
© КОЛМОГОРОВ В.И., БЕКИШ Вл.Я., 2004

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕНОМА ХОЗЯИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСОКАРОЗЕ И ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫМ ПРОДУКТОМ ИЗ ТКАНЕЙ *TOXOCARA CANIS*

КОЛМОГОРОВ В.И., БЕКИШ Вл.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Изучены цитогенетические повреждения в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток мышей линии СВА при токсокарозе в зависимости от дозы заражения, а также при трехкратной сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *Toxocara canis*.

Установлено, что метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* обладают мутагенным воздействием как на соматические, так и на генеративные клетки сперматогенеза хозяина, что приводит к росту числа микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов в костном мозге, сперматогониев, сперматоцитов, сперматид с микроядрами и сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках у мышей линии СВА.

Сенсibilизация мышей белковым соматическим продуктом из тканей токсокар вызывает повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, которые проявляются увеличением числа микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов, сперматогониев, сперматоцитов и сперматид.

Ключевые слова: токсокара, белковый соматический продукт, микроядерный тест, костный мозг, семенники, хроматингетерогенный тест.

Abstract. The cytogenetic damages in hereditary apparatus of CBA mice at toxocara invasion in dependence on infection dose and at threefold sensibilization by protein somatic product from *Toxocara canis* tissues were investigated.

It was established, that metabolites of migrating *Toxocara canis* larvae have mutagenic effect both on somatic and on generative cells of the host, that leads to increase in the number of micronucleus-containing polychromatophile erythrocytes in bone marrow, spermatogones, spermatocytes, spermatids with micronuclei and spermatozoids with one-strand DNA molecules in testicles of CBA mice.

Sensibilization of mice by protein somatic product from *Toxocara* tissues causes damage in hereditary apparatus of bone marrow and testicles cells of CBA mice, that shown by increase in the number of micronucleus-containing polychromatophile erythrocytes, spermatogones, spermatocytes and spermatids.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск,
пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский
университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики
- Колмогоров В.И.

Toxocara canis – широко распространенная паразитическая нематода, которая достигает половой зрелости в организме собаки. Однако яйца гельминта инвазионны для широкого круга паразитических хозяев, в том числе и для человека. Из яиц токсокар, попавших в желудок, а затем в тонкий кишечник человека, выходят личинки, которые, проникая в кровеносные сосуды, мигрируют в различные органы и ткани. В тканях личинки могут сохранять жизнеспособность многие годы, периодически возобновляя миграцию и обуславливая рецидивы заболевания [14]. Метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* вызывают достоверное увеличение числа полихроматофильных эритроцитов, сперматогониев, сперматоцитов и сперматид с микроядрами у мышей линии СВА [5]. Однако мутагенный эффект считается подтвержденным, если доказана зависимость генотоксического действия испытуемого фактора от его дозы [7], чего для токсокароза не сделано. Влияние сенсibilизации хозяина белковым продуктом из тканей токсокар, в котором выявлено не менее 31 антигенного компонента [8], на наследственный аппарат его клеток не изучалось. Однако такой эффект описан для антигенов нематод *Trichocephalus muris* [6], *Ascaris suum* [1] и *Trichinella spiralis* [9], а также цестоды *Hymenolepis nana* [11].

Целью работы было изучение состояния наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина при токсокарозной инвазии в зависимости от дозы заражения, а также при трехкратной сенсibilизации белковым продуктом из тканей *T. canis*.

Методы

В качестве модели висцерального токсокароза человека чаще всего используются мыши [16, 22], поскольку в организме этого паразитического хозяина личинки *T. canis* могут выживать на протяжении длительного периода [15, 16, 19], вплоть до одного года [17].

Исследование проведено на 400 мышамсамцах линии СВА массой 16-18 г, которые были разделены на две группы. Первая группа состояла из 280 мышей и включала 4 подгруппы по 70 животных в каждой. Животным первой подгруппы (контроль на инвазию) вводили 0,2 мл

2% крахмального геля, а мышей второй, третьей и четвертой подгрупп заражали инвазионными яйцами токсокар внутрижелудочно в дозах 5, 20 или 40 яиц на 1 г массы тела соответственно [2]. Забой контрольных и зараженных животных проводили декапитацией на 3, 7, 14, 21, 30, 60 и 90-й дни от начала инвазии. На каждый срок наблюдения брали по 10 животных.

Вторая группа состояла из 120 мышей и включала 4 подгруппы по 30 животных. Животным первой подгруппы (контроль на сенсibilизацию) трехкратно подкожно во внутреннюю поверхность бедра вводили по 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Мышам второй, третьей и четвертой подгрупп вводили белковый соматический продукт, полученный из кожно-мышечных мешков *T. canis* [1], из расчета 100, 200 или 400 мкг белка на 1 г массы тела соответственно. Содержание белка в продукте определяли биуретовым методом [10]. Забой животных (по 10 из каждой подгруппы) осуществлялся декапитацией на 3, 7 и 14 дни от первого введения белкового соматического продукта.

