

Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Кваліфікаційна наукова
Праця на правах рукопису

Невідник-Правда Альбіна Юріївна

УДК 619:616.155.1:576.89.097.3:636.7

ДИСЕРТАЦІЯ

Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі
собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону

091 Біологія

подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. Ю. Невідник-Правда

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Ушакова Галина Олександрівна, доктор біологічних наук,
професор, професор кафедри біохімії та фізіології

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Невідник-Правда А. Ю. Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія. – Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, 2026.

Широке розповсюдження, тяжкість перебігу та значний економічний збиток роблять паразитарні захворювання крові, зокрема бабезіоз собак, однією з найактуальніших проблем ветеринарної медицини та біології. Наявні етіотропні препарати не вирішують питання повністю: патогенез захворювання, особливо розвиток гемолітичної анемії та поліорганних уражень, вивчений недостатньо, тому пошук ефективних схем патогенетичної терапії залишається відкритим. Особливий інтерес викликає дослідження ролі оксидативного стресу та імунозапальних реакцій у формуванні анемічного синдрому.

У представленому дослідженні проведено комплексний аналіз гематологічних та біохімічних порушень у собак, спонтанно інфікованих *Babesia canis canis*, на момент діагностики та в динаміці комбінованої терапії. Особливу увагу приділено оцінці ефективності застосування імідокарбу (протипротозойний засіб) у поєднанні з преднізолоном (глюкокортикоїд для патогенетичної корекції), а також визначенню ролі оксидативного стресу як ключової ланки патогенезу гемолітичної анемії.

На першому етапі проведено клініко-лабораторне обстеження 25 собак, хворих на бабезіоз. Дослідження виявило виражений гемолітичний синдром, що підтвердило статистично значуще ($p < 0,0001$) зниження кількості еритроцитів (на 44%), рівня гемоглобіну (на 47%) та гематокриту (на 48%). Також зареєстровано глибоку тромбоцитопенію (зниження на 88%) та формування стресової

лейкограми. Мікроскопічно верифікували паразитемію та морфологічні зміни еритроцитів.

Основний етап роботи включав дослідження біохімічного профілю сироватки крові, електролітного балансу, білкових фракцій та маркерів оксидативного стресу (активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ)) на момент діагностики та через 24 години після початку комбінованої терапії імідокарбом та преднізолоном. Продemonстровано, що бабезіозна інфекція індукує тяжкий оксидативний стрес, який характеризує дисбаланс у системі антиоксидантного захисту: компенсаторна гіперактивація СОД на тлі критичного пригнічення активності каталази. Встановили, що комбінована терапія має виражений цитопротекторний ефект – про це свідчить різке зниження активності ЛДГ (маркера цитолізу); вона також сприяє частковому відновленню балансу про- та антиоксидантних систем.

Отримані дані розширюють уявлення про біохімічні та гематологічні механізми розвитку анемічного синдрому за бабезіозу, підкреслюючи ключову роль оксидативного стресу та цитолізу в ураженні еритроцитів та паренхіматозних органів. Практична значущість дослідження полягає у можливості використання виявлених змін (активність СОД, каталази, ЛДГ, рівень білірубіну) як об'єктивних маркерів тяжкості перебігу захворювання та ефективності терапії, а також в експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування преднізолону в комбінації з імідокарбом для корекції системних запальних та оксидативних порушень.

Згідно з отриманими результатами, у хворих на бабезіоз собак на момент діагностики домінує гемолітичний синдром. Його основні прояви – різке падіння показників червоної крові, тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія, глибокі електролітні порушення (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперфосфатемія) та активація гострої фази запалення (підвищення α -глобулінів). Клінічна картина інтоксикації, анемії та лихоманки корелює з виявленими лабораторними змінами.

Застосування комбінованої терапії імідокарбом та преднізолоном протягом 24 годин призвело до вираженої позитивної динаміки ключових показників.

Найбільш суттєвим був вплив на тромбоцитарну ланку (зростання кількості тромбоцитів на 70%) та показники цитолізу (зниження активності ЛДГ майже на 40%). Спостерігали достовірне зниження активності АСТ та тенденція до нормалізації рівня білірубіну, що свідчить про зменшення гемолізу та ураження печінки.

Крім того, терапія сприяла корекції оксидативного стресу: активність СОД, яка була компенсаторно підвищена, достовірно знижувалася, наближаючись до норми, а активність пригніченої каталази демонструвала тенденцію до зростання. Ці дані свідчать про зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів та початок відновлення антиоксидантного потенціалу. Комбінована терапія також викликала зниження рівня $\alpha 1$ -глобулінів, що підтверджує пригнічення гострої фази запалення під дією преднізолону. Все це підкреслює потенціал запропонованої схеми як ефективного методу патогенетичної корекції за бабезіозу.

Імідокарб, застосований у дозі 7 мг/кг одноразово разом із преднізолоном (2,2 мг/кг), забезпечив швидке зменшення паразитемії та, відповідно, припинення масового гемолізу, на що вказує різке зниження активності ЛДГ. Протизапальна та мембраностабілізуюча дія преднізолону сприяла зменшенню цитолізу клітин печінки та стабілізації клітинних мембран. Попри позитивну динаміку більшості показників, ми спостерігали стійкість гіпонатріємії, гіпокаліємії та гіпохолестеринемії до терапії впродовж першої доби. Це свідчить про незавершеність репаративних процесів.

Водночас встановлено, що різні ланки гомеостазу мають різну чутливість до терапії. Найшвидше відновлювалися показники тромбоцитарної ланки та маркери цитолізу, тоді як електролітний баланс та ліпідний спектр потребували більш тривалої корекції. Ці спостереження вказують на важливість урахування індивідуальних особливостей пацієнта та необхідність продовження інфузійної та метаболічної підтримки після купування гострих симптомів.

Результати дослідження свідчать про високу ефективність комбінації імідокарбу та преднізолону як засобу патогенетичної терапії бабезіозу собак, здатного коригувати гемолітичні, запальні та оксидативні порушення вже на ранніх

термінах лікування. Виявлені ефекти підтверджують доцільність подальшого вивчення ролі глюкокортикоїдів у комплексному лікуванні паразитарних анемій з урахуванням стадії захворювання та індивідуального стану тварини.

Ключові слова: бабезіоз, собаки, *Babesia canis canis*, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оксидативний стрес, імідопіран, преднізолон, біохімічні показники, гематологічні показники.

ABSTRACT

Nevidnyk-Pravda A. Yu. Biochemical and hematological determinants of anemic syndrome in canine babesiosis (*Babesia canis canis*) and the effects of imidocarb and prednisolone. – Qualifying scientific work published as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Biology in the specialty 091 Biology. – Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, 2026.

Parasitic blood diseases, particularly canine babesiosis, remain a pressing issue in veterinary medicine and biology due to their wide prevalence, severe course, and significant economic impact. Despite the availability of etiotropic drugs, the pathogenesis of the disease, specifically the development of hemolytic anemia and multiple organ damage, is insufficiently studied, and the search for effective pathogenetic therapy regimens remains an open question. Of particular interest is the investigation of the role of oxidative stress and immuno-inflammatory reactions in the formation of anemic syndrome.

This study presents a comprehensive analysis of hematological and biochemical disorders in dogs spontaneously infected with *Babesia canis canis*, at the time of diagnosis and in the dynamics of combined therapy. Special attention is paid to assessing the effectiveness of using imidocarb (an antiprotozoal agent) in combination with prednisolone (a glucocorticoid for pathogenetic correction), as well as determining the role of oxidative stress as a key link in the pathogenesis of hemolytic anemia.

At the first stage, a clinical and laboratory examination of 25 dogs with babesiosis was conducted. It was established that the disease is accompanied by a pronounced hemolytic syndrome, confirmed by a statistically significant ($p < 0.0001$) decrease in the number of erythrocytes (by 44%), hemoglobin level (by 47%), and hematocrit (by 48%). Severe thrombocytopenia (a decrease of 88%) and the formation of a stress leukogram were revealed. Parasitemia and morphological changes in erythrocytes were confirmed microscopically.

The main stage of the work included the study of the serum biochemical profile, electrolyte balance, protein fractions, and markers of oxidative stress (activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and lactate dehydrogenase (LDH)) at the time of diagnosis and 24 hours after the initiation of combined therapy with imidocarb and prednisolone. It was shown for the first time that *B. canis* infection induces severe oxidative stress, characterized by an imbalance in the antioxidant defense system: compensatory hyperactivation of SOD against the background of critical inhibition of catalase activity. It was also established for the first time that combined therapy has a pronounced cytoprotective effect, confirmed by a sharp decrease in LDH activity (a marker of cytolysis), and promotes the partial restoration of the balance between pro- and antioxidant systems.

The obtained data expand the understanding of the biochemical and hematological mechanisms of anemic syndrome development in babesiosis, emphasizing the key role of oxidative stress and cytolysis in the damage to erythrocytes and parenchymal organs. The practical significance of the study lies in the possibility of using the identified changes (SOD, catalase, LDH activity, bilirubin level) as objective markers of disease severity and therapy effectiveness, as well as in the experimental substantiation of the feasibility of using prednisolone in combination with imidocarb to correct systemic inflammatory and oxidative disorders.

The results indicate that in dogs with babesiosis at the time of diagnosis, hemolytic syndrome dominates, characterized by a sharp drop in red blood cell parameters, thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia, profound electrolyte disturbances (hyponatremia, hypokalemia, hyperphosphatemia), and activation of the

acute phase of inflammation (increased α -globulins). The animals exhibit a clinical picture of intoxication, anemia, and fever, which correlates with the identified laboratory changes.

The administration of combined therapy with imidocarb and prednisolone for 24 hours led to a pronounced positive dynamics of key indicators. The most significant effect was on the platelet lineage (an increase in platelet count by 70%) and cytolysis indicators (a decrease in LDH activity by almost 40%). A significant decrease in AST activity and a tendency towards normalization of bilirubin levels were observed, indicating a reduction in hemolysis and liver damage.

Furthermore, the therapy contributed to the correction of oxidative stress: the activity of SOD, which was compensatorily increased, significantly decreased, approaching normal levels, while the activity of inhibited catalase showed an upward trend. These data indicate a decrease in the intensity of free radical processes and the onset of restoration of the antioxidant potential. The combined therapy also caused a decrease in the level of α 1-globulins, confirming the suppression of the acute phase of inflammation under the action of prednisolone. All this emphasizes the potential of the proposed regimen as an effective method of pathogenetic correction in babesiosis.

Imidocarb, administered at a single dose of 7 mg/kg together with prednisolone (2.2 mg/kg), ensured a rapid reduction in parasitemia and, consequently, the cessation of massive hemolysis, as indicated by a sharp decrease in LDH activity. The anti-inflammatory and membrane-stabilizing effect of prednisolone contributed to the reduction of liver cell cytolysis and the stabilization of cell membranes. Despite the pronounced positive effect on most parameters, disturbances such as hyponatremia, hypokalemia, and hypocholesterolemia proved resistant to therapy during the first day, indicating the incompleteness of the reparative processes.

At the same time, it was found that different links of homeostasis have different sensitivity to therapy. Platelet parameters and cytolysis markers recovered the fastest, while electrolyte balance and lipid spectrum required longer correction. These observations indicate the importance of considering the individual characteristics of the

patient and the need to continue infusion and metabolic support after the relief of acute symptoms.

The results of the study indicate the high effectiveness of the combination of imidocarb and prednisolone as a means of pathogenetic therapy for canine babesiosis, capable of correcting hemolytic, inflammatory, and oxidative disorders already in the early stages of treatment. The identified effects confirm the feasibility of further studying the role of glucocorticoids in the complex treatment of parasitic anemias, considering the stage of the disease and the individual condition of the animal.

Key words: babesiosis, dogs, *Babesia canis canis*, hemolytic anemia, thrombocytopenia, oxidative stress, imidopyran, prednisolone, biochemical parameters, hematological parameters.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. **Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025).** Hemolytic anemia in dogs caused by the protozoan parasite *Babesia canis canis* and the impact of imidopyran and prednisolone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(3), e25109. <https://doi.org/10.15421/0225109> (**Scopus Q4, Web of Science**) (*особистий внесок Nevidnyk-Pravda A. Уи.: проведення експериментального дослідження, збір та обробка гематологічних і біохімічних даних, аналіз отриманих результатів, написання статті; Ushakova G. О.: концепція дослідження, корекція протоколу лікування, аналітичний огляд, формулювання висновків*).

2. **Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025).** Hematological and biochemical determinants of anemic syndrome in babesiosis: a review of current data. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(4), e25178. <https://doi.org/10.15421/0225178>. (**Scopus Q4, Web of Science**) (*особистий внесок Nevidnyk-Pravda A. Уи.: пошук, аналіз та систематизація літературних джерел, узагальнення даних щодо патогенезу анемічного синдрому, написання огляду; Ushakova G. О.: концепція огляду, структурне планування, корекція та формулювання ключових положень*).

3. **Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025).** Hematological parameters in dogs at the early stages of babesiosis in the Dnipro region of Ukraine. The Animal Biology 27(3), 47–55. <https://doi.org/10.15407/animbiol27.03.047> (**Фахова, категорія Б**) (*особистий внесок Nevidnyk-Pravda A. Yu.: збір клінічного матеріалу, проведення гематологічних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання статті; Ushakova G. O.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків*).

4. **Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025).** Effect of combined therapy with imidocarb and prednisolone on hematological parameters in dogs infected with *Babesia canis canis*. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 11(4), 12. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2025-11-4-2> (**Фахова, категорія Б**) (*особистий внесок Nevidnyk-Pravda A. Yu.: планування та проведення терапевтичного експерименту, моніторинг тварин, обробка гематологічних даних, аналіз ефективності лікування, написання статті; Ushakova G. O.: загальне керівництво дослідженням, інтерпретація результатів, аналітичний огляд, формулювання висновків*).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. **Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О.** Лікування імідопіраном та преднізолоном гемолітичної анемії у собак викликаной бабезіозом. Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття». Київ, 2023. С. 154–156. Форма участі: заочна (*особистий внесок Невідник-Правда А. Ю.: аналітичний огляд, обробка клінічних даних, аналіз отриманих результатів, написання тез; Ушакова Г. О.: концепція дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків*).

6. **Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О.** Гемолітична анемія у собак викликана бабезіозом та її лікування імідопіраном та преднізолоном. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвяченої 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича

Стояновського. 2023. С. 53–54. URL: <https://lvet.edu.ua/images/step/2023/05/26/zbirnyk.pdf> Форма участі: заочна (особистий внесок Невідник-Правда А. Ю.: збір та обробка клінічного матеріалу, аналіз результатів, написання тез; Ушакова Г. О.: аналітичний огляд, корекція та формулювання висновків).

7. **Nevidnyk-Pravda A.**, Ushakova G. Anemia in Dogs Caused by Babesiosis and Treatment with Imidopyran and Prednisone. Щорічна наукова Конференція молодих науковців «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2023»: тези доповідей. Київ, 2023. С. 35–36. URL: https://biotechnology.kiev.ua/images/BTA/2023/2_2023/Nevidnyk-Pravda_2_2023.pdf Форма участі: заочна (особистий внесок Nevidnyk-Pravda A.: аналітичний огляд, обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, написання тез; Ushakova G.: концепція дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).

8. **Невідник-Правда А.Ю.**, Ушакова Г.О. Розвиток гемолітичної анемії у собак на тлі бабезіозу, ефективність імідопірану та преднізолону. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». 2024. С. 71–72. URL: <https://surl.li/swjkbn> Форма участі: заочна (особистий внесок Невідник-Правда А. Ю.: обробка клінічних та лабораторних даних, аналіз отриманих результатів, написання тез; Ушакова Г. О.: аналітичний огляд, інтерпретація результатів, формулювання висновків).

9. **Nevidnyk-Pravda A.**, Ushakova G. Investigation of Biochemical Changes in Babesiosis of Dogs Infected with *Babesia canis canis* Parasite in the Early Stages of the Disease. *The 7th International Scientific Conference Current Problems of Biochemistry, Cell Biology and Physiology: Program and abstracts*. Dnipro, 2024. P. 79–80. URL: <https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/materiali%20conf/21.pdf> Форма участі: заочна (особистий внесок Nevidnyk-Pravda A.: проведення біохімічних досліджень, обробка отриманих даних, аналіз результатів, написання тез; Ushakova G.: концепція дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).

10. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. Hematological and Biochemical Profile of Dogs with Disease Caused by Protozoan Parasites *Babesia canis canis* and Its Treatment

with Imidopyran and Prednisone. XIX International Summer School Molecular Biology, Biotechnology and Biomedicine «*Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine*»: abstracts. Odesa, 2024. P. 35–39. URL: http://liber.onu.edu.ua/pdf/Modern_Problems_Biology.pdf Форма участі: очна (особистий внесок Nevidnyk-Pravda A.: проведення гематологічних та біохімічних досліджень, обробка даних, аналіз результатів, написання тез; Ushakova G.: концепція та дизайн дослідження, аналітичний огляд, формулювання висновків).

11. **Невідник-Правда А.Ю.** Зміни рівнів неорганічних елементів у крові собак при *Babesia canis canis* та їх зв'язок із клінічним станом до і після лікування. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук*: матеріали XI Регіональної, I Всеукраїнської науково-практичної конференції. Дніпро, 2025. С. 50–51. Форма участі: очна (особистий внесок: проведення дослідження, збір та обробка експериментальних даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання тез).

12. **Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G.** Biochemical Assessment of the Efficacy of Therapy for Babesiosis Caused by *Babesia canis canis* in Domestic Dogs Using Imidopyran and Prednisone. *Actual Problems of Fundamental Science: Sixth International Conference, Dedicated to the memory of Giordano Bruno*: abstracts. Lutsk – Svityaz', 2025. P. 206–207. Форма участі: заочна (особистий внесок Nevidnyk-Pravda A.: проведення біохімічного моніторингу, обробка даних, аналіз ефективності лікування, написання тез; Ushakova G.: аналітичний огляд, інтерпретація результатів, формулювання висновків).

13. **Невідник-Правда А.Ю.** Динаміка біохімічних показників сироватки крові у собак при бабезіозі на тлі перших 24 годин лікування. *Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи*: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти. 2025. С. 45–47. Форма участі: заочна (особистий внесок: проведення дослідження, збір та обробка біохімічних даних, аналіз динаміки показників, формулювання висновків, написання тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	12
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1 Анемія у собак: гематологічний та біохімічний профіль.....	24
1.1.1 Біохімічні та гематологічні особливості розвитку анемії.....	24
1.1.2 Види анемії.....	28
1.1.3 Імуноопосередкована гемолітична анемія.....	35
1.1.4 Діагностика та лікування імуноопосередкованої гемолітичної анемії.....	40
1.2 Гематологічний та біохімічний аналіз захворювання бабезіозу собак викликаного паразитом <i>B. canis</i>	45
1.2.1 Етіологія та біохімічний патогенез бабезіозу собак.....	45
1.2.2 Клінічні ознаки захворювання бабезіозу собак.....	51
1.2.3 Терапія та лікування бабезіозу собак викликаного паразитом <i>B. canis</i>	56
Висновки до розділу 1.....	65
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	68
2.1 Об'єкт та матеріали дослідження.....	68
2.2 Методи дослідження.....	70
2.2.1 Отримання дослідних речовин.....	70
2.2.2 Біохімічне дослідження функції гепатобіліарної системи та нирок.....	71
2.2.3 Визначення показників метаболізму вуглеводів та ліпідного профілю.....	73
2.2.4 Аналіз активності ферментів антиоксидантного захисту та маркерів оксидативного стресу.....	74
2.2.5 Дослідження електролітного балансу.....	75
2.2.6 Статистична обробка результатів.....	76
2.2.7 Дотримання біоетичних норм.....	76
РОЗДІЛ 3 ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАБЕЗІОЗУ СОБАК.....	78
3.1 Клінічний стан собак, хворих на бабезіоз, на початку дослідження.....	78

3.2 Гематологічний профіль під час інфікування <i>B. canis</i> на момент діагностики...	79
3.3 Динаміка гематологічних показників на тлі комбінованої етіотропної та патогенетичної терапії (імідопіран та преднізолон).....	83
Висновки до розділу 3.....	87
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ОКИСНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЗА БАБЕЗІОЗУ СОБАК ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ.	90
4.1 Біохімічні показники сироватки крові за первинного клінічного обстеження...	90
4.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові на тлі комбінованої етіотропної та патогенетичної терапії (імідопіран та преднізолон).....	95
4.3 Показники окисного стресу та антиоксидантного захисту у собак, інфікованих <i>B. canis</i> , та їхня динаміка під впливом терапії.....	101
4.3.1 Активність ферментів антиоксидантного захисту.....	101
4.3.2 Показники окисного стресу.....	103
Висновки до розділу 4.....	104
РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ.....	107
5.1 Обговорення результатів дослідження гематологічних та біохімічних змін за бабезіозу собак.....	107
5.2 Вплив терапії на біохімічні показники, окисний стрес та антиоксидантний захист.....	112
5.3 Обґрунтування ефективності застосованої схеми лікування.....	115
5.4 Порівняльний аналіз отриманих даних із результатами інших дослідників....	126
Висновки до розділу 5.....	138
ВИСНОВКИ.....	141
ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
ДОДАТКИ.....	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
РНК – рибонуклеїнова кислота
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
IFN- γ – гамма-інтерферон
IgG – імуноглобулін G
IgM – імуноглобулін M
ІОГА – імуноопосередкована гемолітична анемія
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛФ – лужна фосфатаза
MCV – середній корпускулярний об'єм (еритроцитів)
НАД⁺ – нікотинамідаденіндинуклеотид
НАДН – відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид
ОД – оптична щільність
RDW – ширина розподілу еритроцитів
СОД – супероксиддисмутаза
Th1 – Т-хелпери 1 типу
Th2 – Т-хелпери 2 типу
FIP – котячий інфекційний перитоніт
КТ – каталаза
B. canis – *Babesia canis canis*
B. gibsoni – *Babesia gibsoni*
B. conradae – *Babesia conradae*
B. vulpes – *Babesia vulpes* (колишня *Theileria annae*)
ДАТ – прямий тест Кумбса
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ІФА – імуноферментний аналіз

АФК – активні форми Оксигену

ФНП- α – фактор некрозу пухлин-альфа

DMT1 – транспортер двовалентних металів

JAK/STAT – сигнальний шлях (кіназа Янус/перетворювач сигналу та активатор транскрипції)

RBC – еритроцити (red blood cells)

WBC – лейкоцити (white blood cells)

PLT – тромбоцити (platelets)

HGB – гемоглобін (hemoglobin)

HCT – гематокрит (hematocrit)

MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті (mean corpuscular hemoglobin)

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (mean corpuscular hemoglobin concentration)

SNAP 4Dx Plus – комбінований імунохроматографічний тест для діагностики трансмісивних захворювань собак

ВСТУП

Актуальність роботи. На території України постійно реєструється бабезіоз собак. Раніше бабезіоз у собак називали «лісовою хворобою», тому що тварина піддавалась нападу заражених кліщів тільки під час прогулянки за містом [111]. Останніми роками ситуація кардинально змінилася. Справді, якщо в 1960-1970-х роках собаки заражались бабезіозом під час полювання на дачах і в лісах, то в кінці 1980-х – на початку 1990-х років більшість випадків захворювання собак реєстрували безпосередньо в межах міста [3]. Найчастіше собаки хворіють на бабезіоз після нападу кліщів у міських парках і скверах, і навіть у дворах. Цьому сприяло формування біотопів іксодових кліщів на міських територіях і різке збільшення їх чисельності в міських популяціях наприкінці 1980-х років [3]. Крім того, за останні кілька років захворюваність переважно культивованих порід собак збільшилась, із дворазовим почастішанням спалахів захворювання (навесні та восени) та загалом спорадичним характером. Зараз зареєстровано значну кількість випадків захворювання собак різних порід, і хвороба набуває все більшого поширення [1].

Бабезіоз собак – паразитарне захворювання, збудником якого є одноклітинні мікроскопічні організми [171]. Бабезія в основному живе на еритроцитах і може бути знайдена в плазмі та цитоплазмі клітин ретикуло-ендотеліальної системи. Бабезіоз – облігатно заразне захворювання. Це пояснюється тим, що передача збудника відбувається тільки через певного переносника – іксодового кліща [195]. Крім собак, бабезіозом хворіють дрібна і велика рогата худоба, копитні тварини, свині. Випадки бабезіозу також зареєстровані у людей [171].

Хвороба бабезіоз у собак відома з кінця 18 століття. На початку 19 століття це захворювання виявлено на території України [4]. Сьогодні ця інвазія дуже поширена серед собак на всіх континентах світу і в найрізноманітніших природно-кліматичних регіонах. Значною мірою це пов'язано з постійним та неконтрольованим збільшенням чисельності собак, особливо безпритульних,

відсутністю ефективних профілактичних заходів, антисанітарією у місцях виходу [33].

Після припинення обробки лісових масивів пестицидами розмноження іксодового кліща практично не регулюється, а його популяція продовжує збільшуватися [1]. Крім того, під час захворювання бабезіозом у собак відбуваються патологічні зміни в клітинах еритроцитів. Це приводить до розвитку гемолітичної анемії та погіршення загального стану організму [45].

Різний перебіг і результати інфікування *B. canis* припускають, що основні патологічні наслідки інфекції спричинені не самим паразитом (який спричиняє пряме пошкодження клітин і місцеві запальні процеси), а вторинною імунopatологією (наприклад, індукція аутоантитіл і утворення, і накопичення імунних комплексів, що складаються з антигену, антитіла та комплементу). Імунна відповідь господаря на *Babesia spp.* погано вивчена через кілька факторів, що впливають на відповідь, включаючи: гостру фазу, одужання та/або перехід до хронічної фази, різні перебіги/результати інфекції, можливість одночасної інфекції та індивідуальні відмінності, що спостерігаються в експериментальних собачих інфекціях [201].

Вважається, що бабезія, внутрішньоеритроцитарний паразит, викликає Th1-регульовану клітинну імунну відповідь, у якій гамма-інтерферон (IFN- γ) відіграє важливу роль у видаленні паразита з крові [198; 201]. Однак за трансмісивних захворювань собак в імунітеті хазяїна часто домінує гуморальна імунна відповідь, що регулюється Th2, а не клітинна імунна система, що регулюється Th1 [198]. Це спричиняє подальший патогенез, сприяючи стійкій інфекції та розвитку невідповідної вторинної імунної патології, описаної вище, що характеризується гіпергаммаглобулінемією, аутоантитілами та утворенням імунних комплексів [201].

Тому захворювання собак бабезіозом не втратило свого практичного значення для лабораторних досліджень. Важливо на цьому етапі дослідити саме вплив бабезіозу собак на функціональний стан органів (печінки, нирок) та на

розвиток гемолітичної анемії, та як лікування впливає на покращення загального стану організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася у межах та у зв'язку з науковими програмами, планами та темами НДР кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Молекулярні механізми адаптації до стресу та пошук природних адаптогенів» 2022-2024 рр (державний реєстраційний номер: 0122U001457), «Фізіолого-біохімічні зміни внаслідок тривалого стресу: адаптація та фактори ризику» (2025-2027 р.р., державний реєстраційний номер: № 0125U002225). А також в рамках договору № 4-18 про науково-технічне співробітництво між Дніпровським національним університетом імені Олеся Гончара та Дніпровським державним аграрно-економічним університетом.

Дослідження також пов'язане з державними цільовими програмами, спрямованими на підвищення епізоотичного благополуччя шляхом розробки більш ефективних заходів боротьби з бабезіозом собак, а також імпортозаміщення в галузі ветеринарних препаратів через вивчення ефективності комбінації вітчизняних препаратів. Крім того, робота відповідає міжнародним науковим пріоритетам у галузі протозоології, що стосуються дослідження механізмів резистентності паразитів та імунopatології трансмісивних захворювань, і може бути корисною для порівняльної патології та розуміння механізмів розвитку анемії при інфекційних захворюваннях. Таким чином, дисертаційна робота актуальна та тісно інтегрованою в прикладні наукові напрями, що реалізуються на різних рівнях.

Мета дослідження: виявити ефективність комплексного лікування за допомогою імідокарбу та преднізолону за гемолітичної анемії та порушеннях функцій внутрішніх органів у собак, спричинених протозойним паразитом *B. canis*.

Завдання дослідження:

1) дослідити гематологічний профіль та оцінити ступінь анемічного синдрому у собак, спонтанно інфікованих *B. canis*, на момент діагностики;

2) визначити динаміку біохімічних змін сироватки крові, що відображають функціональний стан внутрішніх органів (печінки, нирок) та метаболічні порушення за бабезіозу собак;

3) оцінити стан системи окисного стресу та антиоксидантного захисту в організмі собак за бабезіозу та їх динаміку;

4) проаналізувати вплив комбінованої терапії (імідопіран + преднізолон) на динаміку гематологічних, біохімічних показників та маркерів оксидативного стресу протягом перших 24 годин лікування;

5) на підставі отриманих результатів обґрунтувати ефективність та патогенетичну доцільність застосованої схеми лікування для корекції анемічного синдрому, поліорганних уражень та оксидативного стресу за бабезіозу собак.

Гіпотеза дослідження. Спостерігається причинно-наслідковий зв'язок між ступенем гематологічних порушень (гемолітичної анемії, тромбоцитопенії) та тяжкістю біохімічних змін і окисного стресу у сироватці крові собак, хворих на бабезіоз (*B. canis*). Передбачається, що розвиток анемічного синдрому та ураження внутрішніх органів (печінки, нирок) не є виключно наслідком механічного руйнування еритроцитів паразитом, а значною мірою обумовлений вторинними патологічними процесами. До них належать: активація перекисного окиснення ліпідів, порушення балансу системи антиоксидантного захисту, імуноопосередковані реакції та інтоксикація продуктами розпаду клітин. Відповідно, основне теоретичне припущення полягає в тому, що комбінована терапія, яка поєднує етіотропний препарат імідопіран (для знищення збудника) та патогенетичний препарат преднізолон (для пригнічення запальної та імунної відповіді, зниження оксидативного стресу), буде значно ефективнішою порівняно з монотерапією імідопіраном. Такий підхід не тільки сприяє ерадикації паразита, але й дозволяє швидше купувати патогенетичні ланки захворювання, що зумовлює меншу тяжкість ускладнень, прискореної нормалізації гематологічних і біохімічних показників та, як наслідок, коротшого терміну одужання тварин.

Об'єкт дослідження: собаки, хворі на бабезіоз, на території м. Дніпра.

Предмет дослідження: зміни лабораторних показників крові (оксидативний стрес, функція печінки/нирок, клітинний склад) на тлі лікування імідокарбом та преднізолоном.

Методи дослідження. Гематологічні дослідження включали проведення загального клінічного аналізу крові на автоматизованому гематологічному аналізаторі MicroCC-20 Plus та мікроскопію мазків крові. Біохімічні дослідження сироватки крові виконували на напівавтоматичному аналізаторі BS-3000M і включали визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), концентрації загального білірубіну, сечовини, креатиніну, загального білка, альбуміну, глюкози та електролітів. Окисно-антиоксидантний статус оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ). Для статистичної обробки отриманих результатів використовували методи статистичної обробки (StatSoft STATISTICA, версія 10.0., ANOVA, Tukey HSD, критерій Манна-Вітні).

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено комплексне дослідження ефективності комбінації імідопірану, що використовується для лікування бабезіозу, та преднізолону, стероїдного протизапального препарату, у лікуванні гемолітичної анемії у собак. Дослідження підтвердило ефективність цієї комбінації, порівнюючи її з іншими методами лікування та аналізуючи клінічні результати.

Визначені нові деталі механізму дії імідопірану на бабезії та його вплив на організм собаки, включаючи вплив преднізолону на зменшення запальних процесів та аутоімунних реакцій за бабезіозу. Оптимальні дози імідопірану та преднізолону встановлено для досягнення найкращого лікувального результату при мінімальних ризиках побічної дії.

Оцінено динаміку клінічних показників у собак, які отримували лікування. Виявлено, що зміни в гематологічних та біохімічних аналізах, зокрема активність лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та супероксиддисмутази (СОД) можуть бути інформативними маркерами ефективності терапії та прогнозу одужання.

Практичне значення одержаних результатів. Дослідження гемолітичної анемії у собак, викликаной бабезіозом, і її лікування імідопіраном та преднізолоном включає декілька важливих аспектів. По-перше, розроблені та впроваджені оптимальні схеми лікування бабезіозу у собак із використанням комбінації імідопірану та преднізолону дозволяють досягти високої ефективності терапії з мінімальними побічними ефектами. Це забезпечує ветеринарним лікарям нові інструменти для ефективного лікування захворювання. По-друге, встановлені дози імідопірану та преднізолону з урахуванням різних стадій захворювання та індивідуальних особливостей пацієнтів сприяють індивідуалізованому підходу до лікування, що підвищує шанси на одужання та покращує якість життя тварин. По-третє, визначені клінічні маркери, що можуть служити індикаторами ефективності лікування та прогнозу одужання, допомагають ветеринарним лікарям оперативно оцінювати стан хворих тварин і коригувати лікування в реальному часі.

