koje su retke i specifične možda će biti dovedene do izumiranja. Generalno, efekti globalnog zagrevanja biće teži u umerenim zonama, gde paraziti iz tropskih zona mogu da kolonizuju nove domaćine, nego u tropskim zonama, gde će paraziti morati da se prilagode ili evoluiraju (Kutz i sar., 2005).

Selekcija životinja u smislu povećanja otpornosti prema parazitima je bitan segment unapređenja kontrole parazitskih bolesti. Suština se sastoji u tome da se iskoristi genetski potencijal otpornih varijeteta u stvaranju hibrida sa boljom opštom otpornošću. Proces je spor i pokazuje efekte na duge staze. Selekcija u smislu stvaranja hibrida otpornih samo na pojedine specifične bolesti je skuplji i manje uspešan posao. Interes za ovu strategiju u prevenciji kokcidioze raste, kako se razvija i moderna tehnologija genetske manipulacije (Petričević i sar., 1998).

Veći praktični značaj ima selekcija genetski otpornih linija živine, zasnovana na intraspecijskom ukrštanju različitih rasa i linija, odnosno unutar linija rasa. Na ovome se zasniva i rad Pinard-van der Laan i sar. (1998), koji su ispitivali otpornost pet neselekcionisanih linija kokošaka (po dve linije Leghorn-a i Fayoumi rase i jedna linija Rodajlend rase). Zapažena je velika genetska varijacija rezistencije prema *E. tenella*, pri čemu se kao najotpornija pokazala linija egipatske rase Fayoumi. Ona ima reputaciju veoma otporne rase, tako da pokazuje i veću otpor-

nost prema drugim bolestima (na primer, Marekovoju bolesti ili infekciji sa Rouse-Sarcoma virusom). Takođe, ona može biti interesantna za proizvodnju F2 meleza sa mnogo osetljivijom Leghorn rasom, zbog izučavanja genetskih markera za otpornost.

Iako se poslednjih godina selekcionisanje otpornijih linija živine na kokcidiozu značajno razvija, ono još duže vreme neće moći da pruži značajnije rezultate. Selekcionisana živina će biti samo otpornija od neselekcionisane, a to opet znači nedovoljnost samo jedne metode preventive. Međutim, troškovi preventive će kod otpornije živine biti verovatno manji.

Razlog što se ovaj način preventive do sada nije razvijao, delimično je i posledica efikasnosti i primenljivosti lekova, a delom i posledica drugih prioriteta u odgajivačkim programima. Međutim, razvoj citogenetike i molekularne genetike verovatno će omogućiti sigurnije rezultate nego dosadašnja fenotipska selekcija.

Literatura / References

1. Alarcon JB, Waine GB, McManus DP. DNA vaccines: technology and application as anti-parasite and anti-microbial agents. *Adv. Parasitol.* 1999; 42: 344-410.
2. Augustine P. Cell: sporozoite interactions and invasion by apicomplexan parasites of the genus *Eimeria*. *Int. J. Parasitol.* 2001; 31: 1-8.
3. Bain RK. Irradiated vaccines for helminth control in livestock. *Int. J. Parasitol.* 1999; 29: 185-91.
4. Coombs GH, Müller S. Recent advances in the search for new anti-coccidial drugs. *Int. J. Parasitol.* 2002; 32: 497-508.
5. Dalton JP, Mulcahy G. Parasite vaccines – a reality? *Vet. Parasitol.* 2001; 98: 149-67.
6. Dimitrijević Sanda, Ilić Tamara. Rezistencija na anthelmintike – rasprostranjenost, otkrivanje i mere za njeno preveniranje. *Veterinarski glasnik* 2004; 58(5-6): 685-92.
7. Fricsh JE. Towards a permanent solution for controlling cattle ticks. *Int. J. Parasitol.* 1999; 29: 57-71.
8. Garcia-Garcia JC, Montero C, Redondo *et al.* Control of ticks resistant to immunization with Bm86 in cattle vaccinated with the recombinant antigen Bm86 isolated from the cattle tick. *Boophilus microplus*. *Vaccine* 2000; 18: 2275-87.
9. Gutteridge WE. Chemotherapy. In: Cox, F.E.G. (Ed) *Modern Parasitology*, Blackwell science, Oxford, 137-56, 1993.
10. Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A, Cox J.S. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2001; 356: 1057-68.
11. Kutz SJ, Hoberg EP, Polley L, Jenkins EJ. Global warming is changing the dynamics of arctic host-parasite systems. *Proc. Biol. Sci.* 2005; 272: 2571-6.
12. Lightowlers MW, Fliser A, Gauci CG, Heath HD, Jensen O, Rolfe R. Vaccination against cysticercosis and hydatid disease. *Parasitol. Today* 2000; 16: 191-6.
13. Meeusen NT, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G. Current Status of Veterinary Vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20(3): 489-510.
14. Mejia JS, Bishop JV, Titus RG. Is it possible to develop pan-arthropod vaccines? *Trend in Parasitology* 2006; 22: 367-70.