Во всех подгруппах обеих групп проводили микроядерные тесты в костном мозге [21] и семенниках [4]. Кроме того, у животных первой группы изучали повреждения молекул ДНК в сперматозоидах семенников с применением хроматингетерогенного теста [13], модифицированного нами для животных [12].

При проведении микроядерного теста у каждого животного исследовалось по 1000 полихроматофильных (ПХЭ) и 1000 нормохроматофильных (НХЭ) эритроцитов, а также по 200 сперматогониев (СГ), 200 сперматоцитов (СЦ), 200 сперматид (СТ). Определялось количество этих клеток с микроядрами (МЯ) на микроскопе DMRB фирмы Leica при увеличении 1200x и регистрировалось цифровой фотокамерой Nikon Coolpix-4500.

Для изучения повреждений ДНК у каждого животного исследовалось 1000 сперматозоидов. Определялась доля клеток с двуцепочечной нормальной (зеленое свечение) и одноцепочечной денатурированной (желтое, оранжевое или красное свечение) молекулами ДНК. Анализ микропрепаратов проводили на люминесцентном микроскопе Микмед-2 фирмы Ломо при увеличении 600x.

Полученные результаты обрабатывались

статистически на ПЭВМ с использованием программ Statgraphics 2.1 и Excel 2002, просчитывалась средняя арифметическая и ошибка средней арифметической (M+m). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При проведении микроядерного теста в костном мозге у контрольных животных МЯ в НХЭ не наблюдались, а количество микроядеросодержащих ПХЭ в течение опыта варьировало от 0,3±0,15 до 0,7±0,21 (рис. 1).

У зараженных в дозе 5 яиц/г массы тела мышей на 3 день наблюдения число микроядеросодержащих ПХЭ в костном мозге было выше в 2,4 раза, чем в контрольной группе. С 7-го по 21-й день данный показатель отличался от контрольного недостоверно. На 30, 60 и 90-й дни количество ПХЭ с МЯ превышало показатели контроля в 3,4, 4,2 и 4,0 раза соответственно (рис. 1).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г массы тела на 3 день число ПХЭ с МЯ превышало данные контроля в 4,6 раза, а также было выше в 1,9 раза, чем у животных, зараженных в дозе 5 яиц/г. На 7-й день данный показатель превысил контрольный в 4,3 раза. На 14-й день достоверного отличия от контроля не наблюдалось. На 21-й день наблюдения чис-

ло ПХЭ с МЯ было выше в 2,3 раза, чем у незараженных животных (P<0,05). На 30-й день количество микроядеросодержащих ПХЭ достоверно в 4,6 раза превышало данные контроля и в 1,4 раза – данные дозы 5 яиц/г. На 60 и 90-й дни сохранялось достоверное отличие этого показателя как от контроля в 9,3 и в 8,5 раза, так и от животных, зараженных в дозе 5 яиц/г, в 2,2 и в 2,1 раза соответственно.

У мышей, получивших дозу 40 яиц/г массы тела, на 3-й день число ПХЭ с МЯ было выше контрольных показателей в 5,6 раза, на 7-й – в 7 раз, на 14-й – в 3,1 раза. На 21 и 30-й дни наблюдалось увеличение числа микроядеросодержащих ПХЭ не только по сравнению с контролем в 4,4 и 9,6 раза, но и по сравнению с животными, зараженными в дозе 20 яиц/г в 1,9 и в 2,1 раза соответственно (P<0,05).

Число НХЭ с МЯ у мышей, зараженных разными дозами яиц, на все сроки наблюдения достоверно не отличалось от контрольных показателей.

При проведении микроядерного теста в семенниках у контрольных животных количество микроядеросодержащих СГ и СЦ в течение опыта находилось в пределах от 0,4 до 0,6±0,16, СГ – от 0 до 0,2±0,13 (рис. 2-4).