Результати дослідження мають практичне значення насамперед для фундаментальних аспектів біології паразита та біохімії патогенезу. Вивчення механізмів оксидативного стресу та метаболічних порушень розкривають ключові деталі взаємодії між збудником та організмом господаря. Ці знання мають широку наукову цінність, доповнюючи загальне розуміння паразитарних систем. Отримані дані формують основу для розвитку вдосконалених методів діагностики та цілеспрямованих терапевтичних підходів. Практичне застосування включає розробку навчальних ресурсів та підвищення кваліфікації фахівців. У довгостроковій перспективі це сприятиме створенню нових стратегій, спрямованих на зменшення тяжкості захворювання та покращення результатів лікування.

Дані дослідження впроваджено в освітній процес на кафедрі біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара при викладанні дисциплін: «Біохімія», «Імунохімія», «Медична біохімія». Результати роботи впроваджені до науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК «Biosafety-Center» (МАП України, м. Дніпро) та ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий» (м. Дніпро, Україна).

Особистий внесок здобувача. Авторкою дисертаційної роботи самостійно опрацьовано та проаналізовано фахову наукову літературу за тематикою дослідження, проведені експериментальні дослідження та виконана статистична обробка одержаних результатів. Сформульовано основні положення дисертаційної роботи. Підготовлено до друку наукові праці, у яких викладено ключові результати дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на низці вітчизняних та міжнародних наукових заходів. Зокрема, матеріали досліджень були апробовані на VI Міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакології в забезпеченні активного довголіття» у Києві, Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвяченій 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича Стояновського, та Щорічній науковій конференції молодих науковців «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2023» у Києві.

Також результати досліджень були представлені на VII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», Міжнародній науковій конференції Current Problems of Biochemistry, Cell Biology and Physiology у Дніпрі та Міжнародній літній школі «Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine» в Одесі.

Окрім того, матеріали роботи були апробовані на XI Регіональній, I Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» у Дніпрі, Шостій міжнародній конференції «Actual Problems of Fundamental Science» у Луцьку та Світязі, а також на X Міжнародній науково-практичній конференції викладачів і здобувачів вищої освіти «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи».

Публікації. Результати досліджень відображено в 13 наукових публікаціях: 4 статтях (2 реферовані у наукометричних базах Scopus та Web of Science, 2 – у

вітчизняних фахових виданнях категорії Б) та 9 тезах матеріалів міжнародних і вітчизняних конференцій, форумів та з'їздів (ДОДАТКИ).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду фахової літератури, матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (203 найменування, з яких 170 – іншомовних). Загальний обсяг дисертації становить 175 сторінок. Текст ілюстровано 25 рисунками та 1 таблицею.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Анемія у собак: гематологічний та біохімічний профіль

1.1.1 Біохімічні та гематологічні особливості розвитку анемії

Анемія – це патологічний стан, який визначають через зниження киснево-транспортної функції крові внаслідок абсолютної або відносної недостатності еритроцитів чи гемоглобіну [35]. Гемоглобін – внутрішньоклітинний тетрамерний металопротеїн еритроцитів, що забезпечує зворотне зв'язування та транспорт молекулярного кисню до тканин. З огляду на це, будь-яке зменшення концентрації гемоглобіну або кількості еритроцитів детермінує розвиток циркуляторно-гіпоксичного синдрому [65; 194]. Етіопатогенетична класифікація анемії передбачає їх поділ на три основні категорії: постгеморагічні (внаслідок крововтрати), дизеритропоетичні (внаслідок порушення продукції еритроцитів) та гемолітичні (внаслідок прискореного руйнування еритроцитів) [60].

Клінічна маніфестація анемії тісно корелює зі швидкістю її розвитку, що визначає ступінь активації компенсаторних механізмів. За хронічного перебігу організм адаптується завдяки підвищенню серцевого викиду, зростанню продукції еритропоєтину, збільшенню внутрішньоклітинної концентрації 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах [65; 194]; відповідно, клінічна симптоматика часто має неспецифічний характер (астенія, задишка) [50]. На противагу цьому, гостра анемія (масивна крововтрата, блискавичний гемоліз) спричиняє декомпенсовану тканинну гіпоксію, яка проявляється неврологічними порушеннями (сплутаність свідомості) та гемодинамічними розладами [61; 163]. Такий об'єктивний симптом як блідість слизових оболонок лікар виявляє лише за значного зниження рівня гемоглобіну [50], що зумовлює необхідність лабораторної верифікації діагнозу [201]. Клінічні прояви часто доповнюються симптомами основного захворювання: жовтяницею та гемоглобінурією за гемолітичної анемії (наприклад, за бабезіозу [61; 169]), уремією за ниркової недостатності [50].

Біохімічний аналіз патогенезу анемії потребує розгляду молекулярних основ синтезу та функціонування гемоглобіну. Структура гемоглобіну включає простетичну групу гем (з атомом Fe^{2+} у центрі порфіринового кільця) та глобінові поліпептидні ланцюги. Порушення біосинтезу гему (дефіцит заліза, порфірії) або глобіну (таласемії) спричиняє утворення нефункціонального гемоглобіну та розвиток тканинної гіпоксії [65; 194]. Гіпоксія, своєю чергою, активує анаеробний гліколіз, викликає лактацидоз, порушує синтез аденозинтрифосфату та функціонування іонних транспортних систем, зокрема Na^+/K^+ -АТФази [125; 194].

Тривалість циркуляції еритроцитів у кровоносному руслі детермінована внутрішньоклітинними біохімічними процесами. Їхнє природне старіння супроводжується кумулятивним оксидативним пошкодженням мембранних білків (спектрин, актин) та ліпідів, а також зниженням активності ключових антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Ці зміни слугують сигналом для розпізнавання та елімінації старих клітин макрофагами ретикулоендотеліальної системи [120; 121; 174]. Подальший катаболізм гемоглобіну за участю індукцибельної гем-оксигенази з утворенням білівердину, білірубину та монооксиду карбону, а також рециклінг заліза за допомогою трансферину належать до ключових ланок системного метаболізму заліза [65].

Морфологічна класифікація анемій за середнім корпускулярним об'ємом (MCV) інтегрально відображає біохімічні порушення еритропоезу:

- мікроцитарна анемія ($\text{MCV} < 60$ фл у собак) найчастіше виникає внаслідок дефіциту заліза, що порушує синтез гему. Лімітування доступності заліза для феррохелатази – мітохондріального ферменту, що вбудовує Fe^{2+} у протопорфірин IX, спричиняє накопичення вільних порфіринів та формування гіпохромних еритроцитів. Компенсаторне посилення мітотичних поділів еритробластів зумовлює утворення клітин зі зменшеним об'ємом – мікроцитів [65; 194];

- макроцитарна анемія ($\text{MCV} > 72$ фл у собак) класично виникає за дефіциту кобаламіну (вітамін B12) або фолатів – кофакторів, критичних для біосинтезу тимідину та пуринових нуклеотидів. Порушення швидкості реплікації ДНК при

збереженому синтезі РНК та білка спричиняє дисоціацію дозрівання ядра та цитоплазми, внаслідок чого формуються мегалобласти [65; 194]. Макроцитоз також супроводжує регенераторні анемії через передчасний вихід у периферичну кров великих клітин-попередників – ретикулоцитів [201];

- нормоцитарна анемія (MCV 60–72 фл у собак) часто асоційована з гострою крововтратою, гемолізом або анемією хронічних захворювань. У цьому разі патогенетичним чинником виступає не якісний дефект еритропоезу, а кількісна втрата зрілих клітин або відносна недостатність продукції внаслідок супресії кісткового мозку прозапальними цитокінами [50; 169].

Морфологічна класифікація ґрунтується на порушеннях у фундаментальних біохімічних шляхах, що забезпечують еритропоез, і використовують як ключовий інструмент для вірогідного формулювання гіпотез щодо уражених метаболічних ланцюгів.

Терапія анемії має патогенетичне обґрунтування і спрямована на корекцію конкретних біохімічних дефектів. Вітамінні добавки, що вводяться перорально (фолієва кислота, кобаламін) або внутрішньом'язово (кобаламін), усувають специфічну недостатність [60]. З біохімічного погляду, ця терапія має на меті усунення причини мегалобластної анемії. Кобаламін виступає кофактором метіонінсинтази, яка каталізує реакцію перетворення гомоцистеїну на метіонін з одночасною регенерацією тетрагідрофолату з 5-метил-ТГФ. Фолієва кислота у формі тетрагідрофолату забезпечує перенесення одновуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу тимідилату та пуринових основ. Дефіцит будь-якого з цих вітамінів блокує поділ клітин еритроїдного ряду, що й зумовлює утворення макроцитів [65; 194].

Залізодефіцитну анемію легкого та помірного ступеня коригують пероральним призначенням препаратів двовалентного феруму (сульфат, фумарат або глюконат заліза). Біохімічно ці сполуки забезпечують доставку Fe^{2+} , яке активно абсорбується в проксимальних відділах тонкої кишки за участю транспортера двовалентних металів DMT1 (divalent metal transporter 1). Токсичність вільних іонів заліза пов'язана з їхньою здатністю каталізувати

утворення високореакційних гідроксильних радикалів через реакцію Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH} + \text{OH}^-$), які спричиняють пошкодження ліпідів клітинних мембран, білків та ДНК клітин епітелію травного каналу [65].

За анемії, асоційованої з хронічною хворобою нирок, лікарі застосовують рекомбінантний еритропоетин (епоетин альфа) для стимуляції еритропоезу. Біохімічне обґрунтування полягає в тому, що за ниркової недостатності знижується продукція еритропоєтину – глікопротеїдного гормону, який синтезують інтерстиціальні фібробласти нирок; цей гормон виступає ключовим фактором виживання, проліферації та диференціювання еритроїдних попередників у кістковому мозку. Рекомбінантний еритропоетин активує гомодимерний рецептор еритропоєтину на поверхні клітин-мішеней, запускаючи внутрішньоклітинний сигнальний каскад JAK/STAT, що стимулює еритропоез [65; 194]. За наявності супутнього запалення або дефіциту заліза доцільно одночасне парентеральне введення феруму [76], оскільки активований кістковий мозок потребує значної кількості заліза для синтезу гемоглобіну. Запалення, через індукцію синтезу гепсидину – гормону, що блокує вивільнення заліза з макрофагів та його абсорбцію в кишечнику, створює стан функціонального дефіциту феруму навіть за нормальних його загальних запасів в організмі [47; 202].

У випадках неефективності пероральної терапії, потреби швидкої корекції (передопераційний період) або порушення абсорбції (запальні захворювання кишечника) лікарі призначають парентеральні препарати заліза. Ці засоби (залізо-декстран, залізо-глюконат) містять ферум у тривалентній формі (Fe^{3+}), стабілізований вуглеводною матрицею. Після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення комплекс фагоцитують макрофаги ретикулоендотеліальної системи, де залізо вивільняється та надходить до пулу феруму, зв'язаного з феритином. Парентеральне введення уможливлює швидке поповнення запасів заліза, оминаючи кишковий бар'єр, на який впливає гепсидин [72].

Трансфузію еритроцитарної маси безсимптомним тваринам не рекомендують, поки рівень гемоглобіну не знизиться нижче 70–80 г/л [60]. Це

обмеження ґрунтується на фізіологічних механізмах компенсації: за помірної анемії організм забезпечує адекватну доставку кисню до тканин завдяки зсуву кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо (внаслідок підвищення 2,3-дифосфогліцерату), тахікардії та зростанню серцевого викиду. Раннє переливання не покращує виживаності [83] і може спричинити імуносупресію, перевантаження залізом та алоїмунізацію. Трансфузію проводять лише за серцево-судинної нестабільності [56], коли компенсаторні механізми вичерпані, а гостра гіпоксія загрожує функції життєво важливих органів. Біохімічною метою в цій ситуації виступає негайне підвищення киснево-транспортної спроможності крові шляхом введення функціонального гемоглобіну в складі нативних еритроцитів.

1.1.2 Види анемій

Класифікація анемій у тварин базується на етіопатогенетичних, морфологічних та патогенетичних критеріях, що відображають гетерогенність механізмів порушення киснево-транспортної функції крові.

Гемолітична анемія [57] репрезентує групу патологічних станів, спільним патогенетичним чинником яких є передчасне руйнування (гемоліз) еритроцитів. З біохімічного погляду, гемоліз являє собою порушення структурної цілісності ліпідного бішару та цитоскелета еритроцита, що зумовлює вивільнення внутрішньоклітинного вмісту, насамперед гемоглобіну, у плазму крові. Фізіологічно це активує каскад компенсаторних та патологічних реакцій. Вільний гемоглобін зв'язується з гаптоглобіном – плазмовим глікопротеїном, утворюючи комплекс гемоглобін-гаптоглобін, який інтерналізується гепатоцитами та макрофагами ретикулоендотеліальної системи через рецептор CD163 для подальшого катаболізму. Виснаження резервів гаптоглобіну уможливорює фільтрацію вільного гемоглобіну в ниркових клубочках, що спричиняє утворення гемоглобінових циліндрів у канальцях та потенційний розвиток гострого тубулярного некрозу з формуванням гострої ниркової недостатності [65; 131].

Клінічна маніфестація гемолізу у собак включає іктеричність шкіри та слизових оболонок (жовтяниця), а також виділення сечі темно-коричневого або

бурого кольору (гемоглобінурія). Зазначені симптоми є прямим наслідком біохімічних процесів: за інтенсивного гемолізу потужність ретикулоендотеліальної системи виявляється недостатньою для утилізації всього об'єму звільненого гему. Надлишок некон'югованого (непрямого) білірубіну, який характеризується ліпофільністю та здатністю зв'язуватися з еластичними волокнами шкіри і слизових, накопичується в тканинах, зумовлюючи їхнє жовте забарвлення. Гемоглобінурія виникає за умови, коли концентрація вільного гемоглобіну в плазмі перевищує нирковий поріг реабсорбції, що для собак становить приблизно 0,5-1,0 г/л [65; 163].

Етіологічні чинники гемолітичної анемії включають дію гемолітичних отрут, інфекційних агентів та гемопаразитів. Біохімічні механізми гемолізу характеризуються різноманітністю:

- гемолітичні отрути (плумбум, цинк, мідь) реалізують свою дію через інгібування ключових ферментних систем еритроцитів. Наприклад, плумбум пригнічує амінолевулінатдегідратазу та ферохелатазу, порушуючи синтез гему, а також спричиняє оксидативний стрес із наступним утворенням тілець Гайнца та деградацією мембранних структур [17; 65; 194];

- інфекційні агенти та гемопаразити. Показовим прикладом є бабезіоз (піроплазмоз) собак [24; 25; 61], спричинений найпростішими роду *Babesia*, які паразитують безпосередньо в еритроцитах. Метаболічна активність паразитів індукує:

- пряме механічне пошкодження мембрани еритроцита під час меруляції та виходу мерозоїтів [108];

- активацію оксидативного стресу. Продукти життєдіяльності бабезій та імунна відповідь макроорганізму стимулюють генерацію активних форм Оксигену (АФК), які ініціюють перекисне окиснення ліпідів мембран та оксидативну модифікацію білків, зокрема гемоглобіну. Це знижує деформованість еритроцитів та робить їх мішенню для елімінації макрофагами селезінки [47; 144; 174];

- імуноопосередкований гемоліз. Експозиція антигенів паразита на поверхні інфікованих еритроцитів, а також неоантигенів, що утворюються внаслідок

модифікації мембранних білків, індукує синтез аутоантитіл. Це спричиняє комплемент-опосередкований лізис або посилений фагоцитоз клітин макрофагами [107; 156; 169]. Сучасні дослідження демонструють підвищення концентрації прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), який не лише потенціює гемоліз, але й супресує еритропоез на рівні кісткового мозку [97; 124; 202].

Постгеморагічна анемія [67] зумовлена внутрішньою або зовнішньою крововтратою. Патофізіологічно гостра крововтрата спричиняє зменшення об'єму циркулюючої крові (гіповолемію), що загрожує розвитком гіповолемічного шоку. Компенсаторна відповідь організму реалізується через активацію симпатoadреналової системи, яка індукує вазоконстрикцію, тахікардію та зростання серцевого викиду [34]. З біохімічного погляду, ключовим процесом є гемоделиція – переміщення рідини з інтерстиціального простору в судинне русло для відновлення об'єму циркулюючої крові, що спричиняє гемодилицію та зниження гематокриту [65; 194].

Діагностика ускладнюється за внутрішньої кровотечі, особливо за хронічного перебігу процесу [36]. За умов хронічної крововтрати (наприклад, за виразкових уражень шлунково-кишкового тракту) втрати феруму перевищують його надходження з кормом, що з часом детермінує розвиток залізодефіцитної анемії. Біохімічними маркерами цього стану є зниження концентрації сироваткового заліза та феритину, а також зростання загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки [37]. Лімітування доступності заліза для ферохелатази унеможливорює синтез гему, наслідком чого є утворення мікроцитарних гіпохромних еритроцитів [65; 194]. Клінічно це проявляється блідістю слизових оболонок (внаслідок зниженого вмісту гемоглобіну) та можливою появою петехій. Останні можуть свідчити про супутню тромбоцитопенію або порушення системи гемостазу внаслідок втрати факторів згортання разом із кров'ю [50].

Гіпопластична анемія [68] об'єднує стани, що виникають внаслідок дефіциту есенціальних мікроелементів, вітамінів або білків, необхідних для нормального еритропоезу. Це нерегенераторна анемія, спричинена порушенням проліферації та

диференціації клітин-попередниць у кістковому мозку. Біохімічні механізми кожного дефіциту мають специфічний характер:

- ферум: входить до складу гему. Його недостатність порушує біосинтез гемоглобіну, спричиняє накопичення протопорфірину IX в еритроцитах та формування мікроцитів [65];

- купрум: виступає кофактором церулоплазміну (фероксидази), який каталізує окиснення Fe^{2+} до Fe^{3+} , необхідне для зв'язування з трансферином. Дефіцит Купруму порушує транспорт феруму, індукуючи анемію, фенотипово подібну до залізодефіцитної [65; 194];

- кобаламін (вітамін B12) та фолати (вітамін B9): як детально описано вище, виконують функцію кофакторів у процесах біосинтезу нуклеотидів. Їхній дефіцит спричиняє мегалобластний тип еритропоезу з утворенням макроцитів [65; 194];

- піридоксин (вітамін B6): у формі піридоксальфосфату є кофактором δ -амінолевулінатсинтази – першого ферменту в каскаді біосинтезу порфіринів. Його недостатність лімітує швидкість синтезу гему [65].

Навіть за умови адекватного надходження нутрієнтів з кормом, можливий розвиток неповноцінного кровотворення внаслідок токсичного ураження кісткового мозку [39]. Токсини можуть акумулюватися в організмі після тяжких інфекційних захворювань або за метаболічних порушень. Біохімічні механізми токсичного впливу охоплюють:

- пригнічення синтезу ДНК (наприклад, хлорамфеніколом);
- пошкодження мітохондрій та порушення енергетичного метаболізму в гемопоетичних клітинах;
- інгібування специфічних ферментних систем, критичних для поділу клітин [65; 194].

Аліментарна анемія [72] належить до категорії гіпопластичних анемій і розвивається в цуценят раннього віку за незбалансованого вигодовування. Патогенетично вона пов'язана з недостатнім надходженням феруму з кормом і є класичним прикладом мікроцитарної гіпохромної анемії. У новонароджених цуценят запаси феруму обмежені, тоді як молоко характеризується низьким

вмістом цього мікроелемента. Інтенсивне зростання та експансія об'єму крові потребують значної кількості феруму для синтезу гемоглобіну. За його недостатності в раціоні розвивається анемія. Біохімічно це проявляється зниженням активності ферумвмісних ферментів, зокрема цитохромів дихального ланцюга, що може погіршувати енергетичний метаболізм у всіх типах клітин, а не лише в еритроїдних [65; 194]. Рідкісними причинами є вроджені порушення абсорбції феруму в кишечнику, пов'язані з дефектами транспортерів двовалентних металів (DMT1) в ентероцитах або порушенням його експорту через базолатеральну мембрану за участю феропортину, функція якого регулюється гепсидином [65].

Апластична анемія [73] є найтяжчою формою нерегенераторної анемії, що характеризується гіпоплазією або аплазією кісткового мозку з заміщенням гемопоетичної тканини жировою. При цьому порушується продукція не лише еритроцитів, але й лейкоцитів та тромбоцитів, що формує картину панцитопенії. З біохімічного та фізіологічного погляду, це означає майже повне припинення проліферації поліпотентних стовбурових гемопоетичних клітин.

Тяжкий перебіг гіпопластичної анемії може трансформуватися в апластичну. Етіологічні чинники різноманітні: ідіопатичні, спадкові, спричинені лікарськими засобами (нестероїдні протизапальні препарати, протисудомні засоби), інфекційними агентами (парвовірус), хімічними сполуками або іонізуючим випромінюванням. Біохімічні механізми включають:

- пряме пошкодження ДНК стовбурових клітин;
- аутоімунну агресію, за якої Т-лімфоцити атакують і руйнують гемопоетичні попередники. При цьому вивільняються цитокіни (інтерферон-гама, ФНП- α), які індукують апоптоз стовбурових клітин через активацію каспазного каскаду [65; 194];
- порушення мікрооточення кісткового мозку, коли стромальні клітини втрачають здатність продукувати необхідні гемопоетичні фактори росту.

Клінічна картина включає не лише симптоми анемії (слабкість, блідість), але й наслідки нейтропенії (підвищена сприйнятливість до інфекцій) та тромбоцитопенії (геморагічний синдром з петехіями та кровотечами) [50; 65].

Мікроцитарна анемія є наслідком порушення синтезу гемоглобіну, що може бути спричинено кількома етіологічними чинниками:

- дефект синтезу гему [68];
- залізодефіцитна анемія (мікроцитоз не завжди є обов'язковою ознакою);
- анемія хронічного захворювання (частіше проявляється як нормоцитарна анемія) [82];
- дефект синтезу глобіну [76];
- різні патології, пов'язані з нестабільними формами гемоглобіну.

Макроцитарна анемія, найпоширенішою формою якої є мегалобластна анемія, пов'язана з дефіцитом кобаламіну, фолатів або обох кофакторів одночасно. Дефіцит зазначених вітамінів може бути зумовлений як недостатнім надходженням з кормом, так і порушенням їхньої абсорбції в кишечнику. Характерною особливістю є те, що дефіцит фолатів зазвичай не супроводжується неврологічною симптоматикою, тоді як недостатність кобаламіну часто спричиняє неврологічні порушення.

Перніціозна анемія зумовлена дефіцитом внутрішнього фактора Касла – глікопротеїну, що секретується парієтальними клітинами шлунка та необхідний для абсорбції кобаламіну в термінальному відділі клубової кишки. Відсутність внутрішнього фактора може виникати внаслідок аутоімунного ураження парієтальних клітин (атрофічний гастрит) або продукції антитіл проти самого внутрішнього фактора [84].

Макроцитарна анемія також може бути спричинена резекцією значної частини шлунка, наприклад, під час баріатричних операцій, що зумовлює зниження абсорбції кобаламіну та фолатів [83]. Патології гепатобіліарної системи також можуть індукувати макроцитоз. Певні фармакологічні препарати (метотрексат, зидовудин) та токсичні сполуки (важкі метали) здатні пригнічувати реплікацію ДНК.

Макроцитарну анемію диференціюють на мегалобластну та немегалобластну форми. Мегалобластна анемія характеризується порушенням синтезу ДНК при збереженому синтезі РНК, що лімітує поділ клітин-попередниць [102]. Морфологічною ознакою часто є гіперсегментація ядер нейтрофілів (6-10 часточок). Немегалобластні макроцитарні анемії мають іншу етіологію (не пов'язану з порушенням синтезу ДНК) і виникають, наприклад, за патологій печінки. Крім неспецифічних симптомів анемії, специфічні ознаки дефіциту кобаламіну включають периферичну нейропатію та підгостру комбіновану дегенерацію спинного мозку, що проявляється порушенням рівноваги внаслідок ураження задніх стовпів [109]. Інші ознаки можуть включати глосит та атрофію сосочків язика.

Нормоцитарна анемія діагностується за зниження загального рівня гемоглобіну при збереженні нормального середнього об'єму еритроцитів. Етіологічні чинники включають: гостру крововтрату, анемію хронічного захворювання, апластичну анемію, гемолітичну анемію на ранніх стадіях [91].

Диморфна картина в мазку периферичної крові спостерігається за наявності двох одночасних популяцій еритроцитів, що різняться за розміром та вмістом гемоглобіну. Наприклад, у тварини, якій нещодавно проведено трансфузію для корекції залізодефіцитної анемії, циркулюватимуть дрібні гіпохромні еритроцити власного походження та нормоцитарні нормохромні донорські клітини [85]. Аналогічно, після трансфузії тварині з тяжким дефіцитом фолатів або кобаламіну спостерігатимуться дві популяції, однак у цьому разі власні еритроцити будуть макроцитарними. За сидеробластної анемії (порушення синтезу гему, спричинене дисфункцією печінки, токсинами, аліментарними дефіцитами або вродженими патологіями) також може формуватися диморфна картина [76]. Непрямим доказом наявності кількох популяцій є збільшення ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), що свідчить про анізоцитоз.

Інші форми анемій:

- анемія з тільцями Гайнца [101]. Тільця Гайнца є внутрішньоклітинними включеннями, що утворюються в цитоплазмі еритроцитів внаслідок оксидативної

денатурації гемоглобіну та виглядають як маленькі темні гранули при світловій мікроскопії. Етіологічні чинники включають застосування лікарських засобів (ацетамінофен/парацетамол) [110], вживання рослин роду *Allium* (цибуля, часник) котами та собаками [83], інтоксикацію цинком (внаслідок проковтування монет, карбованих після 1982 року) [125], споживання конями сухого листа червоного клену [105];

- гіперанемія – тяжка форма анемії, за якої гематокрит знижується нижче 10 % [83];

- рефрактерна анемія – форма анемії, резистентна до стандартної терапії [128], часто асоційована з мієлодиспластичними синдромами [83]. Залізодефіцитна анемія також може набувати рефрактерного характеру як прояв шлунково-кишкових патологій, що порушують абсорбцію феруму або спричиняють приховану кровотечу [109];

- трансфузійно-залежна анемія – стан, що потребує регулярних гемотрансфузій для підтримання життєдіяльності [97]. Повторні трансфузії асоційовані з ризиком перевантаження організму залізом [114], що може вимагати застосування хелатної терапії для виведення надлишкового феруму [117].

1.1.3 Імуноопосередкована гемолітична анемія

Імуноопосередкована гемолітична анемія (ІОГА) належить до патологічних станів, за яких руйнування еритроцитів відбувається внаслідок дії аутоантитіл або імунних комплексів. Гемоліз може реалізовуватися безпосередньо в судинному руслі (внутрішньосудинний) або в органах ретикулоендотеліальної системи (позасудинний) [109]. Найчастіше елімінація опсонізованих еритроцитів відбувається в селезінці, однак цей процес можливий також у печінці, кістковому мозку або внаслідок механічного пошкодження клітин, зокрема за наявності протезних клапанів серця [111]. Гемолітична анемія становить приблизно 5 % усіх випадків анемій [131]. Клінічні прояви варіюють від неспецифічних симптомів до загрозливих для життя системних ускладнень [111]. Загальноприйнята класифікація передбачає поділ гемолітичних анемій на вроджені (ендогенні) та

набуті (екзогенні) залежно від локалізації первинного дефекту [114]. Вибір терапевтичної стратегії визначається типом та етіологією гемолітичного процесу [131].

Клінічна симптоматика ЮГА охоплює ознаки, характерні для анемічного синдрому загалом: загальна слабкість, блідість слизових оболонок, задишка, тахікардія [131]. Специфічні прояви, асоційовані безпосередньо з гемолізом, включають пропасницю, іктеричність склер і шкіри, темне забарвлення сечі (гемоглобінурія), спленомегалію [111]. Детальний аналіз анамнестичних даних може надати ключову інформацію щодо потенційної етіології гемолізу: застосування лікарських засобів, наявність аутоімунних розладів, реакції після гемотрансфузій, протезування клапанів серця або інші супутні патології [129].

Хронічний перебіг гемолізу асоційований із підвищеною екскрецією білірубіну в жовчні протоки, що створює передумови для формування біліарного сладжу та холелітіазу [135]. Персистентне вивільнення вільного гемоглобіну корелює з розвитком легеневої гіпертензії внаслідок виснаження оксиду азоту та вазоконстрикції. Це, своєю чергою, може спричиняти синкопальні стани, кардіалгію та прогресуючу задишку [142]. Легенева гіпертензія за відсутності корекції зумовлює правошлуночкову серцеву недостатність, що клінічно маніфестує периферичними набряками та асцитом [142].

Причини гемолітичної анемії диференціюють залежно від локалізації первинного дефекту: ендогенні (пов'язані з внутрішніми властивостями еритроцитів) та екзогенні (зумовлені зовнішніми чинниками) [146]. Ендогенні фактори охоплюють порушення структури мембранних білків, дефекти метаболічних шляхів та підвищену чутливість до оксидативного стресу. Екзогенні чинники включають імунну агресію та мікросудинну ангіопатію, за якої еритроцити зазнають механічного пошкодження під час циркуляції [135].

Спадкові (вроджені) форми гемолітичної анемії можуть бути зумовлені:

- дефектами біосинтезу компонентів мембрани еритроцитів (спадковий сфероцитоз, спадковий еліптоцитоз) [153];

- порушеннями синтезу глобінових ланцюгів (таласемії, вроджена еритропоестична анемія) [131];

- ензимопатіями – дефіцитом ключових ферментів енергетичного метаболізму, зокрема глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та піруваткінази, що лімітує здатність еритроцитів протистояти оксидативному стресу.

Набуті форми гемолітичної анемії можуть бути спричинені імуноопосередкованими механізмами, дією лікарських засобів, токсинів, інфекційними агентами, термічними факторами (опіки) [141; 153]. Імуноопосередковані причини поділяють на транзиторні (пов'язані з минулими станами) [158] та персистентні (зумовлені хронічними аутоімуними захворюваннями) [137].

Розрізняють два основні патогенетичні варіанти гемолізу: внутрішньосудинний та позасудинний [161].

Внутрішньосудинний гемоліз відбувається безпосередньо в судинному руслі [24]. Унаслідок цього вміст еритроцитів вивільняється в плазму крові, спричиняючи гемоглобінемію [25] та підвищуючи ризик гіпербілірубінемії [24]. Внутрішньосудинний гемоліз може активуватися за умови зв'язування з еритроцитами аутоантитіл, що ініціюють каскад комплементу з формуванням мембраноатакуючого комплексу, або внаслідок прямого пошкодження клітин гемопаразитами, зокрема *Babesia spp.* [29].

Позасудинний гемоліз реалізується в паренхіматозних органах – печінці, селезінці, кістковому мозку, лімфатичних вузлах [24]. Макрофаги ретикулоендотеліальної системи розпізнають, фагоцитують і руйнують структурно аномальні або опсонізовані антитілами еритроцити, вивільняючи некон'югований білірубін у плазму крові [27]. У фізіологічних умовах селезінка елімінує помірно пошкоджені еритроцити або клітини, вкриті IgG [31]; натомість серйозно пошкоджені еритроцити або клітини, опсонізовані IgM, руйнуються в циркуляції або печінці [29].

За інтенсивного позасудинного гемолізу можливе відкладання гемосидерину в селезінці, кістковому мозку, нирках, печінці та інших органах із розвитком вторинного гемосидерозу [141].

За умов прискореної деструкції еритроцитів організм намагається компенсувати втрати шляхом посилення еритропоезу. Однак за значного перевищення швидкості руйнування над продукцією розвивається анемія [32]. Накопичення білірубіну – продукту катаболізму гему – у крові спричиняє жовтяницю [29].

Молекулярні механізми підвищеної вразливості еритроцитів до гемолізу пов'язані з їхніми метаболічними особливостями. Унаслідок повної відсутності мітохондрій енергетичний метаболізм еритроцитів обмежений анаеробним гліколізом, а підтримання відновленого стану глутатіону та протидія оксидативному стресу забезпечуються виключно пентозофосфатним шляхом. Дефекти або лімітування потужності цих метаболічних шляхів спричиняють підвищену чутливість до оксидативного пошкодження та скорочення тривалості життя еритроцитів [142].

Внутрішньосудинний гемоліз супроводжується викидом внутрішньоклітинного вмісту в плазму. Вільний гемоглобін зв'язується з гаптоглобіном, утворюючи комплекс, що швидко елімінується з кровообігу [41]. Відповідно, зниження концентрації гаптоглобіну є діагностичним маркером гемолізу. Крім того, гемоглобін піддається оксидативній модифікації з вивільненням гемових груп, які можуть зв'язуватися з альбуміном (утворюючи метгемальбумін) або гемопексином. У подальшому гем перетворюється на білірубін і екскретується з калом та сечею [45].

Імуноопосередкована гемолітична анемія в собак і котів асоційована з високими показниками захворюваності та летальності [165; 169]. Патогенні аутоантитіла спрямовані проти епітопів мембрани еритроцитів [166; 169], що забезпечує опсонізацію клітин та їхню подальшу елімінацію макрофагами через взаємодію з Fc-рецепторами. Цей механізм є основним для позасудинного гемолізу. Додатково, активація системи комплементу може спричиняти як

посилення опсонізації (C3b), так і безпосередній лізис клітин через формування мембраноатакуючого комплексу (внутрішньосудинний гемоліз) [169].