15. Mendez F, Herrera S, Murrain B, Gutierrez A, Moreno LA, Manzano M, Munoz A, Plowe CV. Selection of antifolate resistant *Plasmodium falciparum* by sulfadoxine-pyrimethamine treatment and infectivity *Anopheles mosquitoes*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; 77(3): 438-43.
16. Morrison WI, Mc Keever DJ. Current status of vaccine development against *Theileria* parasites. Parasitol. 2006; 133: 169-87.
17. Mulcahy G, Joyce P, Dalton JP. Immunology of Fasciola hepatica infection. In: Dalton JP (Ed.). Fasciolosis. CAB International, Wallingford, Oxon, UK, 341-76, 1999.
18. Murray L, Geldhof P, Clark D, Knox DP, Britton C. Expression and purification of an active cysteine protease of *Haemonchus contortus* using *Caenorhabditis elegans*. Int. J. Parasitol. 2007; 21: 1745-8.
19. Parmesan C, Yohe G. A globally coherent fingerprint of climate change impacts across natural systems. Nature 2003; 421: 37-42.
20. Pinard-van der Laan MH. Comparison of outbred lines of chickens for resistance to experimental infection with coccidiosis (*Eimeria tenella*). Poultry science 1998; 62(2): 175-8.
21. Petričević MS, Rusov Č, Đukić B. Kritički osvrt na aktuelne preventivne mere protiv kokcidioze živine. Nauka o živinarstvu 1998; 3(3-4): 479-90.
22. Petričević MS, Ilić T, Dimitrijević S. Aktuelni koncept kontrole kokcidioze pilića. Veterinarski glasnik 2006; 60(5-6): 271-82.
23. Poulin R. Global warming and temperature mediated increases in cercarial emergence in trematode parasites. Parasitology 2006; 132: 143-51.
24. Pruetz JH. Immunological control of arthropod ectoparasites-a review. Int. J. Parasitol. 1999; 29: 25-32.
25. Ridley RG. Planting new targets for antiparasitic drugs. Nature 1998; 4(8): 894-5.
26. Silvestre A, Humbert JF. Diversity of benzimidazole – resistance alleles in populations of small ruminant parasites. Int. J. Parasitol. 2002; 32(7): 921-8.
27. Smith WD, Smith SK, Pettit D. Evaluation of immunization with gut membrane glycoproteins of *Ostertagia ostertagi* against homologous challenge in calves and against *Haemonchus contortus* in sheep. Parasite Immunol. 2000; 22: 239-47.
28. Strathdee AD, Bale JS. Life on the edge: insect ecology in arctic environments. Annu. Rev. Entomol. 1998; 43: 85-106.
29. Willadsen P. Commercialisation of a recombinant vaccine against *Boophilus microplus*. Parasitol. 1995; 110: 43-50.

ENGLISH

CONTEMPORARY MODELS AND PROSPECTS OF CONTROL OF PARASITIC DISEASES

Saša M. Petričević, Tamara Ilić, Sanda Dimitrijević

Economic, social and expert-scientific factors determine activities in connection with the development of the control of parasitic infections in the upcoming period of the 21st century. The primary research activities are directed at studies of the physiological functions of parasites and the ecological relations between the parasite and the host, and all that is undertaken with the objective of securing adequate pharmacotherapy/pharma-

coprophylaxis and immunoprophylaxis. As there is a huge expansion in the synthesis of chemical compounds, there is a great number of potential substances for use in the form of a medicine. Along these lines, activities concerning the development of new antiparasitics and/or modification of existing ones are primarily based on securing a quality target spot for its action.

Another possibility in the area of research is connected to the problem of resistance of parasites and intensive studies of the biochemical-physiological characteristics of parasites, as well as the development of an active epidemiological-epizootiological network for monitoring resistance. In parallel with the development of medicines, the results of investigations of physiological functions of parasites and their mutual relations with their host, are intensely used for the development of immunological control, and the development of vaccines (for example, the development of vaccines for the control of coccidiosis, babesiosis, echinococcosis).

The second important approach is related to studies of parasitic zoonoses, the effect of global warming on the epidemiological-epizootiological characteristics of parasitic diseases and the selection of resistant animal breeds/hybrids. Animal welfare is also of importance, the perfecting of reliable, rapid and less-costly methods for diagnosing parasitic diseases and the development of *in vitro* methods for the examination of resistance to antiparasitics.

Key words: Parasites, pharmacotherapy, immunoprophylaxis, resistance, target spots

РУССКИЙ

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ И ПЕРСПЕКТИВА КОНТРОЛЯ ПАЗАРИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

С. М. Петричевич, Тамара Илич, Санда Димитријевич

Экономические, социальные и специально-научные факторы обуславливают активности, связанные для развития контроля паразитарных инфекций, в предстоящем периоде 21 века. Первичные исследовательские активности, направленные к изучению физиологических функций паразитов и экологического отношения паразит-хозяин, а всё с целью обеспечения адекватной фармакотерапии/фармакопрофилактики и иммунопрофилактики. Как синтез химических соединений в огромной экспансии, существует большое число потенциальных субстанций для применения в виде лекарства. В соответствии с этим, и активности развития новых антипаразитиков и/или модификации существующих основываются в первую очередь на "обеспечении" качественного целевого места действия.

Вторая возможность на исследовательском плане, связанная для проблемы сопротивления паразитов и интенсивное изучение биохимическо-физиологических характеристик паразитов, словно и развитие активной эпидемиологическо-эпизоотологической сети для слежки сопротивления. Параллельно с развитием лекарств. результаты испытания физиологических функций паразитов и их взаимного отношения с хозяином, интенсивно пользуются для развития иммунологического контроля, то есть развитие вакцин (например, развитие вакцин для контроля кокцидиоза, бабезиоза, эхинококкоза и т.п.).

Второй важный подход изучение паразитарных зоонозов, воздействия глобального потепления на эпидемиологическо-эпизоотологические характерис-

тики паразитарных болезней и выбора более сопротивляемых пород/гибридов животных. Важно и благосостояние животных, усовершенствование надёжных, быстрых и дешёвых методов для диагностирования паразитарных боелней *in vitro* методов для испытания сиопротивления на антипаразитики.

Ключевые слова: паразиты, фармакотерапия, иммунопрофилактика, сопротивление, целевые места