При дозе заражения 5 яиц/г на 3-й день количество СГ и СЦ с МЯ достоверно превышало данные незараженных животных в 4,0 и в

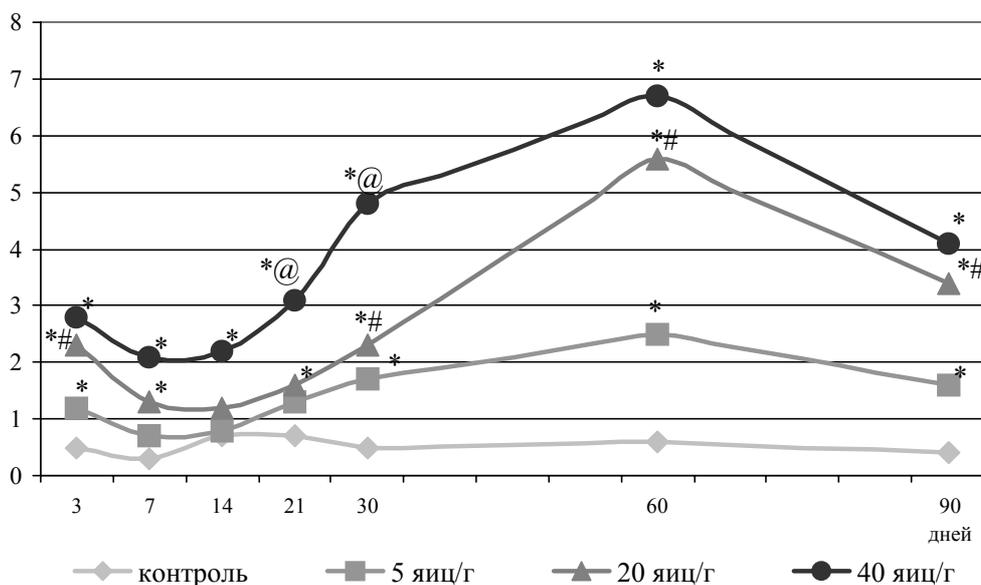


Рис. 1. Количество полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей линии СВА при токсокарозе (достоверное отличие при P<0,05: *- от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

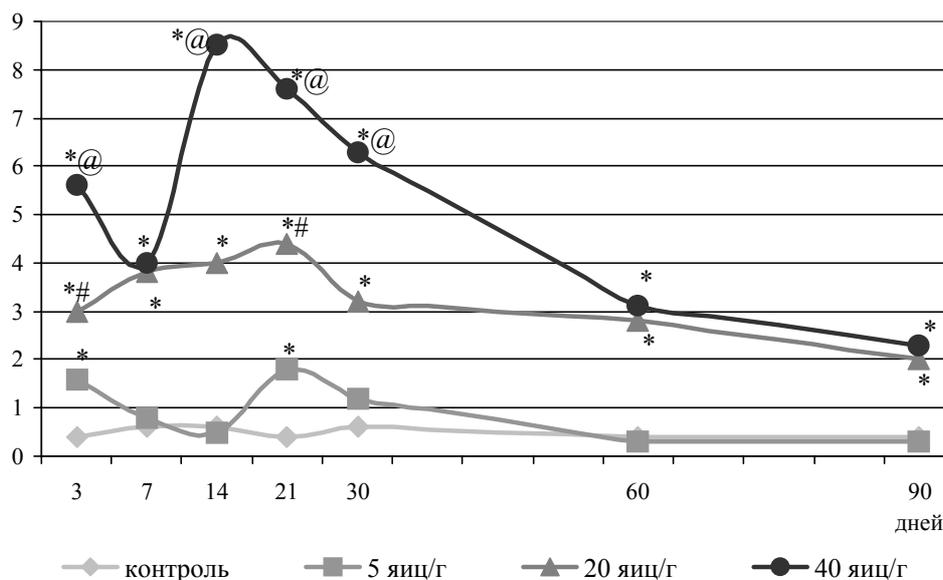


Рис. 2. Количество сперматогониев с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

2,0 раза соответственно. На 7 и 14-й дни достоверных отличий данных показателей от контроля не отмечалось. На 21-й день число микроядродержащих СГ и СЦ снова превышало контрольные величины в 4,5 и в 2,8 раза соответственно. Число микроядродержащих СТ, которое на 3 – 14-й дни не отличалось от контроля, на 21-й день составило $0,5 \pm 0,22$, что было достоверно выше, чем в контроле, где их не от-

мечалось. На 30, 60 и 90-й дни наблюдения показатели исследуемых клеток сперматогенеза с МЯ достоверно не превышали данные незараженных животных.