Швидка верифікація діагнозу ЮГА та її диференціація від інших причин анемії має критичне значення для своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої терапії [42]. У науковій літературі описано різноманітні діагностичні критерії ЮГА, що базуються на документації імуноопосередкованого гемолізу або використанні проксі-маркерів цього явища. Однак консенсусу щодо остаточних діагностичних критеріїв наразі не досягнуто. Важливим етапом діагностичного пошуку є розмежування спонтанної (ідіопатичної) ЮГА та захворювання, асоційованого з потенційними тригерними факторами, оскільки усунення тригера (за можливості) є невід'ємним компонентом терапевтичної стратегії [170]. Водночас уніфіковані рекомендації щодо діагностичної оцінки тригерних факторів відсутні, а систематичний аналіз доказової бази щодо їхнього впливу на розвиток ЮГА залишається недостатньо розробленим. Узагальнення наявних доказів сприятиме вдосконаленню клінічної оцінки ймовірності залучення певної супутньої патології в етіологію ЮГА та оптимізації діагностичних алгоритмів для окремих пацієнтів [179].

Отже, імуноопосередкована гемолітична анемія є гетерогенною групою патологічних станів, об'єднаних спільним патогенетичним чинником – передчасною деструкцією еритроцитів, опосередкованою аутоантитілами або імунними комплексами. Залежно від механізму руйнування клітин розрізняють внутрішньосудинний (комплемент-опосередкований лізис) та позасудинний (Fc-опосередкований фагоцитоз) варіанти гемолізу. Ключовими біохімічними маркерами гемолітичного процесу є зниження концентрації гаптоглобіну, підвищення рівня некон'югованого білірубіну, гемоглобінемія та гемоглобінурія. Високі показники захворюваності та летальності за ЮГА в собак зумовлюють необхідність удосконалення діагностичних критеріїв та алгоритмів диференціації ідіопатичних форм від тригер-асоційованих станів для оптимізації терапевтичних підходів. Подальші дослідження молекулярних механізмів аутоімунної агресії та

розроблення стандартизованих протоколів діагностики становлять перспективний напрям сучасної ветеринарної гематології та імунопатології.

1.1.4 Діагностика та лікування імуноопосередкованої гемолітичної анемії

Діагностика анемії базується на комплексному аналізі клінічних ознак, описаних власником тварини, та результатах лабораторних досліджень, насамперед загального аналізу крові. Вибір терапевтичної стратегії визначається типом анемії та її етіологією. За наявності ідентифікованого етіологічного чинника першочерговим завданням є його усунення. У випадках, коли причина анемії залишається неочевидною, може виникнути потреба в дослідженні кісткового мозку [187].

Підтримувальна терапія передбачає застосування вітамінних препаратів, ін'єкційних форм залізовмісних засобів та забезпечення повноцінного годування [185]. За значної втрати еритроцитів використовують стимулятори гемопоезу та гемотрансфузії [189]. Профілактичні заходи включають збалансоване годування, належні умови утримання та своєчасне лікування супутніх захворювань [44].

Найбільш доступними для візуальної оцінки власниками симптомами є блідість слизових оболонок, пригнічений стан тварини (млявість, відмова від корму, слабкість) та червоне або коричневе забарвлення сечі, характерне для гемолітичної анемії [190].

Підтвердження наявності анемії здійснюють за допомогою загального клінічного аналізу крові, найбільш інформативним показником якого є гематокрит, що відображає об'ємну частку еритроцитів у крові. У здорових котів цей показник коливається в межах 30–46 %, у собак – 35–52 %. Зниження гематокриту нижче 30 % у котів та 35 % у собак є підставою для діагностування анемії [193].

Критичне значення має оцінка здатності кісткового мозку до компенсаторного посилення еритропоезу. Наявність у периферичній крові значної кількості молодих незрілих еритроцитів (ретикулоцитів) свідчить про регенеративний характер анемії та адекватну відповідь кісткового мозку на втрату

клітин [195]. За підозри на недостатню реакцію кісткового мозку проводять біопсію або аспірацію кісткового мозку з подальшим цитологічним дослідженням [196].

Біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі є обов'язковими компонентами діагностичного алгоритму за анемії, оскільки дозволяють оцінити функціональний стан органів та електролітний баланс [198]. Копрологічне дослідження необхідне для виявлення кишкових паразитів, що можуть спричиняти хронічну крововтрату. Виявлення паразитемії здійснюють мікроскопією мазків крові [196]. У котів обов'язковим є тестування на вірус лейкемії та збудників гемоплазмозу як поширених причин анемії [200].

Підрахунок ретикулоцитів та «кінетичний» підхід до класифікації анемії набувають дедалі ширшого застосування в спеціалізованих медичних центрах, частково завдяки можливостям автоматичних аналізаторів виконувати цей підрахунок [197]. Кількість ретикулоцитів є кількісним показником продукції нових еритроцитів кістковим мозком. Оцінка адекватності еритропоетичної відповіді передбачає розрахунок співвідношення між ступенем анемії та відповідним збільшенням кількості ретикулоцитів [178]. За значної анемії фактична відповідь може виявитися неадекватною навіть за «нормальної» абсолютної кількості ретикулоцитів [62].

За відсутності автоматичного підрахунку ретикулоцитів його виконують вручну після спеціального фарбування мазків крові [7]. Мікроскопічне дослідження дає змогу якісно оцінити тонкі зміни в кількості та морфології молодих еритроцитів. Новоутворені еритроцити зазвичай дещо більші та виявляють виражену поліхромазію порівняно зі старими клітинами [2]. Навіть за відомої причини крововтрати оцінка еритропоезу необхідна для визначення компенсаторної спроможності кісткового мозку [167].

За невизначеної етіології анемії клініцисти можуть застосовувати додаткові тести: швидкість осідання еритроцитів, визначення концентрації сироваткового заліза, трансферину, фолатів еритроцитів, електрофорез гемоглобіну, оцінку функції нирок (креатинін). Вибір тестів визначається клінічною гіпотезою [101]. У складних діагностичних випадках дослідження кісткового мозку дає змогу

безпосередньо оцінити клітини-попередниці еритропоезу, однак через інвазивність цю процедуру виконують лише за необхідності підтвердження або виключення серйозної патології.

«Кінетичний» підхід забезпечує найбільш клінічно значущу класифікацію анемії, засновану на оцінці гематологічних параметрів, насамперед кількості ретикулоцитів [154]. Цей підхід уможлиблює диференціацію дефектів, пов'язаних зі зниженою продукцією еритроцитів, від станів із посиленням їх руйнуванням або втратою. Клінічні ознаки втрати або руйнування еритроцитів включають аномалії в мазках периферичної крові, підвищену активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), що вказує на клітинну деструкцію, або клінічні ознаки кровотечі та відповідні рентгенологічні дані [69].

Дослідження морфологічних характеристик еритроцитів у периферичному мазку може надати цінну діагностичну інформацію; наприклад, наявність аномальних лейкоцитів може свідчити про патологію кісткового мозку [126].

Розглянемо діагностичні ознаки імуніопосередкованої деструкції еритроцитів.

1. Виражений сфероцитоз [130]. Сфероцити слід використовувати як діагностичний критерій лише в собак, оскільки еритроцити котів не мають стабільної центральної блідості. Інтерпретація сфероцитів після гемотрансфузії потребує обережності, оскільки збережені продукти крові можуть містити високу частку сфероцитів [21], а сфероцитоз задокументовано в пацієнтів із гемолітичними реакціями на трансфузію [22; 23]. Сфероцитоз слід оцінювати в моношарі якісно виготовленого мазка крові, оскільки артефакти, подібні до сфероцитів, виникають у напрямку до краю мазка та в товстих ділянках [24]. У тварин з анемією сфероцити слід підтверджувати в глибшому моношарі, щоб уникнути артефактів у тонких ділянках. Сфероцитоз також може спричиняти підвищену осмотичну крихкість еритроцитів [25; 26], однак через вплив інших факторів (гіперліпідемія [25], вік еритроцитів [29]) на результати тестування осмотичної крихкості, його рутинне застосування для діагностики ЮГА не підтримується.

Описані в літературі причини неімунноопосередкованого сфероцитозу або морфологічно подібних пікноцитів потребують виключення: оксидативне пошкодження (цинк [27; 28], ацетамінофен [29]), отруєння [31; 32; 49; 74; 103], гіперспленізм (гепатолієнальна лімфома) [195], дефіцит піруваткінази [33], патології, пов'язані з фрагментацією еритроцитів (ендокардити [35], мікроангіопатичні гемолітичні розлади, включаючи гемангіосаркому [50], гемолітико-уремічний синдром [51]), дизеритропоез [60]. Спадковий дефіцит спектрину також потенційно може спричиняти утворення сфероцитів у мазках крові, що зберігалася понад 24 години [54]. Відсоток сфероцитів у мазках крові пацієнтів із мутаціями, що спричиняють спадковий сфероцитоз, варіює, але може бути високим [55]. Аналіз літератури щодо спадкового сфероцитозу в собак не виявив жодного випадку з вираженим сфероцитозом [149].

За низької кількості сфероцитів порівняно з типовою для екстравааскулярної ІОГА спостерігається значна мінливість між полями зору; обчислення середньої кількості для кількох полів (наприклад, 10) може допомогти встановити справжній ступінь сфероцитозу [139]. Для включення випадків у дослідження ІОГА слід використовувати лише високоякісні мазки крові, а враховуючи складність розпізнавання сфероцитів, дослідження мазків сертифікованим клінічним патологом є бажаним [136].

2. Позитивний тест аглютинації з фізіологічним розчином [138]. Оцінка сухих мазків крові або діаграм розсіювання гематологічних аналізаторів [18] може свідчити про аглютинацію, однак ці методи не є достатніми для її підтвердження через можливість накладання еритроцитів у мазках та потенційні інші причини макроцитозу на діаграмах розсіювання [60]. Тест аглютинації з фізіологічним розчином, виконаний шляхом змішування 4 крапель фізіологічного розчину з 1 краплею крові, демонструє специфічність 100 % для ІОГА в собак [25]. Змішування крові та фізіологічного розчину у співвідношенні 1:1 забезпечує специфічність 95 % на основі дослідження 85 собак без ІОГА, або 85 % за умови розгляду лише собак з анемією [11], тому в більшості випадків цей метод вважається адекватним для підтвердження аглютинації [25]. Вищі коефіцієнти розведення можуть допомогти

ідентифікувати аглютинацію під мікроскопом [75]. Для зменшення хибнопозитивних результатів рекомендується підтвердження збереження аглютинації після триразового відмивання еритроцитів фізіологічним розчином у співвідношенні 1:4 [11] для тварин із сумнівними результатами (поодинокі невеликі конгломерати еритроцитів у негативному тесті), значно підвищеним загальним білком (лейшманіоз, множинна мієлома, котячий інфекційний перитоніт) або концентрацією фібриногену [54], або вираженим утворенням монетних стовпчиків при дослідженні мазка крові. З огляду на повідомлення про аглютинацію відмитих еритроцитів нормальних собак за температури 4 °C, фізіологічний розчин має бути температури від кімнатної до 37 °C [55].

3. Демонстрація антиеритроцитарних антитіл. Для прямого тесту Кумбса (DAT) чутливість коливається від 61 до 82 % для собак [25; 46] і становить 82 % для котів [68] згідно з дослідженнями, опублікованими між 2006 і 2016 роками, які не покладалися виключно на DAT для діагностики ЮГА та повідомляли про чутливість або надавали достатню інформацію для її розрахунку. Специфічність DAT становить 94–100 % для собак [11; 27; 46; 52] і 95–100 % для котів [9; 47; 53] згідно з дослідженнями, опублікованими в той самий період.

Хоча невеликі експериментальні дослідження повідомляли про чутливість до 100 % для проточної цитометрії [71; 73; 82], у більшому дослідженні, яке відображало результати рутинного клінічного тестування, чутливість становила 67 % [82]. Для досліджень, що включали клінічно хворих негативних контролів, специфічність проточної цитометрії сягала 87,5 % [73].

Дані щодо впливу обробки зразків на результати проточної цитометрії відсутні. Зберігання зразків за температури 4 °C до 7 днів перед тестуванням DAT є прийнятним, якщо лабораторія не рекомендує інше [11]. Наявні дані, хоча й обмежені, свідчать, що, незважаючи на відсутність негайної негативації DAT після початку імуносупресивної терапії [11; 57], існує міжіндивідуальна варіабельність у часі, необхідному для отримання негативного результату DAT після початку лікування [11; 58]. Щодо проточної цитометрії, неофіційні повідомлення вказують на те, що імуносупресія зменшує відсоток еритроцитів, навантажених антитілами

[73]. Тому, за можливості, рекомендується відбирати зразки для DAT або проточної цитометрії до початку лікування.

Широкомасштабні дослідження впливу попередньої гемотрансфузії на результати DAT або проточної цитометрії відсутні. Передбачуваною перевагою проточної цитометрії порівняно з DAT є отримання більш кількісного результату, що потенційно уможливлює моніторинг терапевтичної ефективності [77]. Описано статистичні зв'язки між лабораторними або клінічними характеристиками та відсотком еритроцитів, позитивних за антитілами [73; 58]. Однак клінічне значення відсотка позитивних еритроцитів наразі не оцінено строго [73].

1.2 Гематологічний та біохімічний аналіз захворювання бабезіозу собак викликаного паразитом *B. canis*

1.2.1 Етіологія та біохімічний патогенез бабезіозу собак

Бабезіоз належить до облігатно-трансмисивних природно-вогнищевих сезонних протозойних гемопаразитарних хвороб тварин, етіологічним чинником якого є одноклітинні організми роду *Babesia*. Збудник належить до домену *Eukaryota*, царства *Chromista*, типу *Myzozoa*, класу *Aconoidasida*, ряду *Piroplasmida* та родини *Babesiidae*.

Представники роду *Babesia* паразитують переважно в еритроцитах, однак можуть бути виявлені також у плазмі крові. До захворювання сприйнятливі велика рогата худоба, вівці, кози, свині, коні, верблюди, буйволи, собаки, коти та дикі тварини (антилопи, леопарди та інші котячі, вовки, шакали). Клінічна маніфестація охоплює пропасницю, анемію, іктеричність слизових оболонок, гемоглобінурію, розлади гемодинаміки та травлення. Бабезіоз характеризується широким глобальним поширенням. Оскільки біологічними переносниками збудника виступають іксодові кліщі, масштаби захворюваності детермінуються ареалом розповсюдження кліщів-векторів [3].

Основними збудниками бабезіозу собак, зареєстрованими у світовому масштабі, є *Babesia canis*, *Babesia gibsoni* та *Babesia conradae*, які виявляють певні

морфологічні та епідеміологічні відмінності. *B. canis* має найширше глобальне поширення, тоді як *B. gibsoni* трапляється переважно в Південній та Південно-Східній Азії. Диференціацію видів здійснюють мікроскопічно в мазках крові, забарвлених за Романовським [4].

Усередині еритроцитів *B. canis* може набувати овальної, округлої, амебоїдної або грушоподібної форми. За розмірами цей збудник є найбільшим (до 7 мкм завдовжки) серед подібних паразитів інших видів тварин. Характерною морфологічною ознакою *B. canis* є наявність парних грушоподібних форм, з'єднаних під гострим кутом, які заповнюють майже весь об'єм уражених еритроцитів. Зазвичай в одному еритроциті виявляють 1–2 паразити, однак у деяких випадках їх кількість може сягати 10–15. На початкових етапах інвазії переважають поодинокі форми, проте з прогресуванням захворювання частка парних грушоподібних форм зростає, і в другому періоді хвороби їх співвідношення зрівнюється [5].

Еритроцитарні стадії *B. gibsoni* та *B. conradae* є дрібнішими порівняно з *B. canis* і мають кільцеподібну або овальну форму. Їхній розмір не перевищує 1/8 діаметра еритроцита. Паразити мають витягнуту форму і зазвичай розташовуються по всьому еритроциту [6].

Переносниками бабезіозу собак є іксодові кліщі (родина *Ixodidae*, роди *Dermacentor* та *Rhipicephalus*). Забарвлення тіла голодних кліщів варіює від світло-жовтого до коричневого, коричнево-бурого, аж до чорного. Нагодовані кліщі набувають сірого або жовто-рожевого кольору [78]. Ареал існування іксодових кліщів є різноманітним і охоплює чагарникові та степові зони, напівпустелі, пустелі, гірські райони, а також закриті приміщення, до яких різні види кліщів адаптувалися.

Інвазування тварин відбувається під час нападу іксодових кліщів. Зі слиною кліща збудник потрапляє в кровоносне русло тварини, проникає в порожнину тіла хазяїна та розмножується [79]. Передача інвазії може відбуватися трансваріально, від однієї стадії розвитку до іншої, або через яйця в циклі розвитку [8]. Основними

переносниками *B. canis* виступають іксодові кліщі родів *Dermacentor* та *Rhipicephalus*, тоді як для *B. gibsoni* векторами є кліщі роду *Haemaphysalis* [9].

Розвиток бабезій в організмі кліщів-переносників базується на різних типах мерогонії. У кишечнику кліща з'являються дрібні шизонти, які утворюють булавоподібні мерозоїти. Останні проникають у епітеліальні клітини кишечника, формуючи більші меронти. Після руйнування меронтів мерозоїти потрапляють у порожнину тіла хазяїна. З гемолімфи булавоподібні паразити проникають у слинні та статеві залози. Розмноження бабезій у клітинах слинних залоз, яке також відбувається шляхом мерогонії, завершується утворенням грушоподібних мерозоїтів [9]. У гонадах паразит вражає переважно яйцеклітини, забезпечуючи трансоваріальну передачу збудника. Кліщі можуть зберігати бабезій упродовж до 62 поколінь [3].

Інвазування тварин відбувається під час потрапляння в кров мерозоїтів зі слиною кліща. Збудник бабезіозу проникає в еритроцити та розмножується простим поділом або брунькуванням. Після поділу ядра дочірні клітини тривалий час залишаються з'єднаними тонкими цитоплазматичними містками, утворюючи характерні парні форми.

Бабезіоз має глобальне поширення з вираженою сезонністю, зумовленою активністю переносників. Для виникнення захворювання необхідна наявність епізоотичного ланцюга, що складається з трьох компонентів: хвора тварина або збудник – специфічний переносник – сприйнятлива тварина. Бабезіоз характеризується природною осередковістю [81], пов'язаною з природно-кліматичними особливостями регіону та циркуляцією збудника в дикій природі, що сприяє поширенню захворювання серед домашніх собак.

В Україні бабезіоз собак зареєстровано в 18 з 24 областей та Автономній Республіці Крим. У шести областях, переважно в степових районах півдня України (Вінницька, Кіровоградська, Миколаївська, Запорізька, Херсонська та Одеська), захворювання частково відсутнє. Ці дані підтверджують, що майже вся територія України є ендемічною щодо бабезіозу собак [10].

До захворювання сприйнятливі тварини будь-якого віку, однак тяжчий перебіг спостерігають у цуценят. Породисті тварини виявляють підвищену сприйнятливість порівняно з безпородними. У лісостеповій зоні Польщі та України біологічними переносниками *B. canis* є кліщі *Dermacentor pictus* та *D. marginatus*. Захворювання виникає переважно навесні та восени, що корелює з масовою активністю імагінальних стадій кліщів [86].

Патогенна дія збудника починається з моменту потрапляння зі слиною кліща в організм сприйнятливої тварини. Спочатку збудник виявляють у лімфатичних вузлах та клітинах ретикулоендотеліальної системи, звідки через певний час він проникає в кров. Метаболіти паразита виявляють токсичні властивості та спричиняють персистентну пропасницю, діючи як пірогенний агент, що стимулює центр терморегуляції.

Розмноження бабезій в еритроцитах супроводжується масивною деструкцією клітин. Унаслідок цього вивільняється значна кількість гемоглобіну. У печінці гемоглобін перетворюється на білірубін, який у високих концентраціях надходить у кров і накопичується в різних органах і тканинах, спричиняючи гемолітичну жовтяницю. Значна частина гемоглобіну не встигає метаболізуватися до жовчних пігментів та екскретується з сечею, зумовлюючи гемоглобінурію. Швидке зниження концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів індукує анемію та порушення гомеостатичних процесів [87].

Життєдіяльність *B. canis* в організмі собаки спричиняє морфологічні зміни та порушення функцій практично всіх органів і систем. Найбільш виражені патологічні зміни відбуваються в системі кровообігу, що пояснюється безпосереднім впливом паразита на еритроцити. Під час виходу бабезій з еритроцитів у плазму відбувається руйнування клітин із вивільненням гемоглобіну [88], що спричиняє розвиток гемолітичної анемії. Деструкція еритроцитів за бабезіозу зумовлена також фагоцитозом уражених клітин моноцитами фагоцитарної системи [13].

Анемія спричиняє гіпоксію тканин, на яку організм відповідає компенсаторними реакціями: почастищенням і поглибленням дихання,

прискоренням серцевих скорочень, збільшенням об'єму циркулюючої крові та швидкості кровообігу.

Дослідження ультраструктури *B. canis* демонструють, що одним із патогенетичних механізмів є фагоцитоз паразитом цитоплазми еритроцитів через утворення фагосом, що спричиняє руйнування клітин [89]. Основним джерелом енергії для паразита слугує анаеробний гліколіз, продуктом якого є лактат. Паразити, які споживають вміст еритроцитів, спричиняють трансформацію клітин із дискоцитів у ехіноцити. Кінцевою стадією цієї трансформації є утворення сфероцитів – кулястих еритроцитів, що втратили частину цитоплазми [90].

Еритроцити зі значними структурними дефектами піддаються фагоцитозу клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. Вони також можуть руйнуватися в інших ділянках судинного русла, зокрема в печінці, де інтенсивне кровопостачання забезпечує ефективне очищення від пошкоджених клітин. Про це свідчать збільшення розмірів печінки, нерівномірне забарвлення та жирова дистрофія, які виявляють під час патолого-анатомічного розтину.

Внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів вважають більш патогенним порівняно з позасудинним, оскільки мембранні фрагменти еритроцитів, що вільно циркулюють у крові, можуть активувати каскад коагуляції та спричинити дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Фрагментація мембран еритроцитів також може пошкоджувати нирковий епітелій [12].

Відомо, що дегенеративні зміни мембран відбуваються під час фізіологічного старіння еритроцитів, зокрема внаслідок оксидативного стресу. Конформаційні зміни білкових молекул у мембрані еритроцитів зумовлюють утворення неоантигенів, які розпізнаються як «чужорідні» антитілами проти мембран еритроцитів, присутніми в нормальній сироватці. У сироватці собак, інфікованих *B. canis*, виявляють підвищені рівні антитіл проти еритроцитів з оксидативно модифікованими мембранами порівняно з сироваткою здорових тварин [92]. Антитіла зв'язуються з антигенними детермінантами мембран і, активуючи систему комплементу, спричиняють лізис еритроцитів. Клінічно це проявляється іктеричністю слизових оболонок та гемоглобінурією. Відкладання гемосидерину у

внутрішніх органах (селезінці, печінці, епітелії ниркових каналців) свідчить про інтенсивний внутрішньосудинний гемоліз.

Унаслідок життєдіяльності бабезій розвивається дефіцит клітинної енергії, що спричиняє гіпоксію тканин. При цьому в крові та м'язах накопичується лактат. Клінічно це проявляється млявістю, скутістю ходи та швидкою стомлюваністю тварин. У відповідь на гіпоксію відбувається компенсаторне розширення бронхів і збільшення об'єму альвеол [93].

Подальше накопичення лактату супроводжується зменшенням лужного резерву крові та розвитком метаболічного ацидозу. Ацидоз знижує чутливість тканин до циркулюючих катехоламінів, а перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран порушує процеси окисного фосфорилування в кардіоміocyтах, перемикаючи метаболізм міокарда на анаеробний гліколіз і різко знижуючи продукцію аденозинтрифосфату. Ацидоз прогресує, що спричиняє загибель клітин і тканин [15].

Наслідком гемолітичної анемії за бабезіозу є системна інтоксикація організму собаки та тканинна гіпоксія, зумовлені масивною деструкцією еритроцитів і виходом гемоглобіну в плазму. У патологічний процес залучаються практично всі внутрішні органи [95]. Крім того, на думку багатьох дослідників, інфіковані *Babesia* еритроцити накопичуються в стінках дрібних кровоносних судин і капілярів, спричиняючи стаз крові та пошкодження ендотелію. Термін «внутрішньосудинна агрегація» використовують для позначення феномену, за якого інфекція деякими видами бабезій спричиняє інтеграцію антигенів паразита в мембрану еритроцитів, що спричиняє їхню секвестрацію в мікросудинному руслі.

Отже, бабезіоз собак є трансмісивним протозойним захворюванням, спричиненим гемопаразитами роду *Babesia*, серед яких найбільше епідеміологічне значення мають *B. canis*, *B. gibsoni* та *B. conradae*. Патогенез бабезіозу характеризується комплексним ураженням організму хазяїна, в основі якого лежить масивна деструкція еритроцитів унаслідок безпосереднього паразитування збудника, активації оксидативного стресу, імуноопосередкованих механізмів та мікроциркуляторних порушень. Біохімічними наслідками гемолізу є

гемоглобінемія, гіпербілірубінемія, гемоглобінурія, розвиток метаболічного ацидозу та тканинної гіпоксії, що спричиняє поліорганні дисфункції. Розуміння молекулярних механізмів патогенезу бабезіозу є основою для розроблення патогенетично обґрунтованих підходів до терапії та профілактики цього захворювання.

1.2.2 Клінічні ознаки захворювання бабезіозом собак

Перебіг бабезіозу собак класифікують на надгострий (блискавичний), гострий та хронічний відповідно до швидкості розвитку патологічного процесу та вираженості клінічної симптоматики. Інкубаційний період за інвазування природними штамами становить 13–21 добу, за експериментального зараження – 2–7 діб. Тривалість інкубаційного періоду детермінується віком тварини, функціональним станом імунної системи та інвазійним навантаженням.

Гострий перебіг характеризується стрімким розвитком патологічного процесу. Інвазування організму собаки *B. canis* індукує пропасницю з різким підвищенням температури тіла до 41–42 °С, яка утримується впродовж 2–3 діб. У цуценят раннього віку з блискавичним перебігом, що завершується летально, гіпертермія на початкових стадіях захворювання може бути відсутньою внаслідок недостатньої реактивності терморегуляторних центрів.

У хворих тварин реєструють анорексію, пригнічення свідомості, ниткоподібний пульс (120–160 уд/хв). Дихання стає прискореним (36–48 дихальних рухів за хвилину), утрудненим; молоді особини часто виявляють вокалізацію, зумовлену больовим синдромом [96]. Розвивається анемія слизових оболонок ротової порожнини та кон'юнктиви, згодом приєднується іктеричність. Інтенсивна деструкція еритроцитів супроводжує ураження паренхіми нирок. Клінічно маніфестує утруднення локомоції, гемоглобінурія (сеча набуває червоного забарвлення або кольору «м'ясних помиїв»). Також можливі блювання, тьмянний блиск очей із гнійними кірками в кутах, жовто-зелені виділення з носової порожнини [3; 21].

У більшості випадків унаслідок масивної деструкції еритроцитів розвивають гемолітичну анемію, інтоксикаційний синдром, ураження центральної нервової системи. Іноді реєструють шкірні прояви: кропив'янку та геморагічні плями. Часто спостерігають міалгії та артралгії. Без своєчасної терапевтичної інтервенції тварини зазвичай гинуть на 3–5-ту добу захворювання [99].

Хронічний перебіг часто діагностують у собак, які раніше перехворіли на бабезіоз, а також у тварин зі зниженою резистентністю організму. Ця форма виявляє розвиток анемії, м'язову слабкість та швидку стомлюваність. У хворих тварин температура тіла підвищує до 40–41 °С у перший день захворювання, після чого повертається до референтних значень. Тварина пригнічена, апетит знижений. Часто реєструють діарею з яскраво-жовтим забарвленням фекалій, що свідчить про порушення метаболізму білірубіну. Тривалість захворювання становить від 3 до 8 тижнів, переважно завершує поступовим одужанням [1; 3; 21; 25].

За гострого перебігу бабезіозу в трупах загиблих собак виявляють гіпертрофію та набряк слизових оболонок, підшкірної клітковини, серозних оболонок, набряк легень, гепатоспленомегалію, анемію, іктеричність нирок, гемоглобінурію, панкреатит і панкреонекроз, катаральне запалення слизових оболонок органів шлунково-кишкового тракту, множинні точкові крововиливи в органи та тканини [100].

Патогістологічне дослідження органів собак демонструє дистрофічні зміни та некроз кардіоміоцитів, набряк легень, ліподистрофію та гепатоцелюлярний некроз, зернисту дистрофію та некроз епітелію звивистих каналців нирок і підшлункової залози, виражений гемосидероз селезінки, печінки, легень, а також дрібні та локальні крововиливи в трахею [115].

Після перенесеного захворювання в собак формується так званий нестерильний імунітет (премуніція), за якого збудник персистує в організмі, підтримуючи напруженість імунної відповіді. Важливу роль у формуванні імунітету відіграють фактори клітинного та гуморального захисту [3]. Антитіла до збудника циркулюють в організмі, доки зберігається збудник. Для собак, які перехворіли на бабезіоз, характерне паразитоносійство впродовж року після

захворювання. У цей період клінічні ознаки відсутні, однак лабораторні дослідження виявляють наявність бабезій [3; 25].

Імунітет формується специфічно до певного виду, іноді штаму збудника. У природних умовах його підтримують повторним зараженням під час наступних нападів іксодових кліщів [3].

Діагностування бабезіозу в собак потребує комплексного підходу. Необхідно враховувати клінічні ознаки, сезонність (весна–літо–осінь) та епізоотичну ситуацію (наявність зареєстрованих випадків бабезіозу в регіоні). Під час збору анамнезу уточнюють, чи виявляли кліщів на собаках упродовж попередніх 3 тижнів [10].

Остаточний діагноз встановлюють на підставі виявлення збудника в мазках крові. Для мерозоїтів найбільш характерною є наявність усередині еритроцитів парних клітин грушоподібної форми розміром 4–5 мкм. Усі методи фарбування дають змогу візуалізувати паразитів, однак експрес-методи (Diff-Quick, RAL) є найбільш прийнятними для клінічної діагностики під час консультації [116].

Бабезій можна виявити в незабарвлених мазках крові, однак найбільш надійним та інформативним залишається фарбування експрес-методами. Мерозоїти локалізують переважно по краях мазка та в його найтоншій частині, що пришвидшує їхнє виявлення [118]. Дослідження займає кілька хвилин. Відбір капілярної крові здійснюють із надрізу вушної раковини, оскільки периферична кров містить більше уражених паразитами еритроцитів порівняно з центральною венозною кров'ю [119].

Крім типових парних грушоподібних форм, трапляють інші морфологічні варіанти: кілька пар (4–8 мерозоїтів в одному еритроциті), що зазвичай спостерігають за гострого перебігу; амебоподібні або фантомні форми, що переважають за хронічного перебігу [122].

Значно рідше мерозоїти виявляють у вільному стані поза еритроцитами; у цьому разі вони мають човноподібну або кільцеподібну форму. Різноманітність морфологічних форм дає змогу впевнено встановлювати діагноз. Водночас слід виявляти обережність, якщо в мазку виявлено лише один мерозоїт, що не має

типової форми або локалізації. Певні артефакти можуть спричиняти діагностичні помилки: нашарування тромбоцитів на еритроцити, наявність вакуолей усередині еритроцитів після недостатньої фіксації або фарбування, часточки барвника на поверхні еритроцитів [123].

Якщо за допомогою мікроскопії мазка не вдає швидко виявити збудника, слід оцінювати непрямі ознаки паразитемії: зміни еритроцитів (поліцитемія), лейкоцитів (лейкопенія, мононуклеоз) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Хоча класична картина бабезіозу характеризує тріадою симптомів – високою температурою, гемоглобінурією та гемолізом з ознаками регенеративної анемії (поліхромазія, анізоцитоз еритроцитів, наявність нормоцитів), під час первинного огляду ці ознаки не завжди чітко виражені [140]. Відсутність ознак регенерації в мазку крові не є підставою для припинення пошуку бабезій. Форма захворювання з вираженим гіпергемолізом трапляє приблизно в 15 % випадків. У мазках крові виявляють чіткі ознаки регенерації (іноді з вираженим лейкоцитозом), що свідчить про гемолітичну анемію, зумовлену переважно імунною відповіддю [143].

Лабораторне дослідження на бабезіоз проводять після встановлення попереднього діагнозу [145]. Після тривалого пошуку збудників у мазках крові та пунктаті кісткового мозку собак із характерною клінічною картиною іноді вдає виявити лише одну типову подвійну форму *B. canis*. У повсякденній практиці виділення збудника не завжди можливе; за наявності клінічних ознак захворювання мазки крові слід повторювати через кілька днів для встановлення остаточного діагнозу. За бабезіозу також можна виявити виражену нейтропенію [148].

Для бабезіозу характерна тромбоцитопенія, яку реєструють у 81 % хворих собак із вмістом тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$, що при мікроскопії мазка (імерсія, $\times 1000$) відповідає щонайменше 3 тромбоцитам у полі зору.

Останнім часом для діагностики бабезіозу собак застосовують серологічні методи (реакція зв'язування комплементу, реакція непрямой гемаглютинації, імуноферментний аналіз) та полімеразну ланцюгову реакцію [18].

Бабезіоз слід диференціювати від лептоспірозу, чуми м'ясоїдних, інфекційного гепатиту, неінфекційних патологій печінки та нирок [9].

Лептоспіроз – природно-осередкове захворювання, що виявляє подібні симптоми: пропасницю, іктеричність, гемоглобінурію, некрози слизових оболонок і шкіри. Ключовою диференційною ознакою є характер сечі: за лептоспірозу спостерігають гематурію (наявність еритроцитів у сечі), тоді як за бабезіозу – гемоглобінурію (наявність вільного гемоглобіну) [12].

Чума м'ясоїдних – гостре інфекційне захворювання, що характеризує пропасницею, катаральним запаленням слизових оболонок дихальних шляхів, травного та сечовидільного каналів, ураженням центральної нервової системи, органів зору та шкіри. Розрізняють легеневу, шкірну та нервову форми [150]. Для всіх форм характерні очні симптоми: світлобоязнь, гіперемія та набряк кон'юнктиви, серозно-гнійні виділення, склеювання повік [12].

Інфекційний (вірусний) гепатит м'ясоїдних – гостре інфекційне захворювання, що виявляє пропасницею, катаральним запаленням слизових оболонок дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, ураженням печінки та центральної нервової системи. Характерний біль у ділянці мечоподібного відростка, правого підребер'я та живота. Спостерігають анемію та іктеричність слизових оболонок, однак колір сечі зазвичай не змінює.

Гепатит – запалення печінки, що характеризує ексудативно-проліферативними процесами в інтерстиції, дистрофією, некрозом і атрофічними змінами гепатоцитів, порушенням метаболізму та функцій нервової, серцево-судинної і травної систем [151]. Відзначають іктеричність слизових оболонок. Печінка помірно збільшена, ділянка перкусії болюча. Сеча блідо-жовта [14].

Нефрит – інфекційно-алергічне захворювання, що характеризує негнійним запаленням ниркових клубочків та капсули Шумлянського–Боумена (гломерулонефрит) або міжканальцевої сполучної тканини (інтерстиціальний нефрит) [152]. За гострого дифузного нефриту на початкових стадіях спостерігають пригнічення, зниження апетиту, підвищену спрагу, гіпертермію (на 1–1,5 °C). Ділянка нирок болюча при пальпації. Розвивають набряки грудної клітки, живота, мошонки, повік, підщелепного простору та кінцівок. Реєструють полакіурію та

олігурію, іноді з переходом в анурію. Сеча прозора або каламутна, часто містить червонуваті пластівці.

Пієлонефрит – неспецифічне інфекційно-запальне захворювання з переважним ураженням інтерстиціальної тканини, за якого в патологічний процес залучають ниркові чашечки, миски та паренхіму нирок [157]. Характеризує тріадою симптомів: здуття живота, біль у попереку та дизурія. На початку захворювання сеча червона, каламутна. З прогресуванням процесу сеча набуває жовто-червоного кольору та запаху аміаку. У кінцевій порції сечі можна виявити гнійні пластівці, згустки крові, сечовий пісок [14].

Отже, клінічний перебіг бабезіозу собак варіює від надгострого до хронічного залежно від віку тварини, імунного статусу та вірулентності збудника. Гострий перебіг характеризує виражена пропасниця, гемолітична анемія, гемоглобінурія, іктеричність слизових оболонок та поліорганні ураження, що без своєчасного лікування зумовлює летальні наслідки на 3–5-ту добу. Хронічний перебіг супроводжує менш виражена симптоматика, анемія, виснаження, тривалість захворювання може сягати 8 тижнів. Діагностика базується на комплексному аналізі клінічних ознак, епізоотологічних даних та мікроскопічному виявленні збудника в мазках крові. Диференційну діагностику проводять із лептоспірозом, чумою м'ясоїдних, інфекційним гепатитом та первинними патологіями печінки й нирок. Розуміння клінічних особливостей перебігу бабезіозу становить основу для своєчасної діагностики та призначення ефективної терапії.

1.2.3 Терапія та лікування бабезіозу собак викликаного паразитом *B. canis*

Лікування бабезіозу собак потребує комплексного підходу, що поєднує етіотропну (протипаразитарну) та патогенетичну (симптоматичну) терапію [4; 12; 19; 21]. Ефективність лікувальних заходів визначають своєчасністю діагностики, ступенем тяжкості гемолітичного синдрому та наявністю поліорганних ускладнень.

У різні періоди дослідники випробовували численні хіміотерапевтичні засоби для лікування бабезіозу собак. Найвищу ефективність продемонстрували 7 % розчин диміназену ацетату (Berenyl, Batridine, Beriben, Azidine, Fa.Try.Banil) у дозі 3,5 мг/кг маси тіла та імідокарб (Імідозан) у дозі 5 мг/кг маси тіла [19]. За класифікацією токсичності ці сполуки належать до групи «В» (помірно небезпечні речовини). Вони не виявляють вираженої кумуляції, однак у дозах, що перевищують терапевтичні, спричиняють інтоксикацію з переважним ураженням центральної нервової системи, що клінічно проявляється тонічними судомами, атаксією, іноді блюванням.

За даними деяких авторів, береніл і азидин здатні повністю елімінувати збудника з організму тварини та запобігати розвитку бабезіозу при введенні за 5–10 діб і навіть за 17 діб до інвазування [16].

Терапевтичний алгоритм за бабезіозу собак охоплює три основні компоненти.

1. Знищення збудника. Призначають одну, а в окремих випадках дві внутрішньом'язові ін'єкції протипротозойного препарату. Раннє введення специфічних засобів має вирішальне прогностичне значення. За своєчасно розпочатої терапії клінічне одужання настає протягом 1–2 діб, тоді як у занедбаних випадках лікування ускладнених форм піроплазмозу триває 5–20 діб і не завжди завершується одужанням [159]. Протягом кількох годин після введення препарату відбувається масова загибель бабезій та лізис уражених еритроцитів; клітинний детрит і вільний гемоглобін екскретуються нирками, що може спричиняти обтурацію ниркових каналців [19].

Основними препаратами, які застосовують у ветеринарній клініці «Передова» для лікування бабезіозу собак, є імідопіран та преднізолон, що зумовлює доцільність їх детальної фармакологічної характеристики [164].

Імідопіран (виробник «Артеріум», Україна) – прозорий розчин інтенсивно-жовтого кольору; 1 мл містить 120 мг діючої речовини імідокарбу дипропіонату. Допоміжні речовини: пропіонова кислота, вода для ін'єкцій.

Згідно з анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією ветеринарних препаратів (АТС vet), імідокарбу дипропіонат належить до групи QP51 (протипротозойні засоби), код QP51AE01. Препарат активний щодо широкого спектра гемопаразитів: *Babesia bovis*, *B. ovis*, *B. bigemina*, *B. colchica*, *B. equi*, *B. divergens*, *B. caballi*, *B. gibsoni*, *Francaella colchica*, *Theileria annulata*, *T. sergenti*, *T. mutans*, *T. orientalis*, *T. ovis*, *T. recondita*, *T. tarandirangiferis*, *Trypanosoma brucei*, *Nuttallia equi*, *Anaplasma marginale*, *A. ovis*, *Ehrlichia canis*. Механізм протипаразитарної дії імідокарбу реалізується через пригнічення поглинання інозиту – сполуки, критично важливої для метаболізму гемопаразитів, а також через інгібування синтезу та утилізації поліамінів [168]. Після парентерального введення терапевтичні концентрації імідокарбу дипропіонату в крові досягають через 18–24 години та зберігаються на рівні, достатньому для пригнічення піроплазмозу, протягом 4–6 тижнів. Препарат застосовують для профілактики та лікування гемопаразитарних хвороб: піроплазмозу, франкієльозу, бабезіозу, анаплазмозу, нутталіозу, трипаносомозу, ерліхіозу та мікст-інвазій у великої рогатої худоби, кіз, овець, ослів і собак [173].

Препарат вводять тваринам підшкірно з дотриманням правил асептики та антисептики. Собакам призначають підшкірне введення. Рекомендована профілактична та лікувальна доза імідопірану для собак становить 0,3–0,5 мл на 10 кг маси тварини, що еквівалентно 6,6 мг/кг імідокарбу дипропіонату. З профілактичною метою препарат вводять собакам одноразово в періоди найвищого ризику нападу іксодових кліщів (полювання, перебування в лісовій зоні). Лікувальну дозу за потреби повторюють через два тижні, однак не більше двох ін'єкцій за один курс. Після введення препарату собака має перебувати під ветеринарним наглядом не менше 15 хвилин. Одночасно з імідопіраном рекомендують застосовувати антигістамінні засоби для профілактики алергічних реакцій [175].

Протипоказаннями до застосування є підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не призначають протягом 4 тижнів після введення живих

вакцин проти бабезіозу або анаплазмозу. Не застосовують одночасно з антихолінестеразними засобами через потенціювання побічних ефектів.

Після ін'єкції можлива локальна больова реакція в місці введення. Побічні явища в собак мають переважно холінергічний характер: гіперсалівація, ринорея, епізодичне блювання. Рідше реєструють задишку, підвищену нервову збудливість, діарею та помірне запалення в місці ін'єкції. Для усунення холінергічних симптомів застосовують підшкірне введення 1 % розчину атропіну сульфату [176].

Після застосування препарату можливий розвиток інтоксикаційного синдрому, зумовленого масивною загибеллю гемопаразитів та лізисом еритроцитів. У таких випадках показана інтенсивна терапія, що включає внутрішньовенне введення електролітних розчинів та гепатопротекторів [177].

Тваринам із маніфестними клінічними ознаками бабезіозу перед введенням імідопірану обов'язково призначають антигістамінні препарати. Імідопіран не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово великій рогатій худобі, козам, вівцям, ослам, мулам і коням, а також внутрішньовенно собакам. Внутрішньом'язове введення собакам спричиняє виражений больовий синдром [180]. З обережністю застосовують препарат у тварин із порушенням функціонального стану нирок, легень або печінки через можливе уповільнення елімінації та підвищення ризику токсичних ефектів.

Преднізолон (виробник SLADA, Україна): 1 мл розчину містить преднізолону натрію фосфату в перерахунку на преднізолон – 30 мг; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний, натрію дигідрофосфату дигідрат, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій [181]. Ін'єкційна лікарська форма – прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин. Належить до фармакотерапевтичної групи системних глюкокортикостероїдів. Фармакологічні ефекти преднізолону реалізуються через взаємодію зі специфічними внутрішньоклітинними рецепторами та модуляцію транскрипції генів, відповідальних за синтез прозапальних медіаторів. Препарат виявляє протизапальну, протиалергічну, імуносупресивну, протишокову та антитоксичну дію.

У відносно високих дозах преднізолон пригнічує проліферативну активність фібробластів, синтез колагену, проліферацію клітин ретикулоендотеліальної та сполучної тканин (пригнічення проліферативної фази запалення), посилює катаболічні процеси в м'язовій тканині, одночасно стимулюючи синтез білка в гепатоцитах [182]. Протиалергічну та імуносупресивну дію зумовлює пригнічення розвитку лімфоїдної тканини, зменшення пулу циркулюючих Т- та В-лімфоцитів, а також інгібування дегрануляції опасистих клітин при тривалому застосуванні. Протишокковий ефект пов'язаний із відновленням чутливості судинних рецепторів до катехоламінів, потенціюванням вазоконстрикторної реакції на ендogenous та екogenous вазоконстриктори, затримкою натрію та води в організмі [183]. Антитоксична дія реалізується через стабілізацію клітинних мембран, стимуляцію білоксинтезувальної функції печінки та прискорення інактивації ендogenous токсичних метаболітів і екogenous ксенобіотиків.

Преднізолон сприяє накопиченню глікогену в печінці та посиленню глюконеогенезу з амінокислот. Індукована гіперглікемія активує секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Препарат активує ліполіз у жировій тканині та пригнічує утилізацію глюкози адипоцитами [186]. Однак компенсаторна гіперінсулінемія стимулює ліпогенез, що при тривалому застосуванні може спричиняти перерозподіл жирової тканини. Преднізолон зменшує абсорбцію кальцію в кишечнику, посилює резорбцію кісткової тканини та збільшує екскрецію кальцію нирками. Препарат пригнічує секрецію адренокортикотропного гормона та β -ліпотропіна гіпофізом, тому при тривалому застосуванні можливий розвиток ятрогенної надниркової недостатності. Основними факторами, що лімітують тривалу глюкокортикоїдну терапію, є остеопороз та синдром Кушинга. Преднізолон пригнічує секрецію тиреотропного та фолікулостимулюючого гормонів. У високих дозах підвищує збудливість нейронів головного мозку та знижує судомний поріг. Препарат може сприяти утворенню пептичних виразок шляхом стимуляції секреції соляної кислоти та пепсину в шлунку [184].

При внутрішньом'язовому введенні преднізолон швидко абсорбується в системний кровотік, однак фармакологічна відповідь розвивається із затримкою

порівняно з досягненням пікової концентрації в плазмі та проявляється через 2–8 годин. У плазмі крові більша частина преднізолону зв'язується з транскортином (кортикостероїдзв'язувальним глобуліном), а при насиченні цього транспортера – з альбуміном. Зниження концентрації білків плазми (гіпопротеїнемія) зменшує зв'язувальну ємність альбуміну, що спричиняє збільшення вільної (фармакологічно активної) фракції преднізолону та може спричинити токсичні ефекти навіть при застосуванні стандартних терапевтичних доз [188]. Преднізолон піддається біотрансформації переважно шляхом окиснення в печінці, а також у нирках, тонкому кишечнику та бронхах. Окиснені метаболіти піддають кон'югації з глюкуроноювою кислотою або сульфатуванню та виводять нирками в кон'югованій формі. Близько 20 % преднізолону екскретується з організму в незміненому вигляді нирками. Незначну частину виводять із жовчю. При патології гепатобіліарної системи метаболізм преднізолону сповільнюється, ступінь зв'язування з білками плазми знижується, що подовжує період напівелімінації препарату.

У комплексній терапії бабезіозу преднізолон застосовують як патогенетичний засіб. За розвитку гемолітичної анемії масова деструкція еритроцитів може індукувати аутоімунну відповідь із продукцією антиеритроцитарних антитіл, що зумовлює посилення гемолізу та формування загрозливого для життя стану. Застосування преднізолону блокує синтез антитіл до антигенів еритроцитів і запобігає розвитку аутоімунної гемолітичної анемії [203].

Преднізолон не можна змішувати та вводити одночасно з іншими лікарськими засобами в одній інфузійній системі або шприці. При змішуванні розчину преднізолону з гепарином утворюється нерозчинний осад. Протипоказане одночасне застосування з аерозольними формами симпатоміметиків, що використовують для лікування бронхіальної астми.

2. Підтримувальна терапія. Призначають відповідно до тяжкості загального стану собаки. Комплекс підтримувальних заходів охоплює інфузійну терапію для корекції гіповолемії та інтоксикаційного синдрому, кардіотонічні засоби, гепатопротектори, препарати для підтримання функціонального стану нирок, стимулятори еритропоезу та інші симптоматичні засоби [20].

3. Корекція ускладнень. Найчастішим і найтяжчим ускладненням піроплазмозу є гостра ниркова недостатність, що становить особливу небезпеку для літніх тварин і собак із хронічною патологією сечовидільної системи. Лікування таких пацієнтів потребує застосування екстракорпоральних методів детоксикації – гемодіалізу (очищення крові за допомогою напівпроникних мембран). Найкращі результати щодо збереження функції нирок досягають при проведенні гемодіалізу через 6–24 години після початку специфічної протипротозойної терапії [21].

За бабезіозу собак масова деструкція еритроцитів спричиняє значне зниження киснево-транспортної функції крові, що спричиняє гіпоксичні пошкодження органів і тканин і розвитку кардіореспіраторної недостатності. За легкого перебігу застосовують кардіотонічні препарати; у тяжких випадках показані оксигенотерапія та гемотрансфузія [22].

При ураженні печінки, зумовленому як безпосередньою дією збудника, так і токсичністю протипротозойних препаратів, пацієнт потребує динамічного спостереження. У тяжких випадках призначають інфузії 5 % розчину глюкози в комбінації з гепатопротекторами. При розвитку печінкової недостатності додатково застосовують плазмаферез або гемосорбцію [23].

Поєднане ураження нирок, печінки та серцево-судинної системи має несприятливий прогностичний характер. Такий стан зазвичай розвивається на пізніх стадіях захворювання, що підкреслює критичне значення ранньої діагностики та своєчасного початку терапії. За умов адекватного лікування на ранніх етапах клінічне одужання настає протягом 1–2 діб; у занедбаних випадках терапія ускладнених форм піроплазмозу триває 5–20 діб і не завжди завершується одужанням [24].

Повної елімінації ризику інвазування досягти неможливо, а собаки, які перехворіли на бабезіоз, не набувають стерильного імунітету. Однак застосування комплексу профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити ймовірність захворювання. До основних профілактичних заходів належать:

- регулярний огляд та механічне видалення кліщів із шерстного покриву собаки вручну або за допомогою спеціальних пристроїв;
- зовнішня обробка акарицидними засобами, що виявляють репелентну або інсектоакарицидну дію.

Цей підхід є найбільш доступним, відносно безпечним і ефективним методом профілактики піроплазмозу в собак. За умов систематичного та правильного застосування акарицидних засобів ефективність профілактики може досягати 80–90 %.

Акарицидні препарати випускають у різних лікарських формах: краплі для точкового нанесення (спот-он), спреї та інсектоакарицидні нашийники. Серед численних комерційних продуктів найбільшого поширення набули Frontline, Advantix, Kiltix, Wolfo та Барс. Краплі починають виявляти захисну дію через кілька діб після аплікації; спреї забезпечують швидший ефект, однак потребують ретельного та рівномірного нанесення на всю поверхню тіла.

Тривалість захисної дії варіює залежно від довжини та густоти шерсті, індивідуальних особливостей метаболізму тварини, інтенсивності впливу зовнішніх факторів (купання, зволоження) та чисельності кліщів у біотопі. Ефективність профілактичних засобів визначають також правильністю їх застосування; тривале використання може спричиняти кумулятивні токсичні ефекти або сенсibiliзацію організму з розвитком алергічних реакцій [26].

Краплі для точкового нанесення забезпечують захист від нападу кліщів протягом 1 місяця. Інсектоакарицидні нашийники зберігають ефективність від 1 до 7 місяців залежно від моделі та умов експлуатації. Спреї діють протягом місяця за умови повторного нанесення після купання тварини. Оптимальний режим профілактичних обробок – щомісячне застосування з березня по жовтень.

Рекомендують комбiнувати різні лікарські форми акарицидів для підвищення ефективності захисту. Наприклад, базову обробку краплями або спреями доповнюють використанням інсектоакарицидного нашийника або додатковим застосуванням спрею безпосередньо перед виїздом у зони з високою чисельністю кліщів.

Для специфічної профілактики бабезіозу собак в ендемічних регіонах (наприклад, у сезон полювання) можливе застосування лікувально-профілактичних доз протипротозойних препаратів з інтервалом 10 діб [29].

У 1972 році французьке відділення європейської фармацевтичної компанії Merial розробило вакцину проти бабезіозу собак. Препарат складається з ліофілізованої форми, що містить розчинний концентрований антиген *B. canis*, наповнювача та розчинника (водний розчин сапоніну). Вакцину застосовують для формування активного специфічного імунітету проти бабезіозу, спричиненого *B. canis*. Препарат вводять клінічно здоровим собакам підшкірно в дозі 1 мл.

Схема вакцинації: собакам віком від 5 місяців вводять одну дозу, потім дві дози з інтервалом 3–4 тижні. Ревакцинацію проводять щорічно або щоквартально залежно від епізоотичної ситуації в регіоні.

Протипоказанням до застосування є вагітність. Не рекомендують одночасне введення з вакциною проти лептоспірозу. За потреби інші вакцини можна застосовувати з інтервалом 2–3 тижні до або після вакцинації проти бабезіозу. Поствакцинальні реакції можуть включати короткочасний локальний набряк у місці ін'єкції, транзиторну гіпертермію та алергічні прояви [28].

Проблема специфічної профілактики бабезіозу собак на сучасному етапі залишається невирішеною. Французька вакцина не забезпечує остаточного розв'язання проблеми та, крім того, має обмежену доступність. Це зумовлено низкою факторів. Для створення високоефективного імунобіологічного препарату проти бабезіозу собак необхідно дотримувати таких умов: виділення соматичних або розчинних антигенів із високою імуногенністю та низькою реактогенністю; добір ефективних ад'ювантів, що забезпечують депонування антигену в місці введення та формування тривалого імунітету; організація промислового виробництва біопрепаратів у достатніх обсягах. Отримання антигенного матеріалу з крові хворих тварин або тварин-паразитозитів не відповідає вимогам промислового виробництва, а також не гарантує відсутності контамінації іншими інфекційними агентами [28].

Отже, лікування бабезіозу собак базується на комплексному застосуванні етіотропних протипротозойних засобів (похідні диміназону, імідокарбу дипропіонат) та патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію гемолітичного синдрому, інтоксикації та поліорганної дисфункції. Імідокарбу дипропіонат (імідопіран) виявляє високу специфічну активність щодо *B. canis* і забезпечує тривалий протективний ефект. Преднізолон як імуносупресивний засіб запобігає розвитку аутоімунної гемолітичної анемії шляхом блокування продукції антиеритроцитарних антитіл. Важливими компонентами комплексної терапії є інфузійна детоксикація, гепатопротекція, підтримання функції серцево-судинної системи та корекція ниркової недостатності. Профілактичні заходи охоплюють застосування акарицидних засобів різних лікарських форм і, за наявності, вакцинацію, ефективність якої залишається обмеженою. Раннє призначення специфічної терапії є вирішальним фактором сприятливого прогнозу.

Висновки до розділу 1

На підставі аналізу наукової літератури, присвяченої проблемі анемії у собак, зокрема за бабезіозної інвазії, можна сформулювати такі узагальнювальні положення.

1. Анемія становить патологічний стан із багатофакторною етіологією, ключовим патогенетичним наслідком якого виступає тканинна гіпоксія, зумовлена зниженням киснево-транспортної функції крові. Клінічна маніфестація та тяжкість перебігу детермінуються швидкістю розвитку анемічного синдрому та ефективністю компенсаторних механізмів організму.

2. Класифікація анемії за морфологічним (середній корпускулярний об'єм, MCV) та кінетичним (регенераторний потенціал) принципами має фундаментальне діагностичне значення, оскільки безпосередньо корелює з порушеннями специфічних біохімічних каскадів – синтезу гему та глобіну (мікроцитарні анемії) або біосинтезу нуклеїнових кислот (макроцитарні анемії). Такий підхід уможливорює формулювання патогенетично обґрунтованих гіпотез щодо етіології анемічного стану.

3. Імуноопосередкована гемолітична анемія (ІОГА) репрезентує одну з найбільш досліджених форм гемолітичних анемій, патогенетичною основою якої виступає продукція антиеритроцитарних аутоантитіл, що індукують позасудинний (Fc-опосередкований фагоцитоз) або внутрішньосудинний (комплемент-опосередкований лізис) гемоліз. Діагностичний алгоритм ІОГА базує на комплексній оцінці морфологічних критеріїв (виражений сфероцитоз у собак), позитивної проби на аглютинацію з фізіологічним розчином та результатів прямого тесту Кумбса. Водночас питання стандартизації діагностичних протоколів потребує подальшого опрацювання.

4. Біохімічні механізми розвитку анемічного синдрому вирізняються різноманітністю та охоплюють порушення біосинтезу гему (дефіцит феруму), синтезу ДНК (дефіцит кобаламіну та фолатів), активацію оксидативного стресу з утворенням тілець Гайнца, а також імуноопосередковані реакції. Зазначена гетерогенність патогенетичних механізмів зумовлює необхідність диференційованого підходу до вибору терапевтичної стратегії.

5. Бабезіоз, спричинений *Babesia canis*, належить до найбільш значущих інфекційних захворювань, що індукують розвиток гострої гемолітичної анемії в собак. Патогенез бабезіозної інвазії має комплексний характер і включає пряму цитодеструктивну дію паразита на еритроцити, імуноопосередкований гемоліз, генерацію активних форм Оксигену з розвитком оксидативного стресу. Сукупність цих факторів зумовлює масивні деструкції еритроцитів, гемоглобінемії, гемоглобінурії, іктеричності слизових оболонок та системної тканинної гіпоксії.

6. Діагностика бабезіозу ґрунтує на комплексному підході, де «золотим стандартом» залишається мікроскопічне виявлення мерозоїтів *Babesia canis* у мазках периферичної крові. Непрямі гематологічні маркери – регенеративна анемія з поліхромазією та анізоцитозом, тромбоцитопенія – мають важливе підтверджувальне значення. У діагностично складних випадках застосовують серологічні методи (реакція зв'язування комплементу, імуноферментний аналіз) та молекулярно-генетичні дослідження (полімеразна ланцюгова реакція).

7. Терапія бабезіозу потребує комплексного підходу, що поєднує етіотропне лікування, спрямоване на елімінацію збудника (похідні імідокарбу та диміназenu ацетату), патогенетичну корекцію запальної та імунної відповіді (глюкокортикостероїди), а також інтенсивну підтримувальну терапію для усунення інтоксикаційного синдрому, гіпоксії та профілактики поліорганих ускладнень (гостра ниркова недостатність, гепатопатія, кардіореспіраторні розлади).

8. Профілактика бабезіозу залишається актуальною проблемою сучасної ветеринарної медицини. На сьогодні основний акцент роблять на регулярному застосуванні акарицидних засобів різних лікарських форм (краплі для точкового нанесення, інсектоакарицидні нашийники, спреї). Розроблення ефективних вакцин проти бабезіозу становить перспективний, однак технологічно складний напрям через антигенну варіабельність збудника та особливості формування імунної відповіді при гемопаразитарних інвазіях.

Отже, проведений аналіз фахової літератури підтверджує складність і багатогранність проблеми анемії у собак, особливо за бабезіозної інвазії. Поглиблене розуміння гематологічних, біохімічних та імунологічних механізмів патогенезу становить фундаментальну основу для вдосконалення діагностичних алгоритмів, оптимізації терапевтичних стратегій та розроблення ефективних профілактичних заходів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт та матеріали дослідження

Об'єктом дослідження слугували 25 домашніх собак (*Canis familiaris*), які надійшли до ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий» (м. Дніпро, Україна) з клінічними ознаками, характерними для бабезіозу. До вибірки увійшли тварини різних порід (безпородні, німецька вівчарка, такса, йоркширський тер'єр, чихуахуа, той-тер'єр), віку (від 2 місяців до 17 років) та статі (12 самців та 13 самок). Маса тіла тварин варіювала від 1 до 15 кг. Такий розподіл за породою, віком, статтю та вагою дозволив сформувати репрезентативну вибірку, оскільки захворюванню на бабезіоз піддаються тварини незалежно від цих параметрів, що забезпечує репрезентативність результатів щодо ураження популяції собак загалом. Час надходження тварин до клініки варіював, що є особливістю роботи клініки невідкладної допомоги; для мінімізації впливу циркадних ритмів на біохімічні показники всі маніпуляції (відбір крові, початок терапії) проводили в максимально стислі терміни після встановлення діагнозу, що дозволило стандартизувати умови взяття матеріалу відносно моменту звернення.

Первинну діагностику бабезіозу здійснювали шляхом виявлення великих форм *Babesia canis* (переважно трофозоїтів та мерозоїтів) всередині еритроцитів. Для цього готували тонкі мазки крові, які фарбували швидкими барвниками LEUCODIF 200 (Erba Lachema, Чехія) та досліджували під імерсійною системою оптичного мікроскопа Leica DM4 (Німеччина) зі збільшенням $\times 1000$.

Для виключення змішаних інвазій та диференціальної діагностики з іншими трансмісивними хворобами усім тваринам додатково проводили імунохроматографічний аналіз (експрес-тестування) за допомогою комбінованого тесту SNAP 4Dx Plus (IDEXX Laboratories, США). Зазначений метод дозволяє одночасно виявляти антигени *Anaplasma spp.*, *Ehrlichia spp.*, *Babesia gibsoni*, антитіла до *Borrelia burgdorferi* та антиген *Dirofilaria immitis*. У жодної з тварин дослідної групи не виявлено маркерів анаплазмозу, ерліхіозу, бабезіозу, спричиненого *B. gibsoni*, бореліозу або дирофіляріозу. Також, на підставі даних

анамнезу, клінічного огляду та результатів первинних лабораторних досліджень, у відібраних для дослідження тварин виключено наявність супутніх соматичних (неінфекційних) захворювань, які могли б вплинути на перебіг бабезіозу та результати лікування.

Матеріалом для гематологічних та біохімічних досліджень була венозна кров. Гематологічний аналіз виконували на автоматизованому ветеринарному гематологічному аналізаторі MicroCC-20 Plus (HTI, США), який визначав 20 параметрів, включаючи кількість еритроцитів (RBC), лейкоцитів (WBC), тромбоцитів (PLT), концентрацію гемоглобіну (HGB), гематокрит (HCT), середній вміст та концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCH, MCHC), ширину розподілу еритроцитів (RDW) та загальний протеїн. Для біохімічних досліджень відбирали кров у стерильні мікропробірки (епіндорфи) з наступним центрифугуванням (3000 об/хв, 15 хв) та виділенням сироватки. Біохімічні показники визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BS-3000M (SINNOWA, Китай).

Усі тварини дослідної групи отримували комбіновану терапію, яка розпочиналась негайно після встановлення діагнозу. Основним періодом спостереження були перші 24 години лікування. Препарати вводили одноразово: імідокарбу дипропіонат (імідопіран, «Артеріум», Україна) у дозі 7 мг/кг маси тіла підшкірно та преднізолон («Дарниця», Україна) у дозі 2,2 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово.

Мета роботи полягала у дослідженні впливу саме комбінованої терапії (імідокарб + преднізолон) на динаміку відновлення гематологічних та біохімічних показників за бабезіозу собак. Етіотропна терапія імідокарбом була обов'язковим базовим компонентом для всіх тварин. Застосування преднізолону розглядалося як патогенетично обґрунтоване доповнення для корекції імуноопосередкованих механізмів гемолізу. Дизайн дослідження передбачав порівняльний аналіз ефективності терапії шляхом зіставлення показників на різних етапах лікування (до введення препаратів – «бабезіоз», через 24 години після початку терапії – «після лікування») з показниками контрольної групи (15 клінічно здорових собак). Це дозволило оцінити динаміку відновлення організму під впливом застосованої

схеми лікування. Створення окремої групи з монотерапією імідокарбом у рамках цього дослідження не передбачалося, оскільки фокус роботи зосереджено на вивченні ефективності запропонованого комплексного підходу.

Дослідження проводили у два етапи:

- діагностичний – встановлення діагнозу, оцінка тяжкості перебігу захворювання та вихідного функціонального стану органів і систем організму (кров, гепатобіліарна система, нирки, антиоксидантна система, електролітний баланс);
- аналітичний – оцінка ефективності лікування шляхом порівняння досліджуваних показників через 24 години після початку терапії з вихідними даними та показниками контрольної групи.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Отримання дослідних речовин

Для проведення гематологічних досліджень у собак здійснювали відбір венозної крові у вакуумні пробірки, що містили антикоагулянт етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА). У відібраних зразках крові визначали такі показники: кількість еритроцитів (RBC), лейкоцитів (WBC) та тромбоцитів (PLT); концентрацію гемоглобіну (HGB); гематокритну величину (HCT); середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC); ширину розподілу еритроцитів (RDW) та вміст загального протеїну.

Кров для біохімічних досліджень відбирали з цефалічної або підшкірної вени у стерильні пробірки з наступним центрифугуванням та отриманням сироватки.

Отриману сироватку крові використовували для визначення активності супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1), каталази (КТ, КФ 1.11.1.6), лактатдегідрогенази (ЛДГ, КФ 1.1.1.27), аспартатамінотрансферази (АСТ, КФ 2.6.1.1), аланінамінотрансферази (АЛТ, КФ 2.6.1.2), лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1), а також концентрації різних фракцій глобулінів, сечовини, креатиніну,

калію, неорганічного фосфору, альбуміну, глюкози, тригліцеридів, холестерину, кальцію, натрію та загального білірубіну.

Активність каталази оцінювали за здатністю перекису водню утворювати стабільний забарвлений комплекс із солями молібдену [120]. Активність супероксиддисмутази визначали за її здатністю пригнічувати автоокиснення кверцетину [121].

Визначення сечовини (кат. № HP018.02), калію (кат. № HP024.01), кальцію (кат. № HP013.05), натрію (кат. № HP029.03), білкових фракцій (кат. № HP006.01), ЛДГ (кат. № HP015.01) проводили з використанням реагентів Філісіт-Діагностика (Філісіт-Діагностика, Україна) відповідно до стандартних протоколів аналізу. Визначення креатиніну (IN: 2-233), неорганічного фосфору (IN: 3-243), тригліцеридів (IN: 2-253), альбуміну (IN: 2-238), АСТ (IN: 7-314), АЛТ (IN: 1-216), ЛФ (IN: 7-312) виконували з використанням реагентів Cormay Diagnostics (Cormay Diagnostics, Польща) згідно з інструкціями виробника. Глюкозу (HTI-G7521-125), холестерин (HTI-C7510-125), загальний білірубін (HTI-B7576-250) визначали з використанням реагентів HTI (США) відповідно до стандартної методики дослідження.