После увеличения дозы заражения до 20 яиц/г на 3-й день отмечался достоверный рост числа СГ и СЦ с МЯ по сравнению с незараженными животными в 7,5 и 4,0 раза, а также по сравнению со второй подгруппой (зараже-

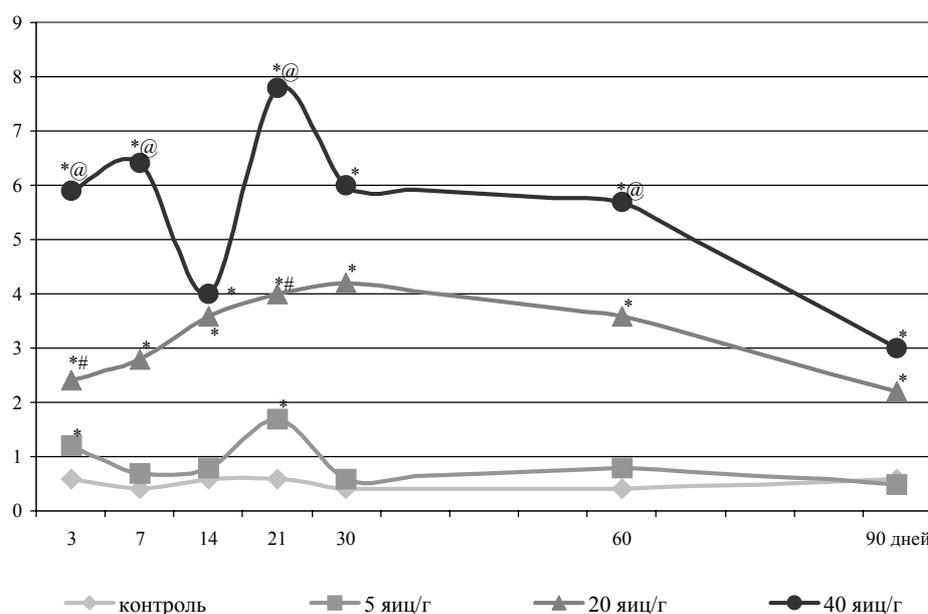


Рис. 3. Количество сперматозоидов с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

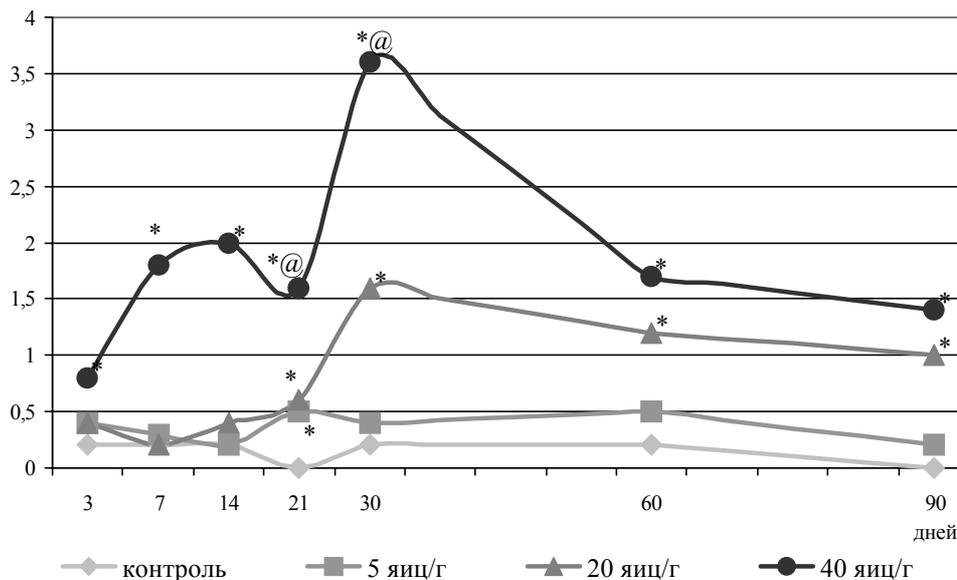


Рис. 4. Количество сперматид с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

ние в дозе 5 яиц/г) в 1,9 и 2,0 раза соответственно. На 7 и 14-й дни наблюдалось достоверное отличие данных показателей только от контроля: СГ – в 6,3 и 6,7 раза, СЦ – в 7,0 и 6,0 раз соответственно. На 21-й день наблюдалось, помимо повышения числа микроядродержащих СГ в 11,0 раз и СЦ в 6,7 раза по сравнению с неинвазированными животными, также достоверное увеличение обоих показателей в 2,4 раза по сравнению дозой 5 яиц/г. Кроме того, количество микроядродержащих СТ (0,6±0,16), которое до этого срока не отличалось от контроля, достоверно превысило показатели контрольных животных, у которых СТ с МЯ не были отмечены. На 30, 60 и 90-й дни все исследуемые показатели достоверно в 5,0 – 8,0 раз отличались от контроля и недостоверно – от животных, зараженных в дозе 5 яиц/г.

У мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела, число микроядродержащих СГ, СЦ и СТ достоверно в 4,0 – 18,0 раз превышало показатели контрольных на всех сроках наблюдения. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение по сравнению с животными, зараженными в дозе 20 яиц/г. Количество СГ с МЯ на 3-й день было выше по сравнению с третьей подгруппой в 1,9 раза, на 14-й день – в 2,1 раза, на 21-й день – в 1,7 раза и на 30-й день – в 2,0 раза. Число СЦ с МЯ на 3-й день превосходило

данные дозы 20 яиц/г в 2,5 раза, на 7-й день – в 2,3 раза, на 21-й день – в 2,0 раза и на 60-й день – в 1,6 раза. Количество СТ с МЯ повышалось только на 21-й день в 2,7 раза и на 30-й день – в 2,3 раза.