2.2.2 Біохімічне дослідження функції гепатобіліарної системи та нирок

У сироватці крові спектрофотометричними методами визначали активність ферментів та концентрацію метаболітів, використовуючи стандартні набори реагентів згідно з інструкціями виробників. Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора BS-3000M (SINNOWA, Китай).

Активність аланінамінотрансфераза (АЛТ, КФ 2.6.1.2) та аспаргатамінотрансфераза (АСТ, КФ 2.6.1.1) визначали кінетичним UV-методом без додавання піридоксальфосфату (набори «ALT», «AST», Cormay, Польща), оптимізованим згідно з рекомендаціями Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC). Вимірювання проводили за довжини хвилі 340 нм, температури 37 °С у кюветі з довжиною оптичного шляху 1 см. Активність ферментів (в U/л)

розраховували за середньою швидкістю зміни оптичної густини ($\Delta A/xv$), яка пропорційна швидкості окиснення НАДН.

Активність лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1) визначали кінетичним методом (набір «ALP (IFCC)», Cormay, Польща), що базується на гідролізі п-нітрофенілфосфату в лужному буфері (рН 10.1) з утворенням п-нітрофенолу. Вимірювання проводили за довжини хвилі 405 нм і температури 37 °С. Активність ферменту (в U/л) розраховували за середньою швидкістю зростання оптичної густини ($\Delta A/xv$).

Концентрацію сечовини визначали уреазним методом (набір «Сечовина-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). Метод ґрунтується на гідролізі сечовини уреазою до аміаку, який у лужному середовищі з гіпохлоритом та саліцилатом утворює забарвлений у зелений колір хромофор. Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 580 нм. Концентрацію (в ммоль/л) визначали за калібрувальним графіком.

Концентрацію загального білірубіну визначали кінетичним методом окиснення ванадатом (набір «Total bilirubin», НТІ, США). У кислому середовищі в присутності детергенту ванадат окиснює білірубін до білівердину, що супроводжується зменшенням абсорбції. Вимірювання проводили за довжини хвилі 450 нм і температури 37 °С. Концентрацію (в мкмоль/л) розраховували за різницею оптичних густин до та після окиснення, використовуючи калібратор.

Концентрацію креатиніну визначали кінетичною модифікацією методу Яффе без депротейнізації (набір «Creatinine», Cormay, Польща). Метод базується на утворенні жовто-помаранчевого комплексу креатиніну з пікратом у лужному середовищі. Вимірювання проводили за довжини хвилі 500 нм і температури 37 °С. Концентрацію (в мкмоль/л) розраховували за різницею оптичних густин у фіксовані моменти часу.

Концентрацію альбуміну визначали колориметричним методом із бромкрезоловим зеленим (БКЗ) (набір «Albumin», Cormay, Польща). Утворення комплексу альбумін-БКЗ у сукцинатному буфері реєстрували за довжини хвилі 630 нм і температури 37 °С. Концентрацію (в г/л) визначали за калібрувальним графіком.

Визначення фракцій глобулінів (α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобуліни) проводили турбідиметричним методом селективного осадження фосфатними буферами різної молярності (набір «Глобуліни-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). Оптичну густину суспензій вимірювали спектрофотометрично. Вміст кожної фракції розраховували як різницю оптичних густин суміжних проб, а результати виражали у відносних (%) та абсолютних (г/л) одиницях, виходячи із загальної концентрації білка.

2.2.3 Визначення показників метаболізму вуглеводів та ліпідного профілю

Метаболізм вуглеводів та ліпідний статус оцінювали шляхом визначення концентрації ключових метаболітів у сироватці крові ензиматичними спектрофотометричними методами.

Концентрацію глюкози визначали ензиматичним колориметричним глюкозооксидазним методом (набір «Glucose oxidase», HTI, США). Метод заснований на послідовній дії ферментів глюкозооксидази та пероксидази, що спричиняє утворення хінонімінового барвника. Інтенсивність забарвлення, пропорційну концентрації глюкози, вимірювали спектрофотометрично за довжини хвилі 510 нм після інкубації при 37 °C. Концентрацію (в ммоль/л) розраховували відносно калібратора.

Концентрацію тригліцеридів визначали ензиматичним колориметричним методом (набір «Triglycerides», Cormay, Польща), який включає повне гідролізування тригліцеридів ліпазою з подальшим визначенням утвореного гліцерину. Інтенсивність забарвлення кінцевого хінонімінового барвника вимірювали за довжини хвилі 546 нм після інкубації при 37 °C. Розраховану концентрацію коригували, віднімаючи фоновий вміст вільного гліцерину в сироватці.

Концентрацію загального холестерину визначали ензиматичним колориметричним CHOD-PAP методом (набір «Total Cholesterol», HTI, США). Метод заснований на гідролізі естерів холестерину холестеринестеразою з подальшим окисненням вільного холестерину холестериноксидазою та утворенням

хінонімінового барвника. Оптичну густину розчинів вимірювали спектрофотометрично за довжини хвилі 505 нм після інкубації при 37 °С. Концентрацію (в ммоль/л) визначали за калібрувальним графіком.

2.2.4 Аналіз активності ферментів антиоксидантного захисту та маркерів оксидативного стресу

Для оцінки стану антиоксидантної системи та рівня оксидативного стресу визначали активність ключових ферментів у сироватці крові спектрофотометричними методами.

Активність каталази (КТ, КФ 1.11.1.6) визначали за методом, що базується на здатності ферменту розкладати перекис водню [120]. Після інкубації зразка з субстратом (0.03% H_2O_2) реакцію зупиняли додаванням молібдату амонію, який утворює стійкий жовтий комплекс із залишковим H_2O_2 . Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 410 нм. Активність каталази (в мкат/л) обчислювали за різницею оптичних густин між контрольною та дослідною пробами, що відображає кількість розкладеного H_2O_2 .

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) визначали кінетичним UV-методом (набір «ЛДГ-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). Метод ґрунтується на зворотній реакції відновлення пірувату до лактату, що каталізується ЛДГ. Швидкість зменшення оптичної густини за довжини хвилі 340 нм, зумовлена окисненням НАДН до НАД^+ , прямо пропорційна активності ферменту. Вимірювання проводили за температури 37 °С.

Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) визначали за методом, що ґрунтується на інгібуванні автоокиснення кверцетину [121]. Супероксидні радикали генерували в системі ЕДТА–тетраетилметилендіамін (ТЕМЕД). Зниження швидкості збільшення оптичної густини за довжини хвилі 406 нм протягом 20 хвилин інкубації в присутності дослідного зразка порівняно з холостою пробою є мірою активності СОД. За одиницю активності приймали кількість ферменту, що викликає 50% інгібування автоокиснення кверцетину в

стандартних умовах. Активність виражали в умовних одиницях на 1 мл сироватки (у.о./мл).

2.2.5 Дослідження електролітного балансу

Концентрацію основних електролітів у сироватці крові визначали фотометричними методами з використанням стандартних наборів реагентів.

Концентрацію калію (K^+) визначали непрямым турбідиметричним методом, заснованим на утворенні стабільної суспензії при взаємодії іонів калію з тетрафенілборатом натрію в лужному середовищі (набір «Калій-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). Оптичну густину суспензії вимірювали за довжини хвилі 578 нм. Концентрацію (в ммоль/л) визначали за калібрувальним графіком.

Концентрацію неорганічного фосфору (P) визначали прямим фосфомолібдатним UV-методом без депротеїнізації (набір «Phosphorus», Cormay, Польща). Метод базується на утворенні фосфомолібдатного комплексу в кислому середовищі, оптичну густину якого вимірювали за довжини хвилі 340 нм. Концентрацію (в ммоль/л) розраховували відносно калібратора.

Концентрацію загального кальцію (Ca^{2+}) визначали колориметричним методом з о-крезолфталейновим комплексом (CPC) (набір «Кальцій-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). У лужному середовищі іони кальцію утворюють із реагентом фіолетовий комплекс, інтенсивність забарвлення якого вимірювали спектрофотометрично. Концентрацію (в ммоль/л) визначали за калібрувальним графіком.

Концентрацію натрію (Na^+) визначали колориметричним методом, заснованим на утворенні забарвленого комплексу іонів натрію з фосфоназо III (набір «Натрій-Ф», Філісіт-Діагностика, Україна). Інтенсивність забарвлення вимірювали спектрофотометрично після інкубації. Концентрацію (в ммоль/л) розраховували відносно калібратора.

2.2.6 Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням ліцензійного програмного пакета StatSoft STATISTICA (версія 10.0, StatSoft Inc., Tulsa, OK, США). Для всіх кількісних показників розраховували середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD). Результати в тексті та таблицях представлені як $M \pm SD$.

На першому етапі аналізу перевіряли відповідність розподілу даних закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk test). Гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при $P < 0.05$. Однорідність дисперсій у групах оцінювали за критерієм Левена (Levene's test).

Для порівняння трьох груп (контрольна, «бабезіоз», «після лікування») застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA). У випадках, коли загальний F-критерій ANOVA виявляв статистично значущі відмінності ($P < 0.05$), для множинних попарних порівнянь використовували post-hoc тест Тьюкі (Tukey's HSD test) для нерівних розмірів вибірок (Spjotvoll/Stoline test). Саме цей критерій дозволяє коректно визначити, між якими саме групами існують відмінності, контролюючи похибку першого роду.

Результати вважали статистично значущими при $P < 0.05$. Випадки, де $0.05 \leq P < 0.10$, розглядали як тенденцію до змін, однак такі результати інтерпретували з особливою обережністю та не використовували для формулювання остаточних висновків без додаткового підтвердження.

2.2.7 Дотримання біоетичних норм

Усі маніпуляції з тваринами проводили з дотриманням міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях». Усі процедури виконували відповідно до етичних правил проведення маніпуляцій з експериментальними тваринами та були схвалені локальним етичним комітетом Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара (протокол № 1,

2024 р.). Відбір крові у тварин проводили з дотриманням правил асептики та антисептики, лише в обсязі, необхідному для дослідження, та в рамках стандартних діагностичних процедур.

РОЗДІЛ 3 ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАБЕЗІОЗУ СОБАК

3.1 Клінічний стан собак, хворих на бабезіоз, на початку дослідження

На момент встановлення діагнозу та початку лікування у всіх 25 собак, включених у дослідження, спостерігали характерні клінічні ознаки бабезіозу. Це дозволило класифікувати стан тварин як гострий перебіг захворювання початкового ступеня тяжкості.

Загальний стан більшості тварин (84,6 %) ми оцінювали як помірно пригнічений: собаки демонстрували знижену активність, млявість, небажання рухатися та слабку реакцію на зовнішні подразники. Апетит значно знижений або повністю відсутній. Під час огляду виявляли гіпертермію – середня температура тіла становила $40,2 \pm 0,4$ °C, що значно перевищувало фізіологічну норму.

Видимі слизові оболонки (кон'юнктива, ротова порожнина) у 76,9 % тварин мали ознаки блідості та помірної іктеричності. У 61,5 % випадків власники повідомляли про зміну кольору сечі на темно-коричневий або червонуватий (гемоглобінурія).

Мікроскопічне дослідження мазків периферичної крові виявило морфологічні зміни еритроцитів. У всіх випадках встановлено паразитемію різного ступеня інтенсивності – від поодиноких до кількох мерозоїтів у межах одного еритроцита. Як демонструє рисунок 3.1, у мазках крові ідентифіковано внутрішньоеритроцитарні грушоподібні форми *B. canis*, розташовані переважно парами під гострим кутом. Окрім наявності паразитів, зареєстровано ознаки регенеративної відповіді кісткового мозку: поліхроматофілію, збільшення кількості ретикулоцитів та анізоцитоз еритроцитів. В окремих випадках виявляли сфероцити.

Пальпація в ділянці селезінки виявила її помірне збільшення та болучість у 53,8 % собак. Частота серцевих скорочень була підвищеною (тахікардія), пульс – слабкого наповнення. Дихання прискорене та поверхневе.

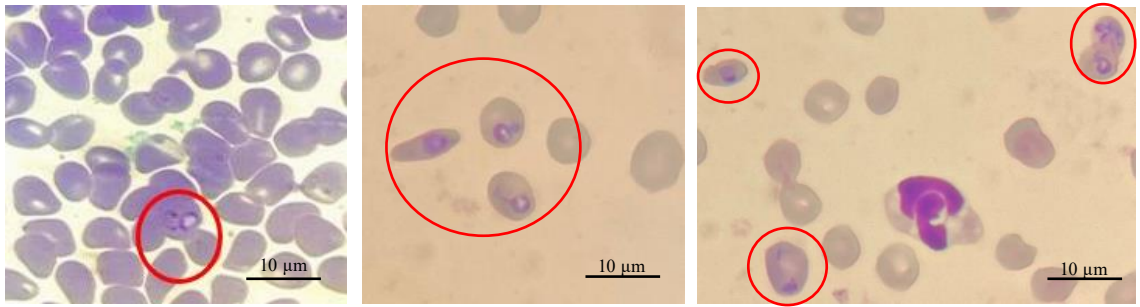


Рисунок 3.1 – Мазок периферичної крові собаки, інфікованої *B. canis*

Отже, клінічна картина на початку дослідження відповідала гострій формі бабезіозу, спричиненій *B. canis*, і характеризувалася синдромом гемолітичної анемії, інтоксикації, гарячки та поліорганичних порушень. Виражені морфологічні зміни еритроцитів, підтверджені мікроскопічно, вказували на активну фазу внутрішньосудинного гемолізу. Зазначений стан зумовив необхідність негайного призначення етіотропної та патогенетичної терапії.

3.2 Гематологічний профіль під час інфікування *B. canis* на момент діагностики

Проведено аналіз ключових гематологічних параметрів у 25 клінічно здорових собак (контрольна група) та 25 собак із клінічними ознаками початкової стадії бабезіозу.

У контрольній групі середня кількість еритроцитів становила $6,36 \pm 0,17 \times 10^6/\text{мкл}$ (рис. 3.2а), що відповідає референтним інтервалам. У інфікованих тварин цей показник знизився до $3,59 \pm 0,37 \times 10^6/\text{мкл}$ ($P < 0,0001$), що на 44 % нижче за контрольні значення.

Концентрація гемоглобіну в крові здорових тварин становила $158,58 \pm 5,87$ г/л (рис. 3.2б), у хворих на бабезіоз собак – $83,42 \pm 2,96$ г/л ($P < 0,0001$). Зменшення показника на 47 % вказує на порушення киснево-транспортної функції крові.

Показник гематокриту (рис. 3.2в) у контрольній групі дорівнював $43,51 \pm 2,39$ %, у інфікованих тварин – $22,54 \pm 1,45$ % ($P < 0,0001$), що на 48 % менше за норму.

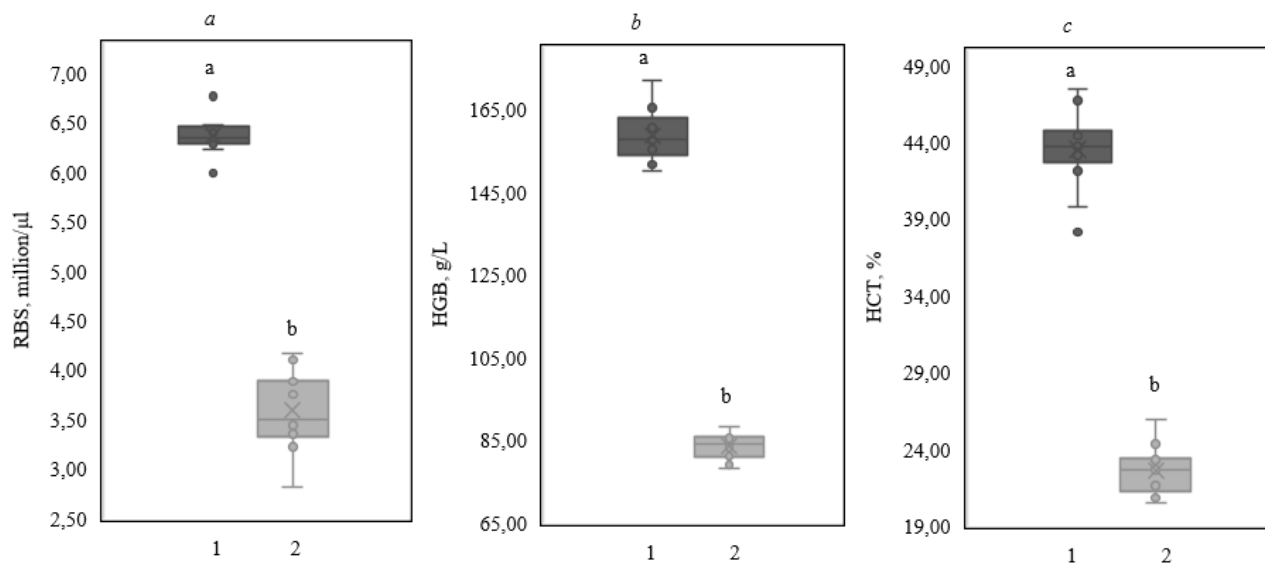


Рисунок 3.2. Кількість еритроцитів (RBC) (a), концентрація гемоглобіну (HGB) (b) та гематокрит (HCT) (c) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($x \pm SD$, $n=25$): 1 – контрольна група здорових собак; 2 – група собак, інфікованих *B. canis*; ^{a, b} – середні зн

ачення з різними літерами суттєво відрізнялися між групами ($P < 0,05$)

Одночасне зниження трьох показників – кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту – характеризує анемію як нормохромну та нормоцитарну за середніми значеннями.

Високий рівень статистичної значущості відмінностей між групами ($P < 0,0001$) підтверджує вплив інфекційного процесу на стан червоної крові.

Аналіз рівня загального білка в сироватці крові (рис. 3.3) виявив: у контрольній групі середній показник становив $67,42 \pm 3,36$ г/л, у собак із бабезіозом – $65,59 \pm 2,26$ г/л.

Зниження не досягло рівня статистичної значущості ($P = 0,13$).

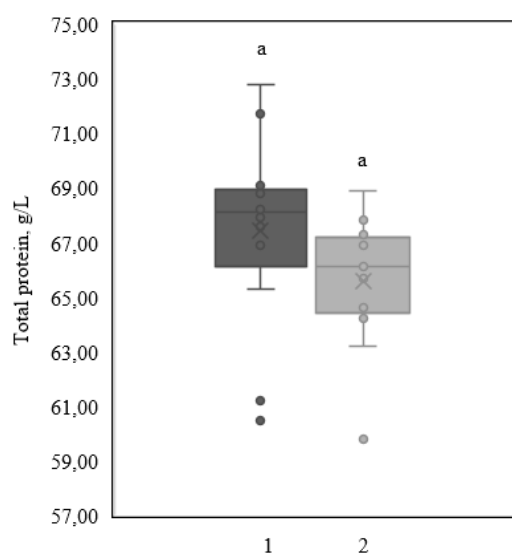


Рисунок 3.3. Загальна концентрація білка (Total protein) в сироватці крові собак, інф

ікованих *B. canis* (2), та контрольної групи (1) ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.2

Показник середнього об'єму еритроцитів (MCV) у контрольній групі становив $66,38 \pm 3,13$ фл, у інфікованих тварин – $63,45 \pm 2,49$ фл ($P = 0,02$) (рис. 3.4a). Зниження MCV на 4,4 % вказує на появу мікроцитозу.

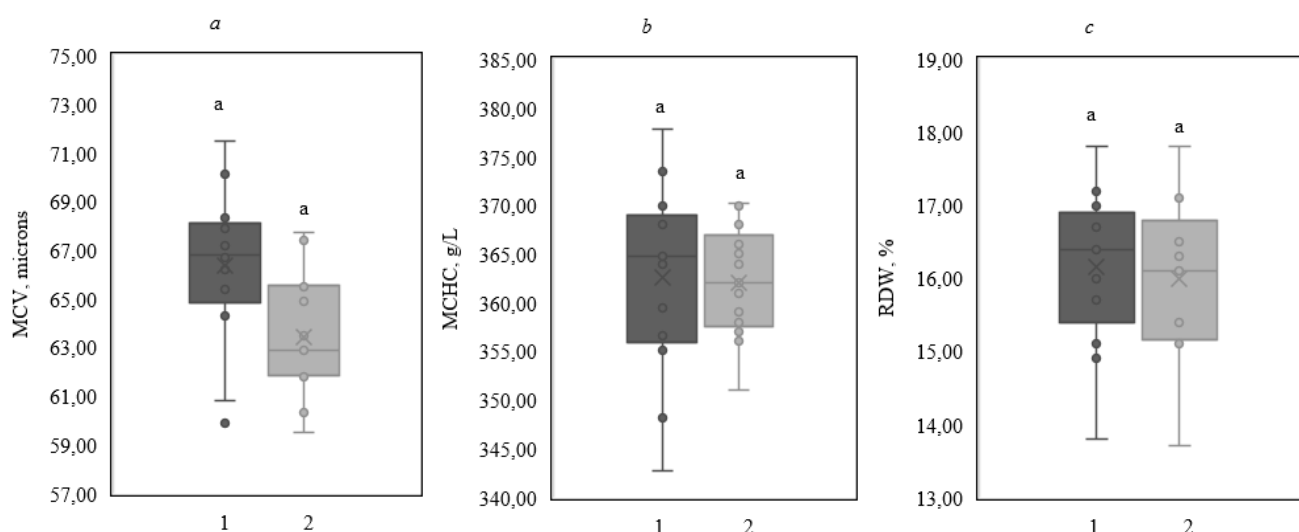


Рисунок 3.4. Середній об'єм еритроцитів (MCV) (a), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) (b) та ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) (c) у собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.2

Показник середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) суттєво не відрізнявся між групами (рис. 3.4б): $362,56 \pm 9,56$ г/л у контролі проти $362,09 \pm 5,58$ г/л у інфікованих тварин ($P = 0,88$). Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) також не демонструвала статистично значущих змін (рис. 3.4в): $16,15 \pm 1,03$ % у контролі проти $15,99 \pm 1,04$ % у інфікованих тварин ($P = 0,71$).

За даними еритроцитарних індексів, на початковій стадії бабезіозу розвивається мікроцитарна нормохромна анемія.

Аналіз кількості тромбоцитів (рис. 3.5) виявив: у контрольній групі середній показник становив $330,23 \pm 26,44 \times 10^3/\text{мкл}$, у собак, інфікованих *B. canis*, – $38,23 \pm 6,20 \times 10^3/\text{мкл}$ ($P < 0,0001$). Зниження на 88 % від контрольних значень кваліфікується як важка тромбоцитопенія.

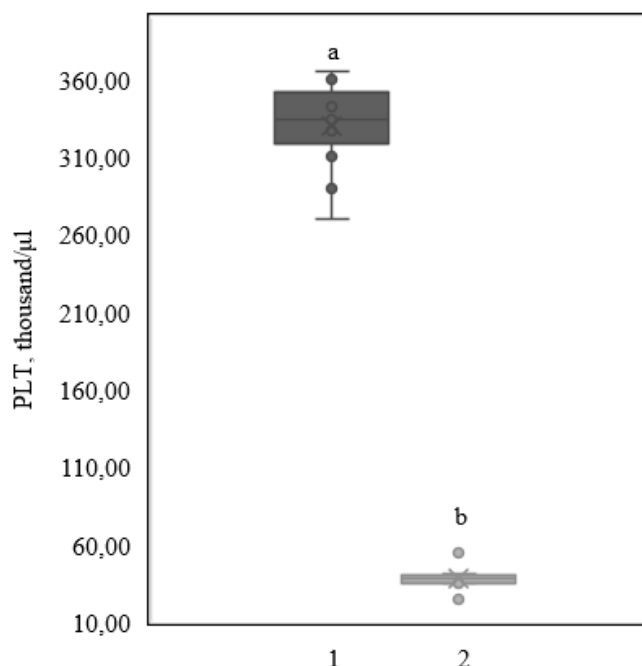


Рисунок 3.5. Кількість тромбоцитів (PLT) у собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($\bar{x} \pm \text{SD}$, $n=25$): див. рис. 3.2

Аналіз лейкоцитарних показників (рис. 3.6а) показав: у контрольній групі середня кількість лейкоцитів становила $11,29 \pm 1,04 \times 10^9/\text{л}$, у інфікованих тварин – $7,08 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л}$ ($P < 0,0001$), що на 37 % нижче за контроль.

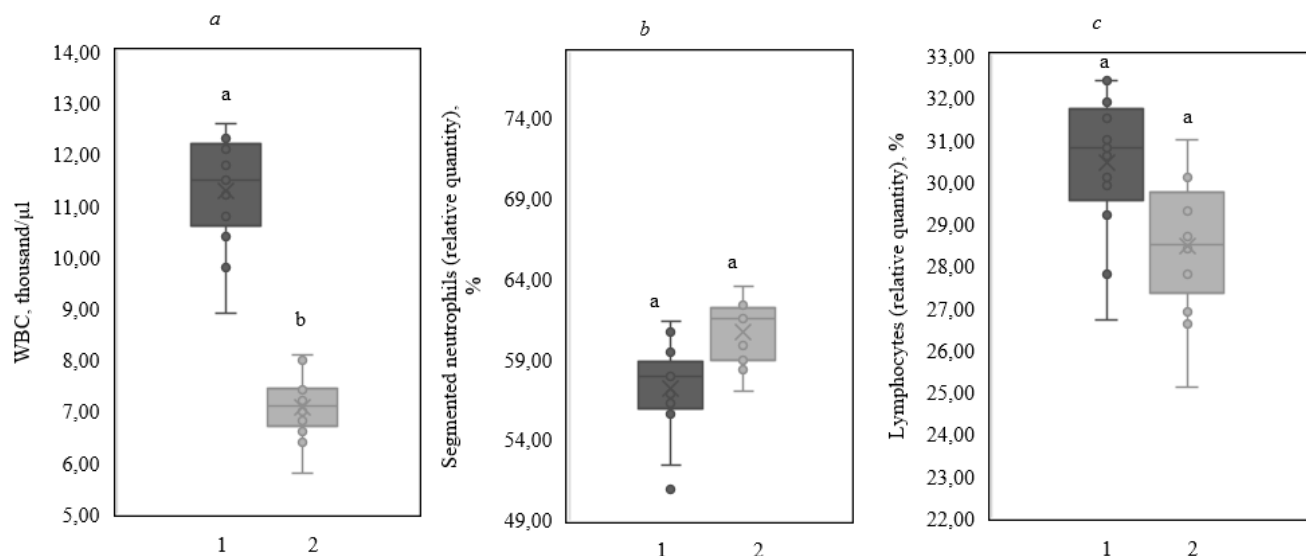


Рисунок 3.6. Загальна кількість лейкоцитів (WBC) (а), відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів (б) та відносна кількість лімфоцитів (с) у собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.2

Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів (рис. 3.6б) у хворих тварин становила $60,66 \pm 1,88 \%$, у контролі – $57,15 \pm 2,82 \%$ ($P = 0,002$). Відносна кількість лімфоцитів (рис. 3.6в) у інфікованих собак дорівнювала $28,45 \pm 1,56 \%$, у здорових – $30,45 \pm 1,65 \%$ ($P = 0,01$).

Отже, на момент встановлення діагнозу у собак, інфікованих *B. canis*, виявлено: зниження кількості еритроцитів на 44 %, концентрації гемоглобіну на 47 %, гематокриту на 48 %, кількості тромбоцитів на 88 %, загальної кількості лейкоцитів на 37 %, а також підвищення відносної кількості нейтрофілів та зниження відносної кількості лімфоцитів.

3.3 Динаміка гематологічних показників на тлі комбінованої етіотропної та патогенетичної терапії (імідопіран та преднізолон)

Після застосування комбінованої терапії імідопіраном та преднізолоном упродовж перших 24 годин встановлено зміни основних гематологічних параметрів.

Кількість еритроцитів (рис. 3.7а) зросла з $3,59 \pm 0,37 \times 10^6/\text{мкл}$ до $4,20 \pm 0,27 \times 10^6/\text{мкл}$ ($P < 0,05$). Концентрація гемоглобіну (рис. 3.7b) підвищилась з $83,42 \pm 2,96$ г/л до $90,77 \pm 3,38$ г/л ($P < 0,05$). Показник гематокриту (рис. 3.7c) збільшився з $22,54 \pm 1,45$ % до $26,92 \pm 1,42$ % ($P < 0,05$). Абсолютні значення досліджуваних параметрів залишалися нижчими за показники контрольної групи (рис. 3.7).

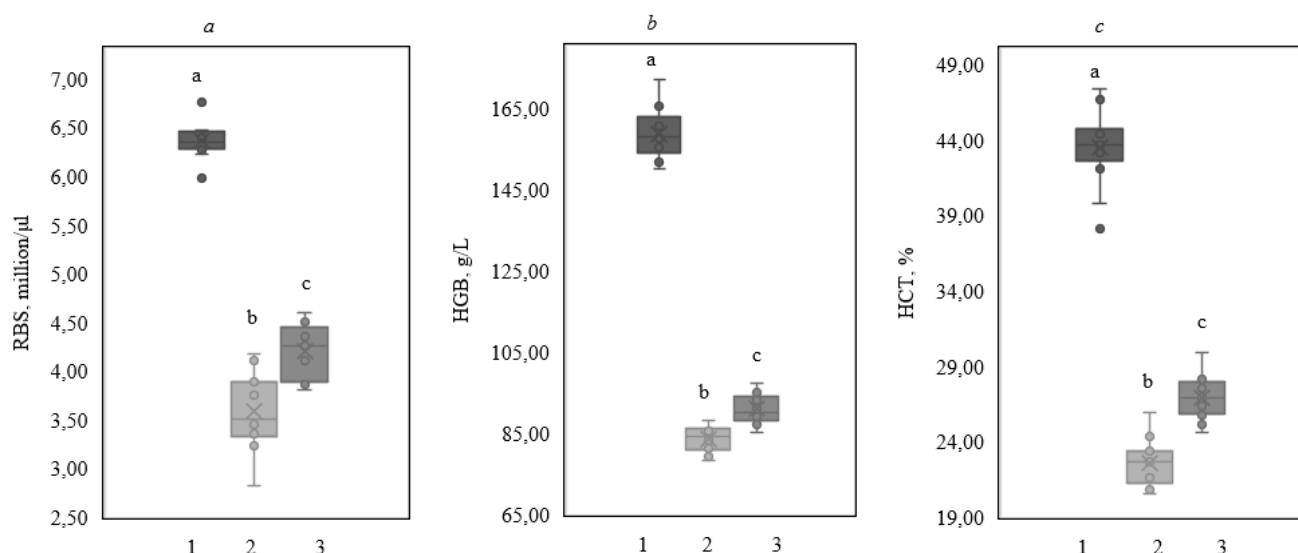


Рисунок 3.7. Кількість еритроцитів (RBC) (а), концентрація гемоглобіну (HGB) (b) та гематокрит (HCT) (c) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою та після лікування ($x \pm SD$, $n=25$): 1 – контрольна група здорових собак; 2 – група собак, інфікованих *B. canis*; 3 – інфіковані тварини через 24 години після початку комбінованої терапії імідопіраном та преднізолоном; ^{a,b,c} – середні значення з різними літерами суттєво відрізнялися між групами ($P < 0,05$)

Рівень загального білка (рис. 3.8) знизився з $65,59 \pm 2,26$ г/л до $63,06 \pm 1,55$ г/л ($P < 0,05$).

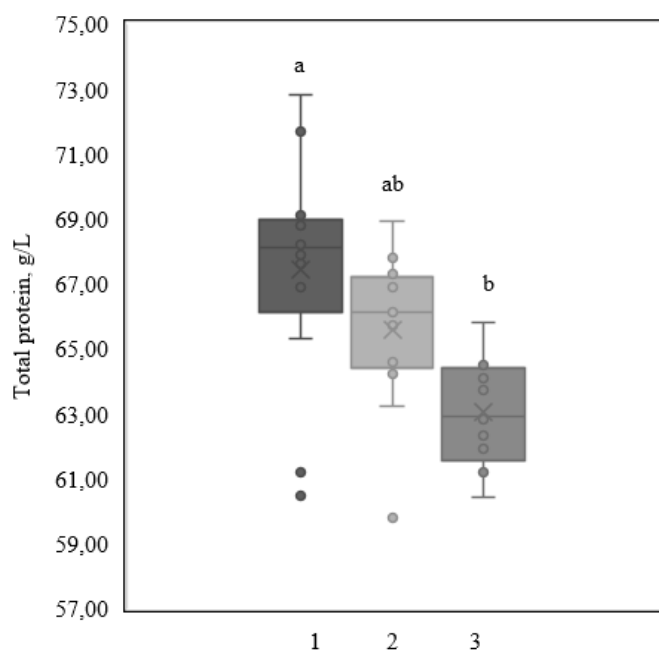


Рисунок 3.8. Загальна концентрація білка (Total protein) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою та після лікування ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.7

Показники еритроцитарних індексів після лікування суттєво не змінилися (рис. 3.9).

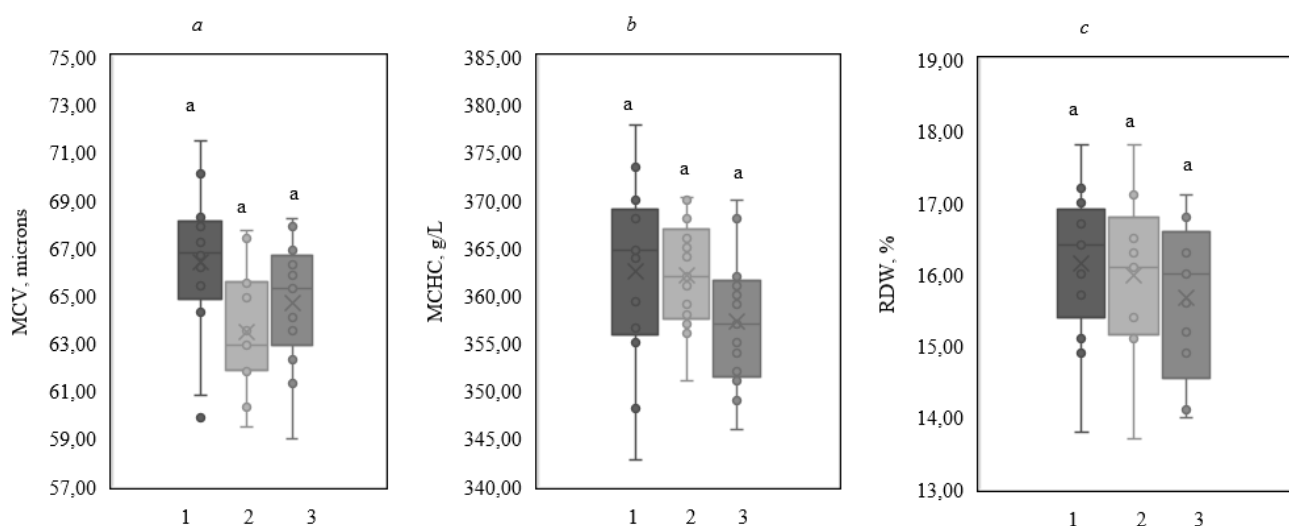


Рисунок 3.9. Середній об'єм еритроцитів (MCV) (а), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) (b) та ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) (c) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою та після лікування ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.7

Середній об'єм еритроцитів (MCV) становив $64,69 \pm 2,59$ фл порівняно з $63,45 \pm 2,49$ фл до лікування ($P > 0,05$). Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) дорівнювала $362,09 \pm 5,58$ г/л до лікування та $362,09 \pm 5,58$ г/л після ($P > 0,05$). Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) становила $15,99 \pm 1,04$ % до лікування та $16,00 \pm 1,02$ % після ($P > 0,05$).

Кількість тромбоцитів (рис. 3.10) зросла з $38,23 \pm 6,20 \times 10^3/\text{мкл}$ до $65,15 \pm 4,80 \times 10^3/\text{мкл}$ ($P < 0,001$).

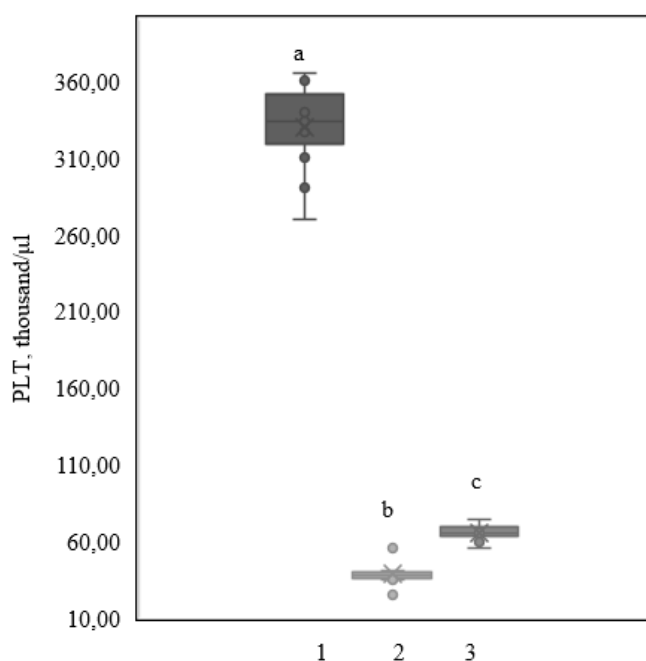


Рисунок 3.10. Кількість тромбоцитів (PLT) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою та після лікування ($x \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.7

Загальна кількість лейкоцитів (рис. 3.11a) збільшилась з $7,08 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л}$ до $11,68 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$ ($P < 0,001$). Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів (рис. 3.11b) зросла з $60,66 \pm 1,88$ % до $73,66 \pm 1,63$ % ($P < 0,001$). Відносна кількість лімфоцитів (рис. 3.11c) знизилась з $28,45 \pm 1,27$ % до $25,68 \pm 1,27$ % ($P < 0,05$).

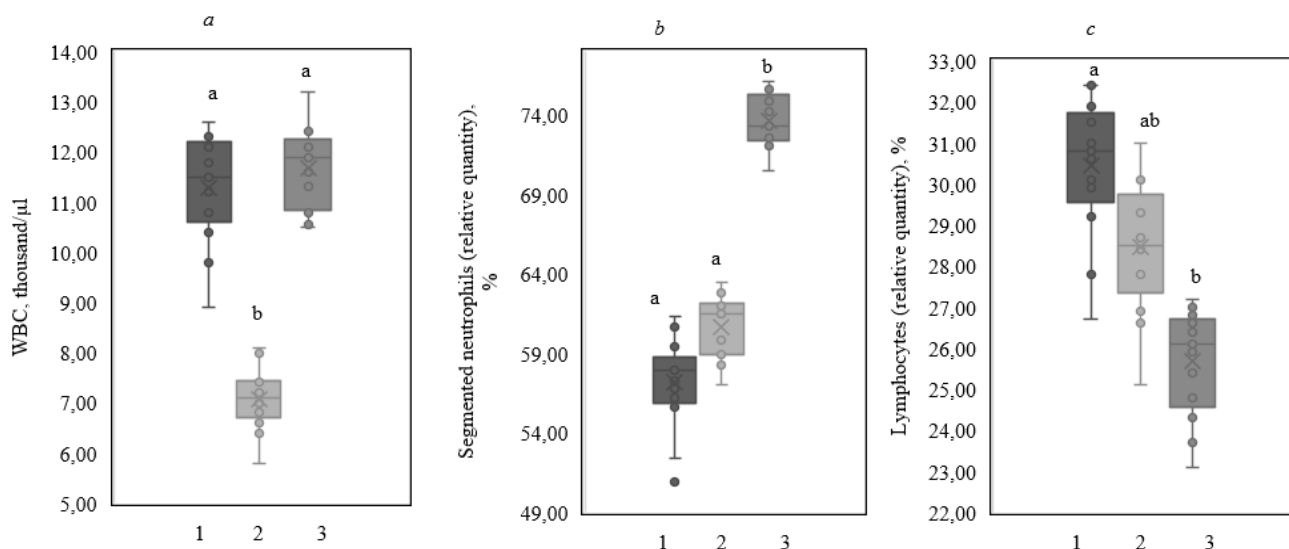


Рисунок 3.11. Загальна кількість лейкоцитів (WBC) (a), відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів (b) та відносна кількість лімфоцитів (c) у крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою та після лікування ($\bar{x} \pm SD$, $n=25$): див. рис. 3.7

Отже, через 24 години після застосування комбінованої терапії імідопіраном та преднізолоном встановлено: підвищення кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну, гематокриту, кількості тромбоцитів та загальної кількості лейкоцитів; зниження рівня загального білка та відносної кількості лімфоцитів; підвищення відносної кількості нейтрофілів; відсутність статистично значущих змін еритроцитарних індексів (MCV, MCHC, RDW).

Висновки до розділу 3

1. У 25 клінічно здорових собак (контрольна група) гематологічні показники перебували в межах референтних інтервалів. У 25 собак, інфікованих *B. canis*, на момент діагностики встановлено: зниження кількості еритроцитів на 44 %, концентрації гемоглобіну на 47 %, гематокриту на 48 %, кількості тромбоцитів на 88 %, загальної кількості лейкоцитів на 37 % ($P < 0,0001$). Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів була вищою на 6 %, а відносна кількість лімфоцитів – нижчою на 6,5 % порівняно з контролем ($P < 0,05$).

2. Середній об'єм еритроцитів (MCV) у інфікованих тварин був на 4,4 % нижчим, ніж у контролі ($P = 0,02$). Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) та ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) статистично значуще не відрізнялися від контрольних значень ($P > 0,05$).

3. Клінічні прояви гострої форми бабезіозу в інфікованих тварин включали: гарячку, гемоглобінурію, блідість слизових оболонок, пригнічення. При мікроскопії мазків крові виявлено внутрішньоеритроцитарні включення *B. canis* та ознаки гемолізу.

4. Через 24 години після застосування комбінованої терапії (імідопіран та преднізолон) у 25 інфікованих собак встановлено: підвищення кількості еритроцитів на 17 %, концентрації гемоглобіну на 9 %, гематокриту на 19 % ($P < 0,05$); підвищення кількості тромбоцитів на 70 % ($P < 0,001$); підвищення загальної кількості лейкоцитів на 65 %, відносної кількості нейтрофілів на 21 %, зниження відносної кількості лімфоцитів на 10 % ($P < 0,05$); зниження рівня загального білка на 4 % ($P < 0,05$); відсутність статистично значущих змін MCV, MCHC, RDW ($P > 0,05$).

5. Показники еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту та тромбоцитів у інфікованих тварин після 24 годин лікування залишалися нижчими, ніж у контрольній групі.

Перелік робіт, опублікованих за розділом:

1. Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025). Hematological parameters in dogs at the early stages of babesiosis in the Dnipro region of Ukraine. The Animal Biology 27(3), 47–55. <https://doi.org/10.15407/animbiol27.03.047>

2. Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025). Effect of combined therapy with imidocarb and prednisolone on hematological parameters in dogs infected with *Babesia canis canis*. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 11(4), 12. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2025-11-4-2>

3. Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О. Лікування імідопіраном та преднізолоном гемолітичної анемії у собак викликаній бабезіозом. Матеріали VI

Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття». Київ, 2023. С. 154–156.

4. Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О. Гемолітична анемія у собак викликана бабезіозом та її лікування імідопіраном та преднізолоном. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми фізіології тварин», присвяченої 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича Стояновського. 2023. С. 53–54. URL: <https://lvet.edu.ua/images/step/2023/05/26/zbirnyk.pdf>

5. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. Anemia in Dogs Caused by Babesiosis and Treatment with Imidopyran and Prednisone. Щорічна наукова Конференція молодих науковців «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2023»: тези доповідей. Київ, 2023. С. 35–36. URL: https://biotechnology.kiev.ua/images/BTA/2023/2_2023/Nevidnyk-Pravda_2_2023.pdf

6. Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О. Розвиток гемолітичної анемії у собак на тлі бабезіозу, ефективність імідопірану та преднізолону. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». 2024. С. 71–72. URL: <https://surl.li/swjkbn>

7. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. Hematological and Biochemical Profile of Dogs with Disease Caused by Protozoan Parasites *Babesia canis canis* and Its Treatment with Imidopyran and Prednisone. XIX International Summer School Molecular Biology, Biotechnology and Biomedicine «Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine»: abstracts. Odesa, 2024. P. 35–39. URL: http://liber.onu.edu.ua/pdf/Modern_Problems_Biology.pdf

8. Невідник-Правда А.Ю. Динаміка біохімічних показників сироватки крові у собак при бабезіозі на тлі перших 24 годин лікування. Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти. 2025. С. 45–47.

РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ОКИСНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЗА БАБЕЗІОЗУ СОБАК ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

4.1 Біохімічні показники сироватки крові за первинного клінічного обстеження

Проаналізовано ключові біохімічні параметри сироватки крові у 25 клінічно здорових собак (контрольна група) та 25 собак із клінічно підтвердженим бабезіозом на момент встановлення діагнозу.

Дослідження активності аланінамінотрансферази (АЛТ) не виявило статистично значущих відмінностей між групами (рис. 4.1а). У контрольній групі значення АЛТ становили $52,00 \pm 3,64$ МО/л, у хворих тварин – $40,76 \pm 4,55$ МО/л ($P = 0,09$).

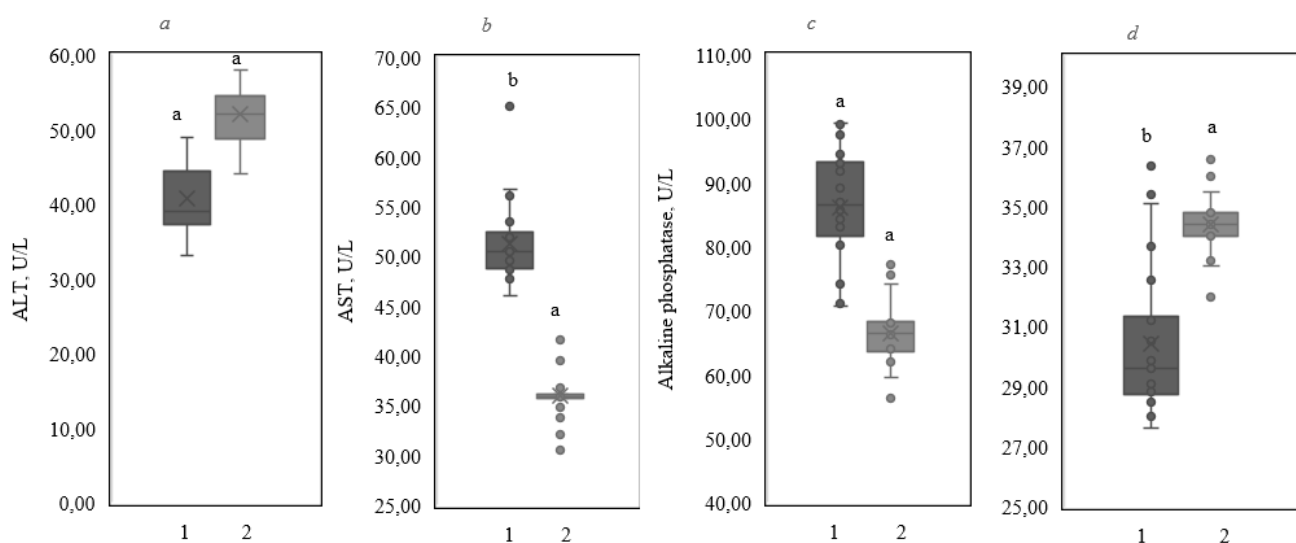


Рисунок 4.1. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) (а), активність аспартатамінотрансферази (АСТ) (б), активність лужної фосфатази (ЛФ) (с) та концентрація альбуміну (д) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): 1 – група собак, інфікованих *B. canis*; 2 – контрольна група; ^{a, b} Середні значення з різними літерами суттєво відрізняються між групами ($P < 0,05$).

Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) демонструвала статистично значуще підвищення (рис. 4.1b). У інфікованих собак цей показник становив $51,22 \pm 3,79$ МО/л порівняно з $35,98 \pm 2,17$ МО/л у контролі ($P = 0,001$), що на 42% вище за контрольні значення.

Активність лужної фосфатази (ЛФ) (рис. 4.1c) у хворих тварин становила $86,19 \pm 8,68$ МО/л, у контрольній групі – $66,50 \pm 5,32$ МО/л ($P = 0,06$). Це значення відповідає тенденції до підвищення активності ферменту в групі хворих тварин.

Концентрація альбуміну у собак із бабезіозом була нижчою порівняно з контролем (рис. 4.1d) і становила $30,45 \pm 2,35$ г/л проти $34,41 \pm 1,01$ г/л у контролі ($P = 0,01$), що на 11,5% менше.

Рівень сечовини (рис. 4.2a) у контрольних тварин становив $7,50 \pm 0,35$ ммоль/л, у інфікованих – $7,82 \pm 0,63$ ммоль/л ($P = 0,72$).

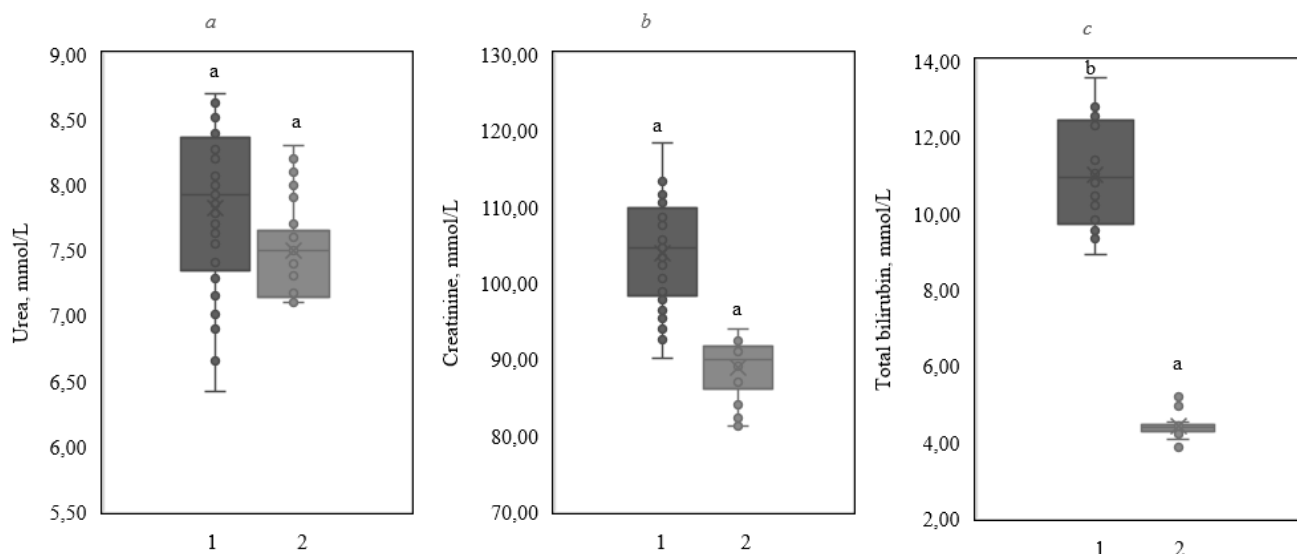


Рисунок 4.2. Концентрація сечовини (a), креатиніну (b) та загального білірубіну (c) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.1

Концентрація креатиніну (рис. 4.2b) у хворих тварин становила $103,96 \pm 7,09$ мкмоль/л, у контролі – $88,86 \pm 3,69$ мкмоль/л ($P = 0,09$). Отримане значення вказує на тенденцію до підвищення рівня креатиніну у хворих собак.

Концентрація загального білірубіну (рис. 4.2с) у хворих тварин сягала $11,00 \pm 1,33$ мкмоль/л, що в 2,5 рази перевищує показники контрольної групи ($4,40 \pm 0,29$ мкмоль/л; $P = 0,001$).

Рівень калію (рис. 4.3а) у собак із бабезіозом був нижчим за показники контрольної групи: $3,34 \pm 0,14$ ммоль/л проти $4,74 \pm 0,06$ ммоль/л ($P < 0,0001$).

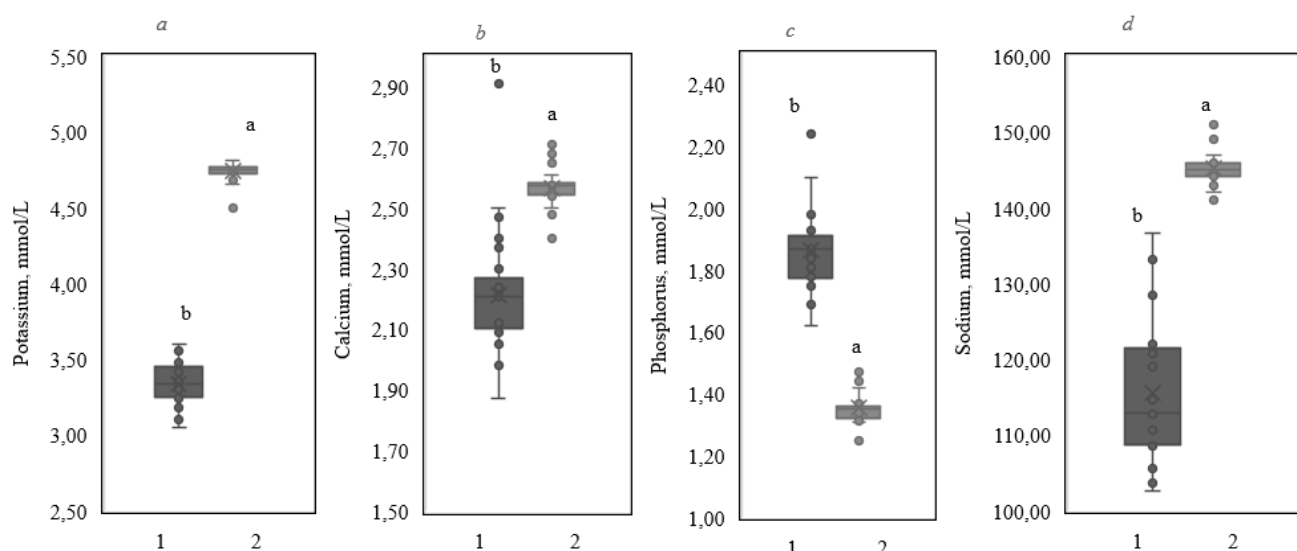


Рисунок 4.3. Концентрація калію (а), кальцію (б), неорганічного фосфору (с) та натрію (д) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.1

Концентрація кальцію (4.3b) у собак із бабезіозом становила $2,21 \pm 0,20$ ммоль/л, у контрольній групі – $2,57 \pm 0,07$ ммоль/л ($P < 0,0001$).

Рівень неорганічного фосфору (рис. 4.3с) у хворих тварин був вищим – $1,86 \pm 0,12$ ммоль/л порівняно з $1,35 \pm 0,05$ ммоль/л у контролі ($P < 0,0001$), що на 38% більше.

Концентрація натрію (рис. 4.3d) у собак із бабезіозом становила $115,55 \pm 8,89$ ммоль/л, у контролі – $145,20 \pm 1,97$ ммоль/л ($P < 0,0001$).

Рівень холестерину (рис. 4.4а) у хворих тварин становив $4,21 \pm 0,41$ ммоль/л, що нижче за контрольні значення ($6,32 \pm 0,15$ ммоль/л; $P < 0,0001$). Концентрація тригліцеридів (рис. 4.4b) у хворих сягала $1,48 \pm 0,12$ ммоль/л, у контролі – $0,98 \pm 0,06$ ммоль/л ($P < 0,0001$).

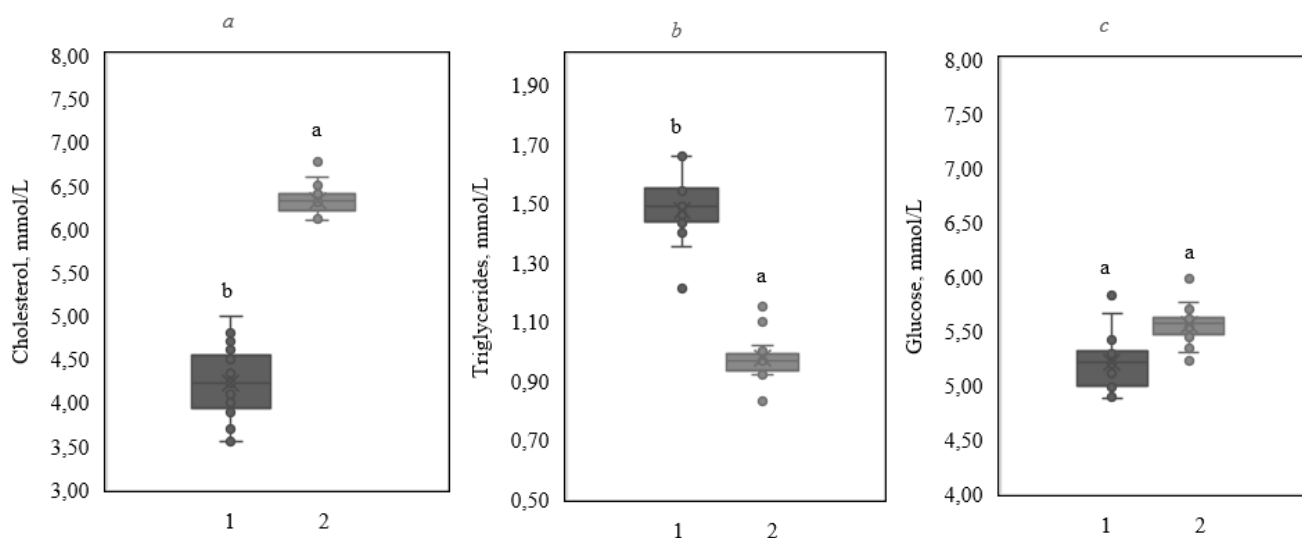


Рисунок 4.4. Концентрація холестерину (а), тригліцеридів (б) та глюкози (с) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.1

Рівень глюкози (рис. 4.4с) у контрольній групі становив $5,56 \pm 0,15$ ммоль/л, у хворих тварин – $5,21 \pm 0,22$ ммоль/л ($P > 0,05$).

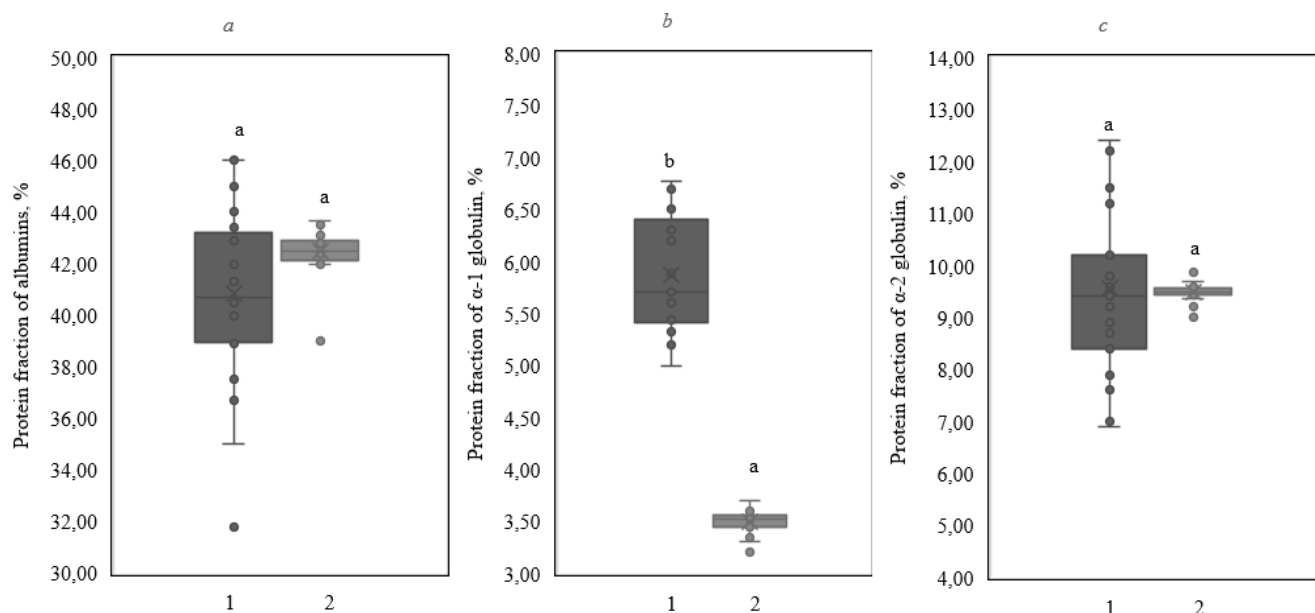


Рисунок 4.5. Відносний вміст білкових фракцій (а – альбуміни; б – альфа-1 глобуліни; с – альфа-2 глобуліни) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.1

Відносний вміст альбумінів (рис. 4.5a) у хворих тварин становив $40,86 \pm 3,34\%$, у контролі – $42,49 \pm 0,84\%$ ($P > 0,05$).

Відносний вміст альфа-1 глобулінів (рис. 4.5b) у хворих тварин ($5,87 \pm 0,53\%$) перевищував контрольні показники ($3,50 \pm 0,11\%$; $P < 0,0001$). Частка альфа-2 глобулінів (рис. 4.5c) у інфікованих собак становила $9,56 \pm 1,83\%$ проти $9,50 \pm 0,19\%$ у здорових ($P < 0,0001$). Частка бета-глобулінів (рис. 4.6a) у хворих собак була вищою ($23,00 \pm 2,73\%$) порівняно зі здоровими ($17,50 \pm 0,65\%$; $P = 0,003$). Відносний вміст гама-глобулінів (рис. 4.6b) у інфікованих тварин становив $18,26 \pm 1,99\%$, у контролі – $17,50 \pm 0,65\%$ ($P > 0,05$).

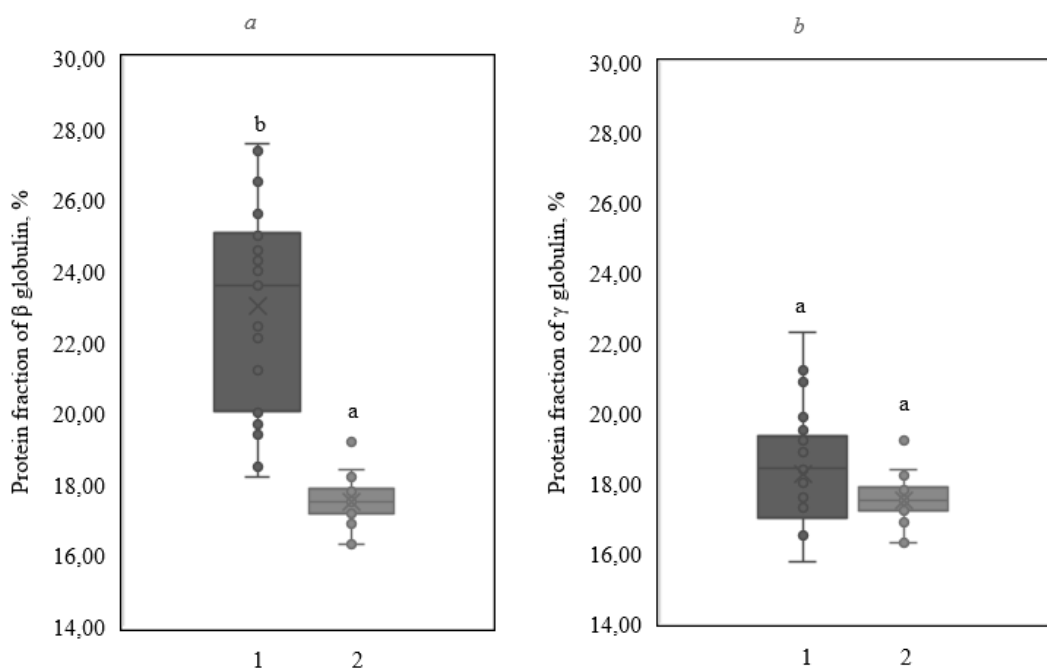


Рисунок 4.6. Відносний вміст білкових фракцій (a – бета-глобуліни; b – гама-глобуліни) у сироватці крові собак, інфікованих *B. canis*, порівняно з контрольною групою ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.1

Отже, біохімічний аналіз сироватки крові на момент діагностики бабезіозу виявив такі зміни: підвищення загального білірубіну в 2,5 рази; підвищення АСТ на 42%; зниження альбуміну на 11,5%; зниження калію, кальцію, натрію та підвищення неорганічного фосфору ($P < 0,05$); зниження холестерину та підвищення тригліцеридів ($P < 0,05$); підвищення відносного вмісту α -1 та α -2

глобулінів, а також зниження частки β -глобулінів ($P < 0,05$). Відмінності в активності АЛТ, ЛФ, рівнях сечовини, креатиніну, глюкози та частках альбумінів і гама-глобулінів між групами не були статистично значущими ($P > 0,05$).

4.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові на тлі комбінованої етіотропної та патогенетичної терапії (імідопіран та преднізолон)

Наступним етапом дослідження стало визначення динаміки ключових біохімічних параметрів, що найчастіше використовують у ветеринарній практиці для оцінки функціонального стану нирок та печінки.