При проведении хроматингетерогенного теста у незараженных животных доля сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в течение опыта находилась в пределах от 7,77±0,49 до 10,25±0,65 на 1000 клеток (рис. 5).

У мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г, уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК достоверно не превышал показатели контрольных животных на все дни наблюдения. При заражении мышей в дозе 20 яиц/г к 7-му дню наблюдения число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 2,3 раза превышало аналогичный показатель контрольных животных. На 14-й день отмечалось увеличение уровня сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 2,3 раза, к 21-му дню – в 3,0 раза, к 30-му – в 2,8, к 60-му – в 2,3 и к 90-му – в 2,4 раза. У инвазированных в дозе 40 яиц/г животных на 7-й день отмечалось достоверное увеличение числа сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 1,8 раза по сравнению с контролем. К 14-му дню эксперимента число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 4,0 раза превышало уровень контроля и в 1,8 раза – показатели мышей, зараженных в

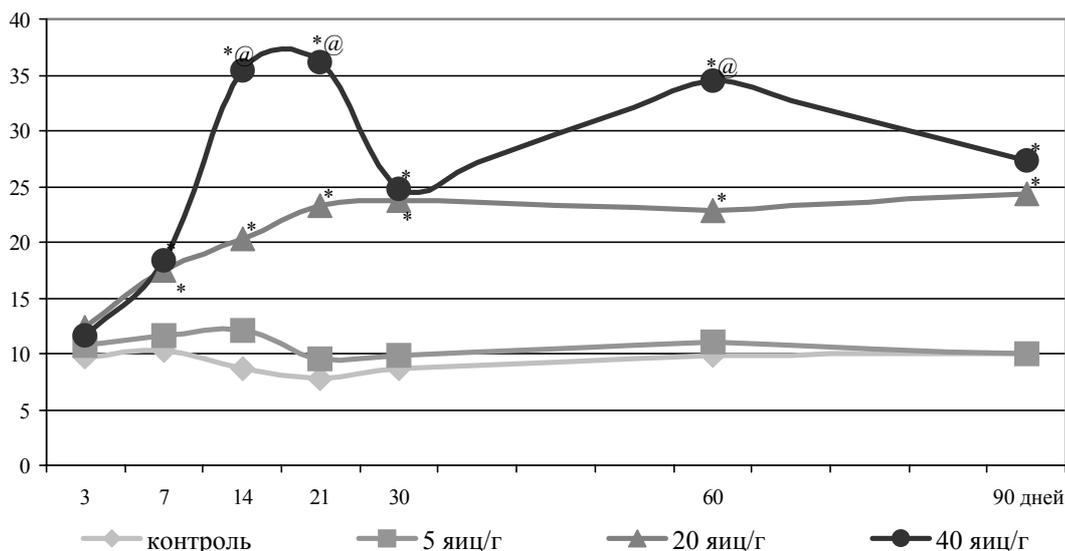


Рис. 5. Проценты сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК (на 1000 клеток) в семенниках мышей, инвазированных токсокарами, в зависимости от срока наблюдения и дозы заражения (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

дозе 20 яиц/г ($P < 0,05$). На 21-й день количество сперматозоидов с поврежденной молекулой ДНК было в 4,5 раза достоверно выше, чем у неинвазированных мышей, и в 1,6 раза, чем у инвазированных в дозе 20 яиц/г. Уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК у мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, на 30-й день был выше в 2,9 раза, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). К 60-му дню процент половых клеток с нарушенной ДНК превысил в 3,5 раза контроль и в 1,5 раза – аналогичные показатели у зараженных в дозе 20 яиц/г животных. На 90-й день число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 2,7 раза превышало показатели кон-

трольных животных.

У мышей, сенсibilизированных в дозе 100 мкг белкового соматического продукта из тканей *T. canis* на грамм массы тела, количество микроядросодержащих ПХЭ в костном мозге превышало данные контроля только на 3-й день эксперимента в 4,0 раза (рис. 6). При увеличении дозы до 200 мкг/г массы тела число ПХЭ с МЯ на 3-й день превысило контроль в 6,7 раза, и в 1,7 раза данные животных, сенсibilизированных в дозе 100 мкг/г. Достоверное увеличение этого показателя в 2,4 раза по сравнению с контрольными животными сохранилось и на 7-й день. На 14-й день число ПХЭ с

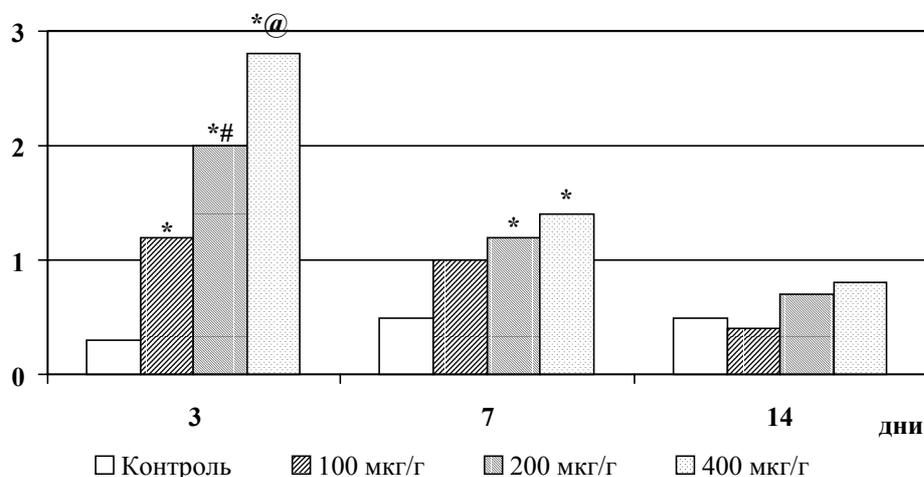


Рис. 6. Уровень микроядросодержащих полихроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей-самцов линии СВА при сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *T. canis* (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 100 мкг/г; @ - от дозы 200 мкг/г).

МЯ достоверно не отличалось от контроля. У мышей, сенсibilизированных белковым соматическим продуктом в дозе 400 мкг/г массы тела, на 3-й день количество микроядродержащих ПХЭ превышало как контрольные данные в 9,3 раза, так и данные животных, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г массы тела, в 1,4 раза ($P < 0,05$). К 7-му дню число ПХЭ с МЯ оставалось повышенным в 2,8 раза только по сравнению с контролем. На 14-й день данный показатель снизился и достоверно не отличался от контрольного.

При проведении микроядерного теста в семенниках мышей, сенсibilизированных белковым продуктом из тканей *T. canis* в дозе 100 мкг/г массы тела, на 3-й день эксперимента наблюдалось увеличение только числа микроядродержащих СГ в 2,3 раза, на 7-й день – только числа микроядродержащих СЦ в 2,0 раза, и на 14-й день достоверных отличий исследованных показателей от контрольных не наблюдалось (рис. 7). При увеличении дозы введенного белкового соматического продукта до 200 мкг/г массы тела на 3-й день количество СГ с МЯ превышало данные контроля в 3,8 раза и в 1,7 раза – данные животных, сенсibilизиро-

ванных в дозе 100 мкг/г. На 7-й день число сперматогониев с микроядрами снизилось и не отличалось от контрольных показателей. Однако наблюдалось достоверное повышение в 2,5 раза по сравнению с контрольными животными числа микроядродержащих СЦ, а к 14-му дню количество микроядродержащих СТ превышало контрольные данные в 3,5 раза. У мышей, сенсibilизированных в дозе 400 мкг/г массы тела, на 3-й день количество микроядродержащих СГ превышало контрольные данные в 7,0 раз, и в 1,9 раза данные животных, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г массы тела. К 7-му дню у них по сравнению с контролем повысилось количество микроядродержащих СЦ в 3,5 раза по сравнению с контролем, и достоверно превышало в 1,4 раза данные мышей, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г. На 14-й день наблюдалось только увеличение числа микроядродержащих СТ в 9,0 раз по сравнению с контролем и в 2,6 раза по сравнению с мышами, сенсibilизированными в дозе 200 мкг/г.

На основании проведенных экспериментов можно заключить, что метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* обладают мутагенным воздействием как на соматические, так и на ге-