Концентрація сечовини (рис. 4.6а) у сироватці крові собак контрольної групи становила $7,50 \pm 0,35$ ммоль/л. У тварин із бабезіозом до лікування рівень сечовини становив $7,82 \pm 0,63$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з контролем). Через 24 години терапії концентрація сечовини знизилася до $7,16 \pm 0,52$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

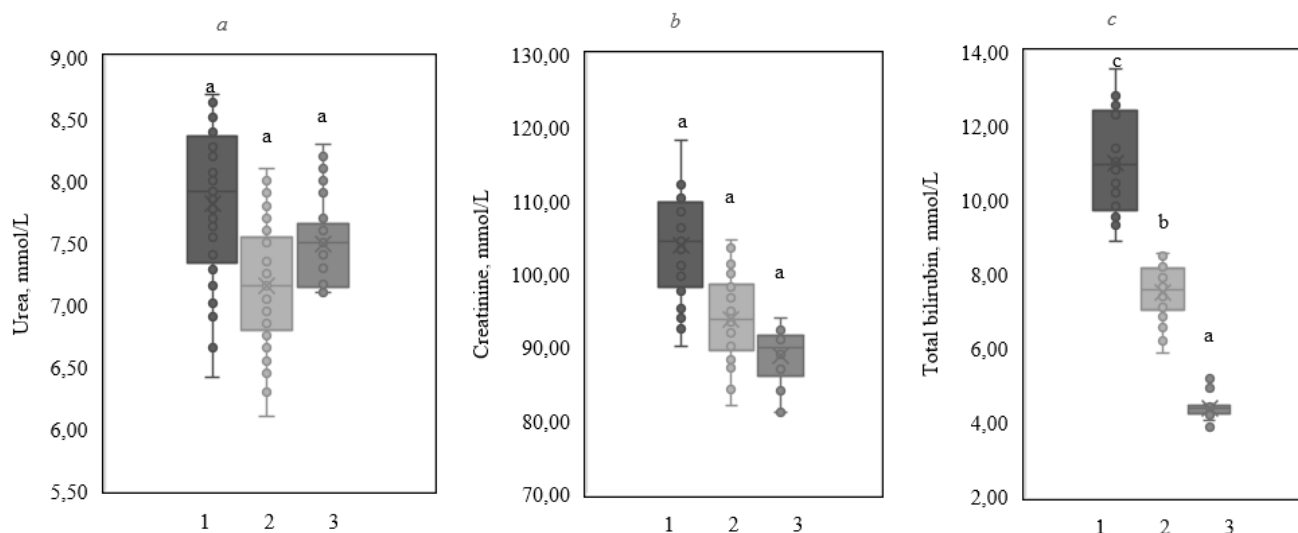


Рисунок 4.6. Концентрація сечовини (а), креатиніну (b) та загального білірубіну (с) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): 1 – інфіковані тварини до лікування; 2 – інфіковані тварини через 24 год після лікування; 3 – контрольна група; ^{a,b,c} Середні значення з різними літерами суттєво відрізняються між групами ($P < 0,05$)

Рівень креатиніну (рис. 4.6b) у контрольній групі становив $88,86 \pm 3,69$ мкмоль/л. На момент діагностики бабезіозу його концентрація підвищилася до $103,96 \pm 7,09$ мкмоль/л, що відповідає тенденції до зростання ($P = 0,09$ порівняно з контролем). Через 24 години після застосування терапії рівень креатиніну знизився до $93,85 \pm 5,85$ мкмоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Концентрація загального білірубіну (рис. 4.6с) у контрольній групі становила $4,40 \pm 0,29$ мкмоль/л. У хворих на бабезіоз собак спостерігалось статистично значуще підвищення рівня білірубіну – до $11,00 \pm 1,33$ мкмоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після 24 годин терапевтичного втручання його концентрація знизилася до $7,52 \pm 0,73$ мкмоль/л ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Дослідження електролітного балансу виявило порушення гомеостазу у собак, інфікованих *B. canis*. Концентрація калію (рис. 4.7a) у контрольній групі становила $4,74 \pm 0,06$ ммоль/л.

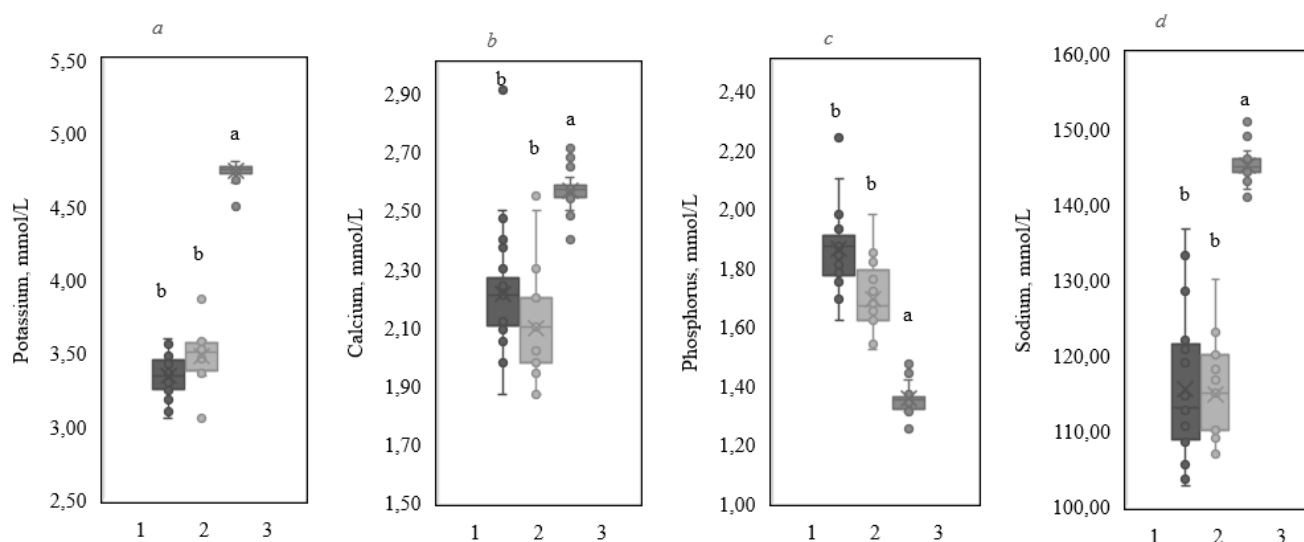


Рисунок 4.7. Концентрація калію (a), неорганічного фосфору (b), кальцію (c) та натрію (d) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

На момент діагностики рівень калію знизився до $3,34 \pm 0,14$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Через 24 години терапії концентрація калію становила $3,48 \pm 0,14$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Рівень неорганічного фосфору (рис. 4.7b) у контрольних тварин становив $1,35 \pm 0,05$ ммоль/л. За бабезіозу його концентрація підвищилася до $1,86 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після терапії рівень фосфору знизився до $1,69 \pm 0,12$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Концентрація кальцію (рис. 4.7c) у контрольній групі становила $2,57 \pm 0,07$ ммоль/л. У хворих тварин рівень кальцію знизився до $2,21 \pm 0,20$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Через 24 години лікування концентрація кальцію становила $2,09 \pm 0,17$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Концентрація натрію (рис. 4.7d) у здорових тварин становила $145,20 \pm 1,97$ ммоль/л. За бабезіозу рівень натрію знизився до $115,55 \pm 8,89$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після терапевтичного втручання його концентрація практично не змінилася і становила $114,80 \pm 6,04$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Дослідження метаболічних показників виявило зрушення в ліпідному та вуглеводному обміні. Концентрація холестерину (рис. 4.8a) у контрольній групі становила $6,32 \pm 0,15$ ммоль/л. На момент діагностики рівень холестерину знизився до $4,21 \pm 0,40$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Через 24 години терапії його концентрація становила $3,98 \pm 0,41$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

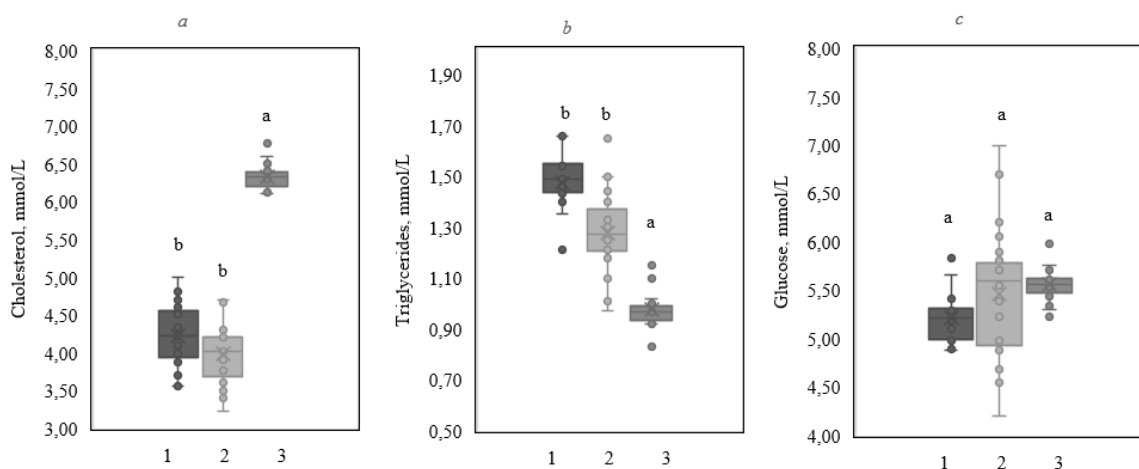


Рисунок 4.8. Концентрація холестерину (a), тригліцеридів (b) та глюкози (c) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Концентрація тригліцеридів (рис. 4.8b) у здорових тварин становила $0,98 \pm 0,06$ ммоль/л. У хворих на бабезіоз собак рівень тригліцеридів підвищився до $1,48 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після застосування терапії його концентрація знизилася до $1,28 \pm 0,16$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Рівень глюкози (рис. 4.8с) у контрольній групі становив $5,56 \pm 0,15$ ммоль/л. На момент діагностики захворювання його концентрація становила $5,21 \pm 0,22$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з контролем). Після 24 годин терапії рівень глюкози підвищився до $5,46 \pm 0,65$ ммоль/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Аналіз білкового спектру сироватки крові виявив зміни, що відображають перебіг запального процесу. Частка альбумінів (рис. 4.9a) у контрольній групі становила $42,49 \pm 0,84\%$. На момент діагностики бабезіозу цей показник становив $40,86 \pm 3,34\%$ ($P > 0,05$ порівняно з контролем). Після 24 годин терапії частка альбумінів зростає до $42,25 \pm 0,84\%$ ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

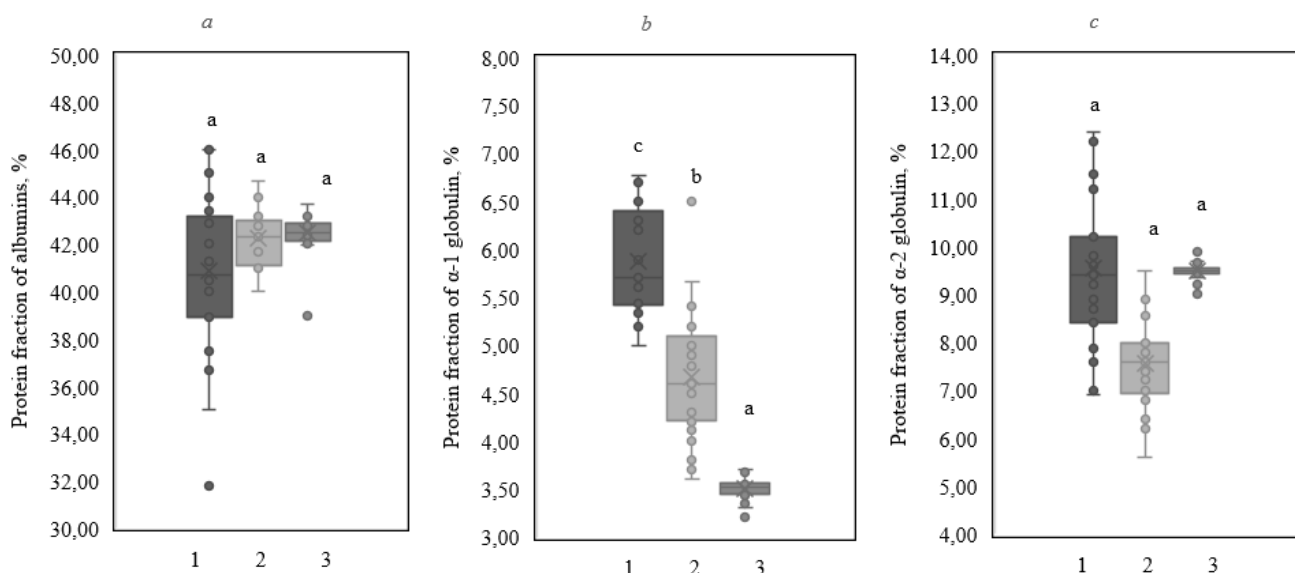


Рисунок 4.9. Відносний вміст білкових фракцій (а – альбуміни; б – альфа-1 глобуліни; с – альфа-2 глобуліни) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Фракція альфа-1-глобулінів (рис. 4.9b) у здорових тварин становила $3,50 \pm 0,11\%$. За бабезіозу її частка збільшилася до $5,87 \pm 0,53\%$ ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після терапії цей показник знизився до $4,67 \pm 0,66\%$ ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Фракція альфа-2-глобулінів (рис. 4.9c) у контрольній групі становила $9,50 \pm 0,19\%$. На початку захворювання її рівень становив $9,56 \pm 1,83\%$ ($P < 0,001$ порівняно з контролем). Після лікування частка альфа-2-глобулінів знизилася до $7,57 \pm 0,89\%$ ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Фракція бета-глобулінів (рис. 4.10a) у здорових тварин становила $17,50 \pm 0,59\%$. За бабезіозу їх частка збільшилася до $23,00 \pm 2,73\%$ ($P = 0,003$ порівняно з контролем). Після терапії рівень становив $22,21 \pm 2,29\%$ ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

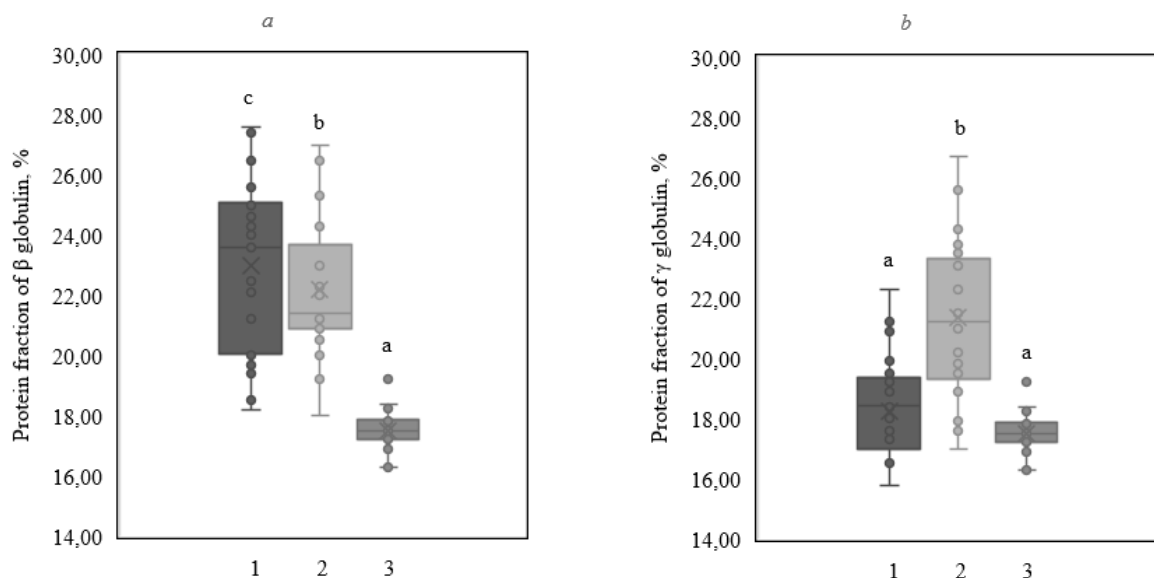


Рисунок 4.10. Відносний вміст білкових фракцій (а – бета-глобуліни; б – гама-глобуліни) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Фракція гама-глобулінів (рис. 4.10b) у контрольній групі становила $17,50 \pm 0,65\%$. На момент діагностики бабезіозу їх частка становила $18,26 \pm 1,99\%$ ($P > 0,05$ порівняно з контролем). Після терапії спостерігалось зростання цього показника до $21,37 \pm 2,49\%$ ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Оцінка функціонального стану гепатобіліарної системи виявила динаміку печінкових ферментів під впливом терапії. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) (рис. 4.11a) у контрольній групі становила $52,00 \pm 3,64$ МО/л. У собак, інфікованих *B. canis*, активність АЛТ становила $40,76 \pm 4,55$ МО/л ($P = 0,09$ порівняно з контролем, що відповідає тенденції до зниження). Через 24 години терапії активність ферменту знизилася до $34,24 \pm 3,25$ МО/л ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

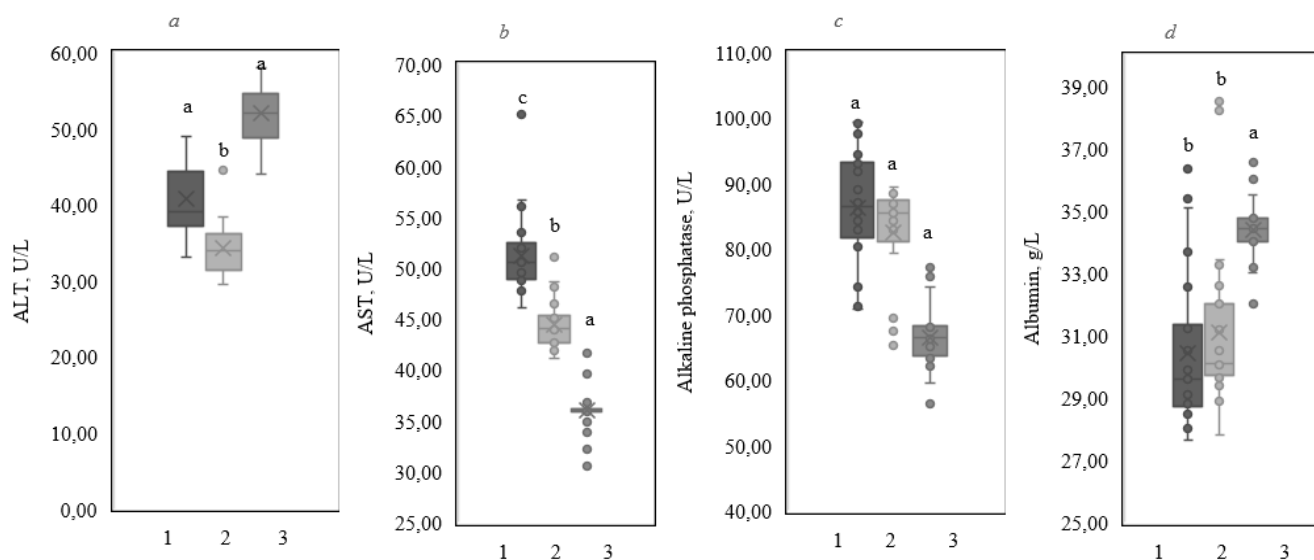


Рисунок 4.11. Активність аланінамінотрансферази (a), аспартатамінотрансферази (b), лужної фосфатази (c) та концентрація альбуміну (d) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) (рис. 4.11b) у контрольних тварин становила $35,98 \pm 2,17$ МО/л. За бабезіозу спостерігалось статистично значуще підвищення активності до $51,22 \pm 3,79$ МО/л ($P = 0,001$ порівняно з контролем). Після терапії активність АСТ знизилася до $44,41 \pm 2,29$ МО/л ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Активність лужної фосфатази (ЛФ) (рис. 4.11c) у контрольній групі становила $66,50 \pm 5,32$ МО/л. На момент діагностики захворювання активність ферменту становила $86,19 \pm 8,68$ МО/л, що відповідає тенденції до підвищення (P

= 0,06 порівняно з контролем). Через 24 години терапії рівень ЛФ становив $82,47 \pm 7,58$ МО/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Концентрація альбуміну (рис. 4.11d), визначена імуноферментним методом, у контрольній групі становила $34,41 \pm 1,01$ г/л. У хворих на бабезіоз собак спостерігалось статистично значуще зниження рівня до $30,45 \pm 2,35$ г/л ($P = 0,01$ порівняно з контролем). Після терапії концентрація альбуміну становила $31,11 \pm 2,51$ г/л ($P > 0,05$ порівняно з показником до лікування).

Отже, моніторинг біохімічних показників через 24 години після початку комбінованої терапії (імідокарб дипропіонат та преднізолон) виявив такі статистично значущі зміни ($P < 0,05$): зниження концентрації загального білірубіну, активності АСТ, частки α -1- та α -2-глобулінів; підвищення частки γ -глобулінів. Зафіксовано тенденції до зниження ($0,05 \leq P < 0,10$) для активності АЛТ. Статистично значущої динаміки впродовж першої доби лікування не виявлено для показників азотовидільної функції нирок (сечовина, креатинін), електролітного балансу (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , P), ліпідного обміну (холестерин, тригліцериди), рівня глюкози, активності ЛФ, концентрації альбуміну та часток альбумінів і β -глобулінів у білковому спектрі ($P \geq 0,10$).

4.3 Показники окисного стресу та антиоксидантного захисту у собак, інфікованих *B. canis*, та їхня динаміка під впливом терапії

4.3.1 Активність ферментів антиоксидантного захисту

Окисний стрес відіграє ключову роль у патогенезі бабезіозу собак. Він виникає внаслідок порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) та ефективністю системи антиоксидантного захисту. До АФК належать супероксид-аніон радикал (O_2^-), пероксид водню (H_2O_2) та гідроксильний радикал ($\cdot OH$), які ініціюють пошкодження ліпідів мембран, білків та нуклеїнових кислот, запускаючи апоптоз або некроз клітин. Джерелами АФК за бабезіозу слугують метаболізм паразита в еритроциті, а також активація нейтрофілів та макрофагів, що супроводжується «оксидативним вибухом». Організм протидіє цьому за

допомогою ферментативної системи антиоксидантного захисту, ключовими ланками якої є супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КТ). СОД виступає першим бар'єром на шляху нейтралізації АФК, каталізуючи диспропорціонування супероксид-радикалу до менш токсичного пероксиду водню. Каталаза забезпечує розклад пероксиду водню на воду та молекулярний кисень. Скоординована робота цих ферментів має вирішальне значення для захисту клітин від окисного пошкодження.

Проведені дослідження виявили порушення в системі антиоксидантного захисту у собак, спонтанно інфікованих *B. canis*. Активність каталази (рис. 4.12а) у клінічно здорових тварин контрольної групи становила $10,00 \pm 0,51$ МО/мг білка. На момент встановлення діагнозу цей показник знизився до $6,28 \pm 0,14$ МО/мг білка ($P < 0,001$), що на 37% нижче за фізіологічну норму.

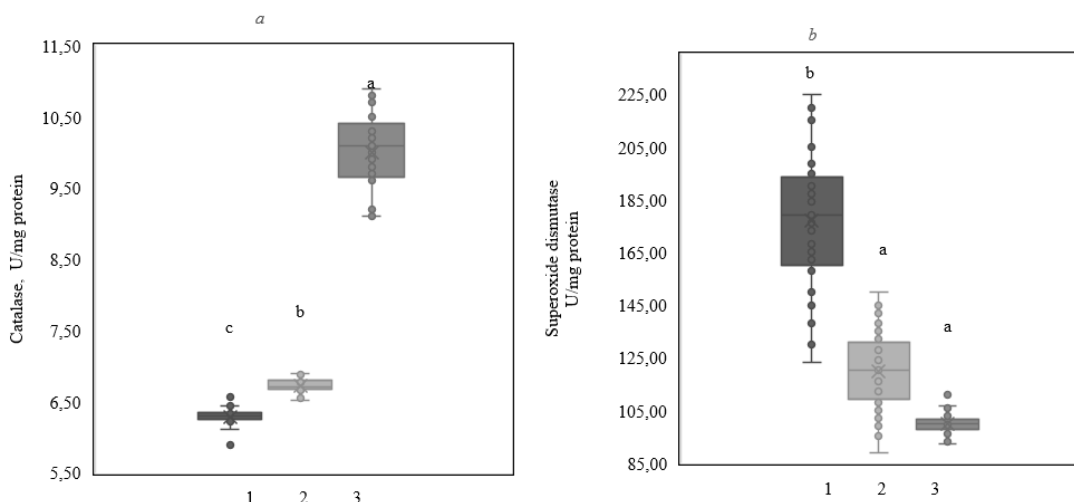


Рисунок 4.12. Активність каталази (а), супероксиддисмутази (б) та лактатдегідрогенази (с) у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Активність супероксиддисмутази (рис. 4.12b) у здорових собак становила $100,01 \pm 4,18$ МО/мг білка. За бабезіозу виявлено підвищення цього показника до $176,79 \pm 26,22$ МО/мг білка ($P < 0,001$), що на 76,8% вище за контрольні значення.

Після 24 годин комбінованої терапії (імідокарб дипропіонат та преднізолон) активність каталази (рис. 4.12а) зросла до $6,72 \pm 0,1$ МО/мг білка ($P < 0,05$ порівняно

з показником до лікування), проте залишалася нижчою за контрольні значення ($P < 0,001$). Активність супероксиддисмутази (рис. 4.12b) знизилася до $119,92 \pm 15,33$ МО/мг білка ($P < 0,05$ порівняно з показником до лікування), але також перевищувала контрольні показники ($P < 0,05$).

4.3.2 Показники окисного стресу

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – цитозольний фермент, що каталізує оборотне відновлення пірувату до лактату в заключній стадії анаеробного гліколізу. За пошкодження плазматичної мембрани, спричиненого механічним, ішемічним, токсичним чи окисним фактором, ЛДГ вивільняється у позаклітинний простір і кровообіг. Підвищення активності ЛДГ у сироватці є маркером цитолізу. За бабезіозу основними джерелами ЛДГ слугують пошкоджені еритроцити, а також гепатоцити, кардіоміоцити та ендотелій судин, що зазнають ураження внаслідок гіпоксії, інтоксикації та оксидативного стресу.

У контрольній групі клінічно здорових собак активність ЛДГ становила $200,00 \pm 9,94$ МО/л. На момент встановлення діагнозу бабезіозу цей показник у хворих тварин виявився нижчим – $177,33 \pm 9,84$ МО/л, що відповідає тенденції до зниження порівняно з контролем ($P > 0,05$).

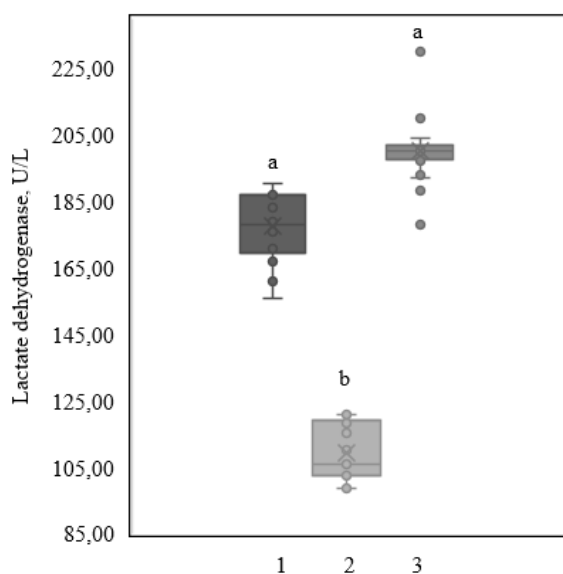


Рисунок 4.13. Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові собак за умов бабезіозу та після терапії ($M \pm SD$, $n=25$): див. рис. 4.6

Після 24 годин комбінованої терапії (імідокарб дипропіонат та преднізолон) активність ЛДГ знизилася до $109,37 \pm 8,28$ МО/л ($P < 0,001$ порівняно з показником до лікування), що майже вдвічі нижче за вихідний рівень у хворих тварин і значно нижче за показники контрольної групи ($P < 0,001$).

Висновки до розділу 4

1. Біохімічний профіль сироватки крові собак із гострою формою бабезіозу, спричиненою *B. canis*, на момент встановлення діагнозу характеризується комплексними порушеннями, що підтверджують системний характер патології. Зафіксовано статистично значуще підвищення концентрації загального білірубіну (у 2,5 раза; $P < 0,001$), активності АСТ (на 42%; $P = 0,001$), зниження концентрації альбуміну (на 11,5%; $P = 0,01$), а також зміни електролітного балансу: гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперфосфатемія ($P < 0,001$). Виявлено дисліпідемію, що проявляється зниженням рівня холестерину та підвищенням концентрації тригліцеридів ($P < 0,001$). У білковому спектрі встановлено збільшення відносної частки α_1 - та α_2 -глобулінів ($P < 0,001$) та зниження частки β -глобулінів ($P = 0,003$). Відмінності в активності АЛТ, ЛФ, рівнях сечовини, креатиніну, глюкози та частках альбумінів і γ -глобулінів між групами не досягали статистичної значущості ($P > 0,05$).

2. За бабезіозу собак розвивається дисрегульований оксидативний стрес, ключовою ознакою якого є дисбаланс ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Встановлено критичне зниження активності каталази на 37% ($P < 0,001$) порівняно з контролем, що вказує на виснаження резервів детоксикації пероксиду водню. Натомість активність супероксиддисмутази зростала на 76,8% ($P < 0,001$), що є компенсаторною реакцією на інтенсивне утворення супероксид-аніон радикалів. Активність лактатдегідрогенази на момент діагностики не перевищувала контрольні значення, що може відображати виснаження систем кліренсу та пригнічення метаболічних процесів на тлі тяжкої інтоксикації.

3. Комбінована терапія імідокарбу дипропіонатом та преднізолоном протягом 24 годин спричиняє позитивні зміни біохімічних показників та параметрів оксидативного стресу. Зафіксовано статистично значуще зниження активності ЛДГ ($P < 0,001$), активності АСТ ($P < 0,05$), концентрації загального білірубину ($P < 0,05$), частки $\alpha 1$ -глобулінів ($P < 0,05$) та активності супероксиддисмутази ($P < 0,05$). Водночас спостерігалось зростання активності каталази ($P < 0,05$) та частки γ -глобулінів ($P < 0,05$). Отримані дані свідчать про зменшення інтенсивності гемолізу, цитолітичних процесів, оксидативного стресу та системної запальної відповіді.

4. Окремі патологічні зрушення виявили стійкість до терапії протягом першої доби лікування. Статистично значущої динаміки не встановлено для показників азотовидільної функції нирок (сечовина, креатинін), електролітного балансу (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , P), ліпідного обміну (холестерин, тригліцериди), активності ЛФ, концентрації альбуміну та часток альбумінів і β -глобулінів ($P > 0,05$). Це вказує на необхідність пролонгації лікування та додаткової корекції виявлених порушень.

Перелік робіт, опублікованих за розділом:

1. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025). Hemolytic anemia in dogs caused by the protozoan parasite *Babesia canis canis* and the impact of imidopyran and prednisolone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(3), e25109. <https://doi.org/10.15421/0225109>

2. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. Investigation of Biochemical Changes in Babesiosis of Dogs Infected with *Babesia canis canis* Parasite in the Early Stages of the Disease. The 7th International Scientific Conference Current Problems of Biochemistry, Cell Biology and Physiology: Program and abstracts. Dnipro, 2024. P. 79–80. URL: <https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/materiali%20conf/21.pdf>

3. Невідник-Правда А.Ю. Зміни рівнів неорганічних елементів у крові собак при *Babesia canis canis* та їх зв'язок із клінічним станом до і після лікування. Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та

фармацевтичних наук: матеріали XI Регіональної, I Всеукраїнської науково-практичної конференції. Дніпро, 2025. С. 50–51.

4. Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. Biochemical Assessment of the Efficacy of Therapy for Babesiosis Caused by *Babesia canis canis* in Domestic Dogs Using Imidopyran and Prednisone. Actual Problems of Fundamental Science: Sixth International Conference, Dedicated to the memory of Giordano Bruno: abstracts. Lutsk – Svityaz', 2025. P. 206–207.

5. Невідник-Правда А.Ю. Динаміка біохімічних показників сироватки крові у собак при бабезіозі на тлі перших 24 годин лікування. Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти. 2025. С. 45–47.

РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ

5.1 Обговорення результатів дослідження гематологічних та біохімічних змін за бабезіозу собак

Отримані в ході дослідження результати гематологічних та біохімічних показників підтверджують, що бабезіоз собак слід розглядати не як локальну паразитемію, а як системне захворювання з поліорганными порушеннями [53; 170]. Виявлені зміни демонструють патогенетичний ланцюг, що охоплює масовий гемоліз, інтоксикацію, генералізовану запальну відповідь та оксидативний стрес [47; 124; 202].

Гематологічний профіль на момент діагностики характеризувався порушеннями трьох паростків гемопоезу, що вказує на системний вплив *B. canis* на кістково-мозкове кровотворення та периферичний пул формених елементів [53; 201]. Найбільш вираженою виявилась нормохромна гемолітична анемія: кількість еритроцитів знизилась на 44 %, концентрація гемоглобіну – на 47 %, гематокрит – на 48 % порівняно з контрольною групою. Таке глибоке зниження основних еритроцитарних параметрів свідчить про критичне порушення кисневотранспортної функції крові та розвиток тканинної гіпоксії [61; 156]. Отримані дані узгоджуються з результатами Zygmunt et al. [201], які повідомляли про зниження еритроцитів на 40–50 % у собак із гострим бабезіозом у Польщі, та дослідженнями Matijatko et al. [129], де анемія визначена як провідний гематологічний синдром.

Морфологічна характеристика анемії як нормохромної вказує на те, що основним патогенетичним механізмом є руйнування зрілих еритроцитів, а не порушення синтезу гемоглобіну [61; 202]. Виявлення сфероцитів у мазках периферичної крові свідчить про участь імуноопосередкованих механізмів у розвитку гемолізу [62; 129]. Сфероцитоз формується внаслідок часткового фагоцитозу макрофагами фрагментів мембрани еритроцитів, сенсibiliзованих аутоантитілами [73; 202]. Подібні зміни описали Onishi et al. [144] за

експериментального бабезіозу, спричиненого *B. gibsoni*, та підтвердили роль аутоімунних реакцій у посиленні гемолізу.