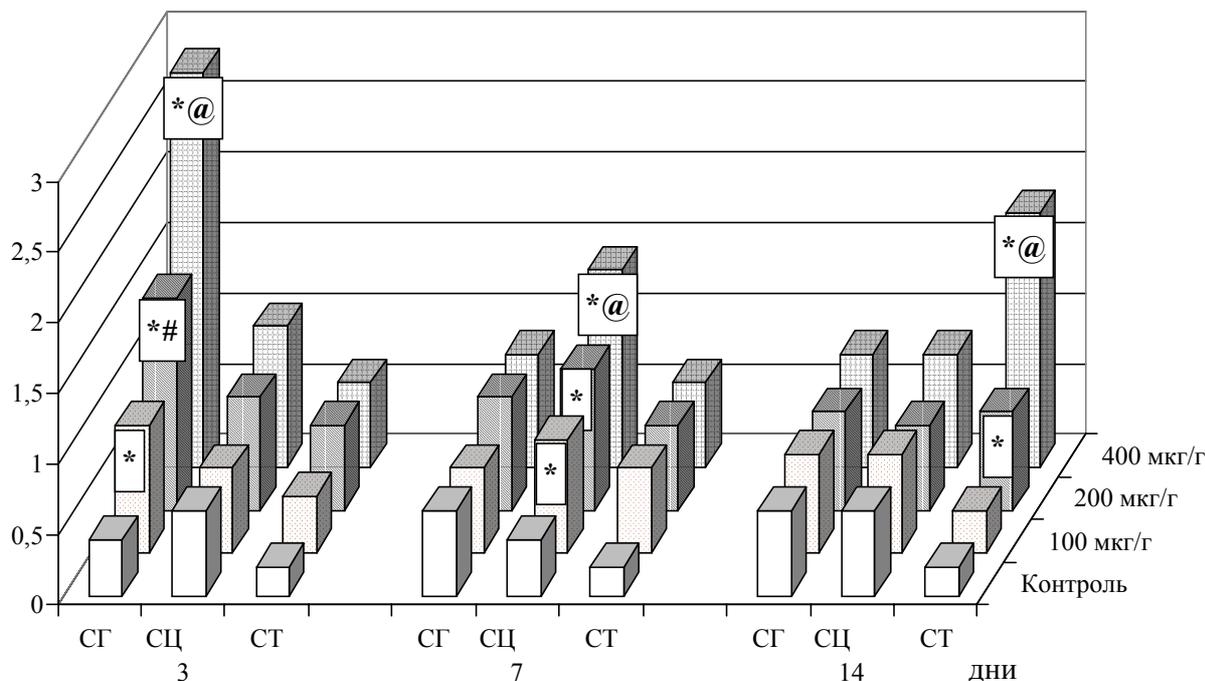


Рис. 7. Уровни микроядродержащих сперматогониев (СГ), сперматоцитов (СЦ) и сперматид (СТ) в семенниках мышей-самцов линии СВА при сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *T. canis* (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 100 мкг/г; @ - от дозы 200 мкг/г).

неративные клетки сперматогенеза хозяина. Этот вывод подтверждается ростом числа микроядродержащих ПХЭ в костном мозге, СГ, СЦ, СТ с микроядрами и сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках у мышей линии СВА. Уровень нарушений в геноме хозяина зависит от дозы введенного при заражении инвазионного материала. Это выражается в том, что количество микроядродержащих ПХЭ на 3-й и 30-й дни достоверно возрастает при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и с 20 до 40 яиц/г в 1,4-2,1 раза. На 3-й и 21-й дни с возрастанием дозы инвазионного материала (5-20-40 яиц/г) наблюдался достоверный рост числа микроядродержащих клеток сперматогенеза и сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 1,9-4,5 раза.

Одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина является, по-видимому, нарушение хода свободнорадикальных процессов в организме животных при токсокарозе. Нами было установлено, что инвазия личинками *T. canis* сопровождается увеличением в семенниках мышей концентраций продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и снижением активности ферментов-антиоксидантов (каталазы и супероксиддисмутазы) [3].

Увеличение числа цитогенетических повреждений на более отдаленных сроках инвазии (60-й и 90-й дни) связано, по-видимому, с возобновлением миграции части личинок токсокар, приводящим к повторной сенсibilизации организма их метаболитами, либо с гибелью личинок и выделением эндогенных антигенов.

Подтверждением мутагенного воздействия токсокар на организм хозяина является тот факт, что белковый соматический продукт из тканей *T. canis* вызывает повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, которые характеризуются увеличением числа микроядродержащих ПХЭ, СГ, СЦ и СТ. Зависимость данных показателей от дозы введенного белкового соматического продукта выражается в том, что при ее увеличении от 100 до 200 и от 200 до 400 мкг/г наблюдается достоверное увеличение числа микроядродержащих ПХЭ и СГ на 3-й

день в 1,4-1,9 раза, микроядродержащих СЦ на 7-й день в 1,4 раза, микроядродержащих СТ на 14-й день в 2,6 раза.

Практически синхронное достоверное увеличение количества микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов и сперматогониев у сенсibilизированных белковым продуктом из тканей *T. canis* мышей можно связать с непосредственным мутагенным воздействием белкового соматического продукта, а также с тем, что антигены *T. canis*, влияя на транскрипцию гена индуцибельной NO-синтазы, стимулируют образование оксида азота [18], мутагенность которого доказана [7]. Более позднее повышение числа сперматоцитов и сперматид с микроядрами можно объяснить тем, что данные клетки в процессе сперматогенеза образуются позднее, чем сперматогонии [20].

Выводы

1. Токсокарозная инвазия сопровождается синхронным повреждением наследственного аппарата соматических и генеративных клеток сперматогенеза хозяина.

2. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток хозяина кратко достоверно возрастает в линейной зависимости при увеличении дозы введенного при заражении инвазионного материала.

3. Белковый соматический продукт из тканей *Toxosaga canis* вызывает синхронные повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, уровень которых зависит от дозы введенного при сенсibilизации белкового продукта.

Исследования выполнены по договору №Б04-125 с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований.

Литература

1. Бекиш Вл.Я. Мутагенная активность антигенов из тканей аскарид // Здоровоохранение. – 1999. – № 6. – С. 17–19.
2. Бекиш Вл.Я., Бекиш Л.Э., Колмогоров В.И. Экспериментальная модель висцерального токсокароза // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации (Матер. конф. студентов и молодых ученых). – Витебск, 2000. – С. 26–29.
3. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Бекиш Л.Э. Влияние комбинированной терапии экспериментального ток-

- сокароза на состояние генома хозяина и свободно-радикальные процессы в семенниках // Вестник фармации – 2003. – №3 – С. 45–51.
4. Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семенниках мышей // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 58 науч. сессии ВГМУ). – Витебск, 2003. – С. 4–5.
 5. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов // Вести НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. News of biomedical science. – 2001. – №2 – С. 70–74.
 6. Бекиш О.-Я.Л., Степанов А.В. Влияние трихоцефалезного антигена на уровень цитогенетических нарушений клеток культуры лимфоцитов человека // Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактика (Матер. докл. науч. конф.) – Москва, 1994. – С. 17.
 7. Дурнев А.Д., Середин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М.: Медицина, 1998. – 328 с.
 8. Желева Р.Ц. Сравнительное исследование антигенной структуры *Toxocara canis* (Werner, 1782) и *Ascaris suum* (Goez, 1782) в реакциях иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза // Мед. паразитол. и паразитар. болезни – 1975. – №3 – С. 293–298.
 9. Лапоухов Д.А., Демидов Р.И., Бекиш Вл.Я. Мутагенное воздействие секреторно-экскреторно-соматического комплекса личинок трихинелл при сенсибилизации на соматические и генеративные клетки мышей // Совр. проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2004. – С. 88–89.
 10. Морозова Н.А., Барышникова Т.А. Определение белка в моче биуретовым методом // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 23–25.
 11. Побяржин В.В. Мутагенное воздействие метаболитов карликовых цепней на геном хозяина // Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2004. – С. 65–73.
 12. Побяржин В.В., Бекиш Вл.Я. Нарушение в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // Вестник ВГМУ. – 2003. – Том. 2, №4. – С. 84–89.
 13. Сексология и андрология / Под ред. Возианова А.Ф., Горпиченко И.И. – Киев: Абрис, 1997. – С. 713–714.
 14. Тумольская Н. Токсокароз человека // Врач – 1997. – №9 – С. 11–12.
 15. Abo-Shehada M.N., Herbert I.V. The migration of larvae *Toxocara canis* in mice. II Post-intestinal migration in primary infections // Vet. Parasitol. – 1985. – Vol. 17 – P. 75–83.
 16. Bardon R., Cuellar C., Cuillen J.L. Larval distribution of *Toxocara canis* in Balb/c mice at nine weeks and one year post-inoculation // J. Helminthol. – 1994. Vol. 68 – P. 359–360.
 17. Burren C. H. Experimental toxocariasis. Some observations on the histopathology of the migration of *Toxocara canis* larvae in the mouse // Z. Parasitenkd – 1968. Vol.30 – P. 152–161.
 18. Espinosa E., Muro A., Martin M.S., Casanueva P., Perez-Arellano J.L. *Toxocara canis* antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E₂ by rat alveolar macrophages // Parasite Immunology – 2002. – Vol.24 – P. 317–319.
 19. Havasiova-Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Effect of various doses of infective *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs on the humoral response and distribution of larvae in mice // Parasitol. Res. – 1995. – Vol.81 – P. 13–17.
 20. Oakberg E.F. Irradiation damage to animals and its effect on their reproductive capacity // J. dairy Sci. – 1960. – Vol. 43 – Suppl. – P. 54–67.
 21. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Res. – 1975. – Vol. 31, №1 – P. 9–16.
 22. Skerret H., Holland C. Variation in larval recovery of *Toxocara canis* from the murine brain: implications for behavioral studies // J. Helminthol. – 1997. – Vol. 71 – P. 253–255.

Поступила 16.09.2004 г.
Принята в печать 09.12.2004 г.