Статистично значуще зниження середнього корпускулярного об'єму (MCV) з $66,38 \pm 3,13$ фл до $63,45 \pm 2,49$ фл ($p=0,0178$) може свідчити про прискорений вихід у периферичну кров молодих форм еритроцитів – ретикулоцитів, які мають менший об'єм порівняно зі зрілими клітинами [53; 199]. Це підтверджує наявність регенераторної відповіді кісткового мозку на гемоліз, що також виявляли Fabisiak et al. [94] у собак із бабезіозом. Водночас стабільність показників середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) свідчить про збереження структурної цілісності еритроцитарної мембрани та відсутність виражених порушень гемоглобінізації [199; 202].

Паралельно зареєстрована тромбоцитопенія (зниження на 88 % відносно контролю) дозволяє припустити системну активацію гуморальної ланки імунітету з формуванням не лише антиеритроцитарних, а й антитромбоцитарних антитіл [47; 113]. Подібне поєднання гемолітичної анемії та тромбоцитопенії описали Kettner et al. [113], які розглядали цей синдром як прояв генералізованого аутоімунного процесу. Можливим механізмом є молекулярна мімікрія, коли антигени *B. canis* мають структурну схожість із мембранними протеїнами еритроцитів і тромбоцитів собаки [52; 170].

Лейкограма характеризувалась лейкопенією з нейтрофільним зсувом та лімфопенією [94; 201]. Зниження загальної кількості лейкоцитів на 37 % свідчить про пригнічення мієлопоезу, що може бути зумовлене як прямим цитотоксичним впливом продуктів життєдіяльності паразита, так і опосередкованим впливом через системне запалення [156; 191]. Нейтрофільний зсув (підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів до $60,66 \pm 1,88$ %) відображає активацію гранулоцитопоезу у відповідь на бактеріальну контамінацію, що часто супроводжує бабезіоз через порушення бар'єрної функції кишечника [33; 94]. Лімфопенія (зниження до $28,45 \pm 1,56$ %) може розглядатись як наслідок перерозподілу лімфоцитів із судинного русла в лімфоїдні органи під впливом підвищених концентрацій кортизолу [156; 162]. Подібні зміни лейкограми за

бабезіозу описали Rautenbach et al. [154], пов'язуючи їх із системною запальною відповіддю та стресовою реакцією організму.

Біохімічні дослідження підтвердили системний характер патологічного процесу [124; 170]. Виражений гемолітичний синдром об'єктивовано підвищенням концентрації загального білірубіну в 2,5 раза (до $11,00 \pm 1,33$ мкмоль/л, $P < 0,001$), що є прямим наслідком масової деструкції еритроцитів [61; 106]. Подібні зміни описали Zygmier et al. [201] та Matijatko et al. [129], які також спостерігали гіпербілірубінемію як маркер гемолізу за бабезіозу.

Особливої уваги потребує динаміка активності лактатдегідрогенази (ЛДГ). Відсутність значної гіперферментемії на піку клінічних проявів ($177,33 \pm 9,84$ МО/л при нормі $200,00 \pm 9,94$ МО/л) за одночасної наявності інших ознак масового гемолізу може свідчити не про відсутність цитолізу, а про функціональне виснаження ретикулоендотеліальної системи [53; 106]. Макрофаги печінки та селезінки, перевантажені продуктами розпаду еритроцитів, втрачають здатність до ефективного кліренсу ферменту з системного кровообігу [124; 202].

Ураження печінки за бабезіозу мало комплексний характер, що підтверджується диференційованою динамікою печінкових ферментів [53; 110]. Статистично значуще підвищення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) до $51,22 \pm 3,79$ МО/л ($P = 0,001$) при відносно стабільній активності аланінамінотрансферази (АЛТ) – $40,76 \pm 4,55$ МО/л ($P = 0,09$) вказує на переважне ураження мітохондріальних структур гепатоцитів [110; 202]. Ізофермент АСТ-2, що становить близько 80 % загальної активності аспартатамінотрансферази в печінці, локалізований переважно в мітохондріях і є чутливим маркером ураження внутрішньоклітинних органел [65; 194]. Подібну дисоціацію печінкових ферментів за бабезіозу спостерігали Bilwal et al. [53] та Zygmier et al. [202].

Зниження концентрації альбуміну до $30,45 \pm 2,35$ г/л ($P = 0,01$) свідчить про пригнічення білоксинтетичної функції гепатоцитів [53; 106]. Це порушення може бути зумовлене прямим цитотоксичним впливом продуктів життєдіяльності *B. canis*, системним запальним процесом з активацією TNF- α та IL-6, які пригнічують

синтез альбуміну, а також енергетичним дефіцитом клітин внаслідок мітохондріальної дисфункції [47; 202].

Важливим компонентом патогенезу бабезіозу виявився глибокий електролітний дисбаланс: гіпонатріємія ($115,55 \pm 8,89$ ммоль/л), гіпокаліємія ($3,34 \pm 0,14$ ммоль/л) та гіперфосфатемія ($1,86 \pm 0,12$ ммоль/л). Гіпонатріємія, ймовірно, має розведений характер і може бути пов'язана з синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), який часто розвивається при тяжких інфекційних захворюваннях [125; 170]. Гіпокаліємія може бути наслідком втрат електролітів при блюванні та діареї, порушення кислотно-лужного балансу з розвитком метаболічного ацидозу, а також вторинного гіперальдостеронізму [125; 156]. Гіперфосфатемія є прямим наслідком масового гемолізу, оскільки фосфор у великій кількості вивільняється зі зруйнованих еритроцитів [61; 131]. Подібні електролітні порушення описали Leisewitz et al. [125] та Máthé et al. [133].

Метаболічні порушення проявлялись дисліпідемією: гіпохолестеринемією ($4,21 \pm 0,41$ ммоль/л при нормі $6,32 \pm 0,15$ ммоль/л) та підвищенням рівня тригліцеридів ($1,48 \pm 0,12$ ммоль/л при нормі $0,98 \pm 0,06$ ммоль/л). Гіпохолестеринемія є характерною ознакою тяжких інфекційних процесів і може бути пов'язана з пригніченням синтезу в печінці через інгібування ГМГ-КоА-редуктази, а також із підвищеним використанням холестерину для репарації ушкоджених мембран [47; 202]. Підвищення рівня тригліцеридів часто супроводжує системне запалення та може бути індуковане прозапальними цитокінами (TNF- α , IL-6), які активують ліполіз та пригнічують ліпопротеїнліпазу [124; 170].

Аналіз білкового спектра сироватки крові виявив ознаки активації гострої фази запалення: збільшення відносної частки α 1-глобулінів ($5,87 \pm 0,53$ % при нормі $3,50 \pm 0,11$ %) та α 2-глобулінів ($9,56 \pm 1,83$ % при нормі $9,50 \pm 0,19$ %). До складу α 1-глобулінів входять α 1-антитрипсин, α 1-кислий глікопротеїн та інші інгібітори протеаз, які виконують протизапальну функцію [65; 140]. Фракція α 2-глобулінів включає гаптоглобін, церулоплазмін та α 2-макроглобулін, що беруть участь у зв'язуванні вільного гемоглобіну, детоксикації та регуляції імунної

відповіді [140; 202]. Подібні зміни білкового спектра за бабезіозу описали Milanovic et al. [140] та Bilić et al. [52].

Особливу увагу в патогенезі бабезіозу привертає стан окисно-антиоксидантної системи. Проведене дослідження виявило розвиток декомпенсованого оксидативного стресу, що характеризувався критичним дисбалансом у роботі ключових ферментів антиоксидантного захисту [27; 171; 174]. Зареєстровано різке зниження активності каталази на 37 % (до $6,28 \pm 0,14$ МО/мг білка при нормі $10,00 \pm 0,51$ МО/мг білка, $P < 0,001$). Це зниження є маркером виснаження антиоксидантних резервів організму та свідчить про інактивацію ферменту внаслідок надмірного накопичення пероксиду водню [120; 174].

Компенсаторне підвищення активності супероксиддисмутази на 76,8 % (до $176,79 \pm 26,22$ МО/мг білка при нормі $100,01 \pm 4,18$ МО/мг білка, $P < 0,001$), спрямоване на нейтралізацію супероксид-аніон радикалів, в умовах дефіциту каталази набувало патологічного характеру [121; 174].

Прискорена конверсія супероксиду в пероксид водню на тлі неможливості його подальшого розкладання створює умови для утворення гідроксильного радикалу через реакцію Фентона, який ініціює пошкодження ліпідів мембран, денатурацію білків та фрагментацію ДНК [47; 202]. Подібний дисбаланс антиоксидантних ферментів за бабезіозу описали Teodorowski et al. [174] та Bartnicki et al. [48].

Отже, результати проведених досліджень підтверджують, що бабезіоз собак є системним захворюванням з поліорганными порушеннями, в патогенезі якого ключову роль відіграє взаємопосилення гемолізу, запалення, оксидативного стресу та дисбалансу антиоксидантного захисту, що обґрунтовує необхідність комплексної патогенетичної терапії поряд з етіотропною.

5.2 Вплив терапії на біохімічні показники, окисний стрес та антиоксидантний захист

Швидке припинення масового гемолізу, підтверджене зниженням активності ЛДГ, пов'язане з протипротозойною дією імідокарбу дипропіонату. Цей препарат пригнічує реплікацію *B. canis*, блокуючи синтез ДНК паразита та порушуючи метаболізм поліамінів [40; 60; 153]. Припинення паразитування на еритроцитах не тільки зупиняє пряме руйнування клітин, але й зменшує антигенне навантаження на організм, обриваючи каскад імунопатологічних реакцій [33; 52; 170].

Преднізолон, завдяки мембраностабілізуючій дії, підвищує резистентність еритроцитів та паренхіматозних клітин до пошкоджуючої дії активних форм кисню та літичних ферментів [118; 162; 194]. Синергетичний ефект обох препаратів створює умови для відновлення гомеостазу. Подібні результати отримали Brandao et al. [64], які досліджували ефективність імідокарбу за експериментального бабезіозу, та Máthé et al. [133], які вивчали клініко-патологічні зміни після терапії.

Відновлення функції печінки проявлялось позитивною динамікою ключових маркерів. Зниження активності АСТ свідчить про зменшення цитолітичних процесів у гепатоцитах та кардіоміоцитах [53; 110]. Активність АЛТ знизилась, що може відображати загальне пригнічення метаболічної активності на тлі інтоксикації, однак стабілізація рівня альбуміну вказує на початок відновлення білоксинтетичної функції печінки [106; 202].

Найбільш показовою виявилась динаміка загального білірубіну, концентрація якого знизилась. Це підтверджує зменшення інтенсивності гемолізу та поліпшення кон'югаційної й екскреторної функції печінки [61; 129]. Zygnier et al. [202] також відзначають, що зниження білірубіну є одним із ранніх позитивних прогностичних ознак за бабезіозу.

Виявлений на початку дослідження дисбаланс у системі антиоксидантного захисту – зниження активності каталази та підвищення активності супероксиддисмутази – зазнав суттєвої корекції [27; 174]. Зростання активності каталази свідчить про початок відновлення ферментативного потенціалу, тоді як

зниження активності СОД відображає зменшення інтенсивності утворення супероксид-радикалів [121; 174].

Teodorowski et al. [174] підкреслюють, що нормалізація співвідношення СОД/каталаза є важливим критерієм ефективності терапії, оскільки саме дисбаланс цих ферментів створює умови для накопичення пероксиду водню та утворення гідроксильного радикала. Зменшення основних джерел АФК – гемолізу та запальної відповіді – під впливом комбінованої терапії дозволяє розірвати порочне коло оксидативного стресу [47; 180].

Нормалізація електролітного балансу залишалась частковою, що вказує на потребу в більш тривалому лікуванні. Рівень натрію практично не змінився, гіпокаліємія корегувалась незначно. Це може бути пов'язане з триваючими втратами електролітів, порушенням їх реабсорбції в нирках на тлі ішемічного ураження каналців, а також із перерозподілом рідин в організмі [125; 131; 133].

Гіперфосфатемія продемонструвала лише тенденцію до покращення ($P > 0,05$), що пов'язано з тривалим вивільненням фосфору зі зруйнованих еритроцитів та повільним відновленням функції нирок [61; 131]. Leisewitz et al. [125] наголошують, що корекція електролітних порушень за бабезіозу потребує цілеспрямованої інфузійної терапії з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Метаболічні показники продемонстрували диференційовану динаміку. Прогресування гіпохолестеринемії може свідчити про тривале пригнічення синтетичної функції печінки [53; 202]. Водночас зниження рівня тригліцеридів розцінюється як позитивна ознака зменшення інтенсивності запального процесу [47; 124]. Стабільність рівня глюкози протягом періоду спостереження свідчить про збереження основних механізмів вуглеводного гомеостазу навіть за умов тяжкої інфекції [106; 170].

Зміни білкового спектра під впливом терапії відображають динаміку імунної відповіді. Зниження частки $\alpha 1$ -глобулінів є прямим свідченням пригнічення гострої фази запалення під дією преднізолону [140; 162]. Одночасно зростання частки γ -глобулінів вказує на активізацію гуморальної ланки імунітету, що може бути

пов'язане з початком формування специфічної імунної відповіді на антигени паразита [33; 64; 154].

Отримані дані узгоджуються з результатами Brandao et al. [64], які спостерігали підвищення рівня специфічних антитіл на 3-5-й день після лікування імідокарбом, та Rautenbach et al. [154], які досліджували динаміку лімфоцитарних субпопуляцій за бабезіозу.

Комбінована терапія імідокарбу дипропіонатом та преднізолоном протягом перших 24 годин демонструє високу ефективність у корекції ключових патогенетичних ланок бабезіозу (табл. 5.1). Найбільш виражений позитивний вплив спостерігається щодо припинення гемолізу, зменшення цитолітичних процесів та корекції оксидативного стресу [46; 133; 174]. Однак такі порушення, як тяжкі електролітні зрушення та пригнічення синтетичної функції печінки, потребують більш тривалого лікувального втручання та додаткової корекції [125; 131; 202].

Таблиця 5.1 – Вплив комбінованої терапії на біохімічні показники та параметри систем оксидативного стресу й антиоксидантного захисту у собак за бабезіозу ($M \pm SD$, $n=25$)

Параметр	Стан до лікування	Стан після 24 год терапії	Рівень значущості (P)	Відносна зміна, %
Гемоліз та цитоліз				
ЛДГ, МО/л	177,33 \pm 9,84	109,37 \pm 8,28	<0,001	-38,3
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,00 \pm 1,33	7,52 \pm 0,73	<0,05	-31,6
Функція печінки				
АСТ, МО/л	51,22 \pm 3,79	44,41 \pm 2,29	<0,05	-13,3
АЛТ, МО/л	40,76 \pm 4,55	34,24 \pm 3,25	<0,05	-16,0
Альбумін, г/л	30,45 \pm 2,35	31,11 \pm 2,51	>0,05	+2,2
Оксидативний стрес				
Каталаза, МО/мг білка	6,28 \pm 0,14	6,72 \pm 0,10	<0,05	+7,0
Супероксиддисмутаза, МО/мг білка	176,79 \pm 26,22	119,92 \pm 15,33	<0,05	-32,2
Електроліти				
Натрій, ммоль/л	115,55 \pm 8,89	114,80 \pm 6,04	>0,05	-0,6

Калій, ммоль/л	3,34±0,14	3,48±0,14	>0,05	+4,2
Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,86±0,12	1,69±0,12	>0,05	-9,1
Метаболічні показники				
Холестерин, ммоль/л	4,21±0,41	3,98±0,41	>0,05	-5,5
Тригліцериди, ммоль/л	1,48±0,12	1,28±0,16	>0,05	-13,5
Білковий спектр				
α1-глобуліни, %	5,87±0,53	4,67±0,66	<0,05	-20,4
γ-глобуліни, %	18,26±1,99	21,37±2,49	<0,05	+17,0

Отримані дані підтверджують патогенетичну доцільність застосування комбінації етіотропного та протизапального препаратів і обґрунтовують необхідність подальшого моніторингу стану хворих тварин для повного відновлення гомеостазу.

5.3 Обґрунтування ефективності застосованої схеми лікування

Етіотропна терапія бабезіозу собак, спричиненого *B. canis*, є обов'язковим компонентом лікувальної стратегії, спрямованої на ерадикацію внутрішньоеритроцитарного паразита та усунення першопричини патологічного процесу. Отримані в ході дослідження результати надають вагомі наукові докази високої ефективності комбінованої схеми лікування, що поєднує імідопіран (імідокарбу дипропіонат) та преднізолон, для корекції гематологічних, біохімічних порушень та оксидативного стресу вже протягом перших 24 годин терапевтичного втручання.

Патогенез бабезіозу собак, спричиненого *B. canis*, є складним багатокомпонентним процесом, що характеризується формуванням патологічного кола з взаємопосиленням кількох ключових ланок [163; 170; 202]. Першочерговою ланкою є пряма цитолітична дія паразита, обумовлена його внутрішньоеритроцитарною локалізацією та активним розмноженням. Механічне руйнування цитоскелету еритроцита, споживання паразитом гемоглобіну та енергетичних субстратів, а також виділення продуктів метаболізму призводять до масового гемолізу, що є основним джерелом вільної фракції гемоглобіну, заліза та

інших цитотоксичних продуктів у плазмі [52; 133]. Однак, як демонструють сучасні дослідження [107; 170], патогенез анемії та тромбоцитопенії не може бути зведений лише до прямого паразитарного цитолізу. Значну роль відіграє вторинна імуноопосередкована агресія проти власних формених елементів крові. Антигени мембран інфікованих еритроцитів, модифіковані внаслідок дії протеаз паразита, а також продукти їх розпаду ініціюють вироблення аутоантитіл, що спричиняє опсонізацію та прискорений фагоцитоз клітин ретикулоендотеліальною системою (РЕС) селезінки та печінки. Цей процес підтверджується морфологічним виявленням сфероцитів у мазках периферичної крові, що є класичною ознакою неповного фагоцитозу макрофагами [52; 133]. Аналогічні механізми, ймовірно, лежать в основі вираженої тромбоцитопенії, що є одним з найбільш ранніх і стійких маркерів захворювання [91; 94].

Масовий гемоліз та імунна активація запускають каскад системного запального відгуку (SIRS). Вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та інтерлейкін-6 (IL-6), спричиняє підвищення проникності судин, активації ендотелію, лейкоцитозу або лейкопенії та синтезу білків гострої фази в печінці [47; 52; 163]. Цитокінова буря посилює метаболічні порушення та сприяє розвитку мікроциркуляторних дисфункцій. Одночасно розвивається генералізований оксидативний стрес, що є наслідком як надмірного утворення активних форм кисню (АФК), так і виснаження антиоксидантних систем [174; 202]. Джерелами АФК є активація нейтрофілів та макрофагів («оксидативний вибух» при фагоцитозі), вивільнення заліза з гемоглобіну, що каталізує реакції Фентона та Габера-Вайса, а також порушення мітохондріальної функції в уражених клітинах. Окисне пошкодження ліпідів мембран, білків та нуклеїнових кислот посилює цитоліз, пошкоджує ендотелій судин і запускає апоптоз, формуючи порочне коло патології [202].

Сукупність цих процесів закономірно зумовлює поліорганні дисфункції, зумовлених гіпоксією та інтоксикацією [125; 163]. Гемолітична анемія обумовлює тканинну гіпоксію, що особливо небезпечно для органів з високим рівнем метаболізму – головного мозку, серця, нирок. Гемоглобін-індукована нефропатія,

гіпербілірубінемія, електролітні порушення (гіпонатріємія, гіпокаліємія) та ацидоз ще більше погіршують функціональний стан нирок та печінки [125; 163]. Інтوكсикація продуктами розпаду клітин та життєдіяльності паразита пригнічує функцію кісткового мозку, що проявляється недостатньою регенераторною відповіддю на анемію на ранніх стадіях [133].

У такому складному патофізіологічному контексті монотерапія навіть високоефективним протипротозойним агентом (наприклад, імідопіраном) часто виявляється недостатньою для швидкого та повного купірування патологічних синдромів, що не пов'язані безпосередньо з життєдіяльністю паразита, а є наслідком гіперреакції організму господаря [107; 170]. Етіотропний препарат, усуваючи першопричину, припиняє подальше надходження антигенного матеріалу, однак уже запущені запальні, імунні та оксидативні каскади можуть тривати автономно, підтримуючи тяжкість стану та сприяючи розвитку ускладнень.

Саме тому запропонована комбінація імідопірану та преднізолону реалізує принцип синергізму, одночасно впливаючи на етіологічний фактор та ключові патогенетичні механізми. Цей підхід дозволяє не лише ерадикувати паразита, але й швидко обрізати ланки патологічного ланцюга, що ведуть до поліорганного ураження. Імідопіран, як етіотропний засіб, припиняє прямий гемоліз і подальше антигенне навантаження. Преднізолон, як потужний патогенетичний агент, пригнічує системне запалення, модулює імунну відповідь, стабілізує клітинні мембрани та сприяє зменшенню інтенсивності оксидативного стресу, створюючи умови для швидкого запуску репаративних процесів і відновлення гомеостазу [52; 107; 163]. Таким чином, комбінована терапія забезпечує комплексний вплив на всі складові патогенезу бабезіозу, що обґрунтовує її вищу ефективність порівняно з монотерапією у досягненні швидкої клінічної та лабораторної ремісії.

Імідокарб дипропіонат, який є діючою речовиною препарату Імідопіран, належить до групи карбанамідів і визнається одним з найефективніших протипротозойних засобів для лікування бабезіозу тварин, демонструючи виражену споровіцидну активність щодо різних видів бабезій, включаючи *B. canis*,

B. vogeli та *B. rossi* [106; 117; 185]. Його молекулярний механізм дії, згідно з сучасними уявленнями, є комплексним і реалізується через втручання у ключові метаболічні шляхи паразита.

Першочерговим і найбільш вивченим механізмом є інгібування конкурентного поглинання інозитулу паразитом [60; 185]. Інозитол є есенціальною сполукою, що виконує численні функції в клітинах еукаріот: він є попередником фосфоінозитидів – важливих компонентів клітинних мембран, бере участь у сигнальних каскадах як попередник інозитолтрифосфату (IP3), а також необхідний для синтезу глікопієвих якорів, що закріплюють білки на зовнішній поверхні мембрани. Бабезії, як облігатні внутрішньоклітинні паразити, втратили здатність до синтезу інозитулу *de novo* і тому цілком залежать від його активного транспорту з цитоплазми еритроцита господаря [60; 106]. Імідокарб, будучи структурним аналогом інозитулу, конкурентно блокує транспортери, що відповідають за його надходження в клітину паразита. Це спричиняє глибокий дефіцит інозитулу, що порушує цілісність мембран паразита, пригнічує внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію та синтез поверхневих білків, важливих для взаємодії з клітиною-господарем, що в кінцевому підсумку обумовлює гибель бабезій [60; 185]. Крім того, існують переконливі дані про пригнічення синтезу та утилізації поліамінів, зокрема сперміну та спермідину [60; 76]. Поліаміни є полікатіонами, що грають вирішальну роль у підтримці стабільності нуклеїнових кислот, регуляції транскрипції та трансляції, а також у протіканні клітинного циклу. Ключовим ферментом в їх біосинтезі є S-аденозилметіоніндекарбоксилаза (AdoMetDC). Дослідження на споріднених протозоях, таких як *Trypanosoma brucei*, продемонстрували, що імідокарб є потужним інгібітором AdoMetDC, що спричиняє різке зниження внутрішньоклітинного пулу поліамінів [60]. Це, у свою чергу, порушує реплікацію ДНК, пригнічує синтез білків і зупиняє поділ клітин бабезій, посилюючи протипротозойний ефект препарату.

Після парентерального (підшкірного або внутрішньом'язового) введення імідокарб дипропіонат демонструє сприятливі фармакокінетичні властивості. Він

швидко всмоктується і досягає терапевтичних концентрацій у периферичній крові вже протягом 2-4 годин, забезпечуючи миттєвий вплив на циркулюючих паразитів [106; 185]. Важливою перевагою препарату є його тривалий період напіввиведення та здатність створювати високі тканинні концентрації, що забезпечує стійкий протипаразитарний ефект протягом 4-6 тижнів після одноразового введення. Ця властивість обґрунтовує не тільки його лікувальну, але і профілактичну ефективність, захищаючи тварин від повторного зараження протягом всього сезону активності кліщів [106; 185].

У нашому дослідженні етіотропна дія імідопірану знайшла чітке підтвердження в динаміці ключових лабораторних показників. Різке припинення паразитемії, що спостерігалось при мікроскопічному дослідженні мазків периферичної крові вже через 24 години після введення, безпосередньо свідчить про швидку ерадикацію *B. canis* з кровообігу. Це супроводжувалось статистично вірогідним зниженням біохімічних маркерів гемолізу, таких як концентрація загального білірубіну, що вказує на припинення масового руйнування еритроцитів, спричиненого паразитом. Крім того, спостерігалось значне зниження активності ферментів-маркерів цитолізу – аспартатамінотрансферази (АСТ) та, особливо показово, лактатдегідрогенази (ЛДГ). Останнє є найбільш інформативним, оскільки ЛДГ є цитоплазматичним ферментом, що масово вивільняється в кров при руйнуванні клітин, і його різке падіння активності однозначно свідчить про припинення масового руйнування клітин, в першу чергу еритроцитів, та стабілізацію цитоплазматичних мембран [133; 170]. Таким чином, отримані дані є прямим біохімічним підтвердженням високої ефективності імідопірану в усуненні етіологічного фактора та ліквідації основної ланки патогенезу бабезіозу – прямого паразитарного цитолізу.

Використання глюкокортикостероїду преднізолону в комплексній терапії бабезіозу є предметом наукових дискусій, однак отримані нами дані та аналіз сучасної літератури надають переконливі аргументи на його користь при важкому перебігу захворювання. Патогенетична доцільність його призначення базується на декількох ключових ефектах, спрямованих на розрив основних ланок патогенезу.

Основним патогенетичним механізмом преднізолону є його здатність інгібувати транскрипцію генів, що кодують прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерлейкін-1 (IL-1) та інтерлейкін-6 (IL-6) [200]. Ці цитокіни відіграють ключову роль у розвитку системної запальної відповіді, ліхманки та утворенні білків гострої фази. Підвищення рівня TNF- α безпосередньо корелює з тяжкістю клінічних проявів та розвитком ускладнень, зокрема ниркової недостатності [200; 202]. Інгібуючи синтез цих медіаторів, преднізолон зумовлює швидке зниження інтенсивності системного запального відгуку. Ця дія підтверджується в нашому дослідженні достовірним зниженням відносної частки α 1-глобулів – фракції білків сироватки крові, що включає в себе білки гострої фази, такі як α 1-антитрипсин. Крім того, преднізолон пригнічує міграцію та активацію нейтрофілів і макрофагів у вогнища запалення, а також індукцію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), знижуючи синтез простагландинів і лейкотрієнів – потужних медіаторів запалення, підвищення судинної проникності та болю [49; 91].

За бабезіозу спостерігається значне збудження імунної системи, спрямоване проти паразита, але яка часто набуває надмірного, деструктивного характеру. Масовий гемоліз еритроцитів зумовлює вивільнення великої кількості паразитарних антигенів, що може спровокувати розвиток імунокомплексної патології, зокрема ниркових ушкоджень (гломерулонефриту) [131]. Преднізолон, пригнічуючи проліферацію Т-лімфоцитів та активність В-лімфоцитів, зменшує інтенсивність гуморальної та клітинного імунної відповіді [154]. Це допомагає запобігти утворенню надмірної кількості циркулюючих імунних комплексів та їх відкладенню в ниркових клубочках, тим самим виконуючи нефропротекторну роль [134]. Цей ефект є особливо важливим у контексті даних, що вказують на значні порушення з боку нирок за бабезіозу [131; 166].

Глюкокортикостероїди, зокрема преднізолон, здатні стабілізувати мембрани лізосом, перешкоджаючи вивільненню літичних ферментів, які пошкоджують як інтактні еритроцити, так і нирковий епітелій. Крім того, преднізолон знижує експресію молекул адгезії на ендотелії судин та зменшує зв'язування з ними активованих лейкоцитів, тим самим зменшуючи ризик мікротромбування та ішемії

тканин [47; 98]. Хоча прямий антигемолітичний ефект преднізолону за бабезіозу не є основним, його непряма дія через пригнічення запалення та імунних механізмів сприяє зменшенню інтенсивності гемолізу.

Важкий перебіг бабезіозу часто ускладнюється розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) [47; 98]. Активація системи коагуляції відбувається на тлі ендотеліальної дисфункції, викликаній прозапальними цитокінами. Протизапальна дія преднізолону, спрямована на зниження рівня TNF- α та IL-6, опосередковано сприяє стабілізації ендотелію судин та порушує один з ключових ланок запуску коагулопатії [47]. Це може бути однією з причин поліпшення прогнозу у собак з тяжкими формами захворювання, що отримують комплексну терапію, яка включає глюкокортикостероїди.

За даними досліджень, при важкому перебігу бабезіозу може спостерігатися відносна недостатність кори надниркових залоз, що проявляється недостатнім підвищенням рівня кортизолу у відповідь на стрес [162]. Призначення фізіологічних (замінних) доз преднізолону може компенсувати цей дефіцит, сприяючи підвищенню стресостійкості організму та нормалізуючи метаболічні процеси.

Хоча прямий антиоксидантний ефект глюкокортикоїдів не є основним механізмом їх дії, експериментальні дані свідчать про їх здатність модулювати активність ключових ферментів антиоксидантної системи, таких як супероксиддисмутаза (SOD) та каталаза [174]. Однак, у патогенезі бабезіозу основним джерелом активних форм кисню (АФК) є масивний внутрішньосудинний гемоліз, що зумовлює вивільнення вільного заліза і запуску реакцій Фентона, а також активація нейтрофілів і макрофагів в очагах запалення [202]. Преднізолон, пригнічуючи системне запалення та зменшуючи інтенсивність гемолізу через імуносупресивний ефект, опосередковано, але значно, знижує загальне оксидативне навантаження на організм [49]. Таким чином, його антиоксидантна активність є вторинною, але важливою складовою комплексного позитивного впливу.

Патогенетичне обґрунтування застосування преднізолону за бабезіозу ґрунтується на його комплексній дії, спрямованій на ключові ланки патогенезу: системне запалення, гіперімунну відповідь, порушення гемостазу та ендотеліальну дисфункцію. Його використання є особливо доцільним у випадках важкого перебігу захворювання з вираженою системною запальною відповіддю, високим ризиком розвитку ниркової недостатності та ДВЗ-синдрому. Однак призначення преднізолону вимагає обережності та врахування індивідуальних особливостей пацієнта, оскільки імуносупресивна дія може теоретично сприяти збільшенню паразитемії, хоча на практиці, за даними наших спостережень та інших авторів [91; 166], його корисні ефекти у критичних станах переважають потенційні ризики.

Рациональність комбінування етіотропного (імідокарб) та патогенетичного (преднізолон) препаратів ґрунтується на їх синергетичній взаємодії, спрямованій на різні ланки патологічного процесу. Імідокарб, як специфічний протибабезійний засіб, діє на першопричину хвороби – паразита *B. canis*. Він порушує реплікацію ДНК та синтез білків у паразита, припиняючи прямий гемоліз інфікованих еритроцитів і, що найважливіше, усуває постійне антигенне навантаження на імунну систему тварини [46; 133]. Одночасно з цим преднізолон починає патогенетичну терапію, пригнічуючи надмірну запальну відповідь організму, яка виникає як реакція на паразитемію [49; 200]. Він інгібує синтез ключових прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6), зменшує міграцію лейкоцитів у органи-мішені та стабілізує клітинні мембрани, запобігаючи вторинному ушкодженню тканин [134]. Такий комплексний підхід дозволяє не лише швидко зупинити основний патологічний процес, але й створити оптимальні умови для активізації власних репаративних механізмів організму. Клінічно синергізм цієї комбінації виражається у достовірно більш швидкому покращенні загального стану тварин (зменшенні летаргії, анорексії), нормалізації температури тіла в середньому протягом 12-24 годин, відновленні активності та апетиту, а також у більш сприятливій динаміці гематологічних показників порівняно з монотерапією тільки імідокарбом [91; 172].

Ефективність застосованої комбінованої схеми лікування з використанням імідокарбу та преднізолону підтверджується чіткою позитивною динамікою ключових лабораторних показників, зареєстрованою вже протягом перших 24 годин терапії. Ця динаміка відображає швидке припинення основних патологічних процесів, що становлять основу захворювання.

Найбільш виражені та статистично вірогідні зміни спостерігалися з боку гематологічного профілю, зокрема в тромбоцитарному ланці. Кількість тромбоцитів продемонструвала різке зростання на 70.5%. Така стрімка позитивна динаміка є прямим свідченням регресії імуніопосередкованої тромбоцитопенії, яка є характерним ускладненням бабезіозу. Швидке відновлення кількості тромбоцитів пов'язане з імуносупресивною дією преднізолону, який пригнічує утворення антитромбоцитарних антитіл та руйнування тромбоцитів у ретикулоендотеліальній системі. Одночасно з цим реєструвалося помірне, але статистично вірогідне зростання кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та показника гематокриту. Ця тенденція засвідчує два ключові позитивні явища: по-перше, припинення масового внутрішньосудинного гемолізу, зумовлене етіотропною дією імідокарбу на збудника, а по-друге, активізацію еритропоезу в червоному кістковому мозку, яка більш не пригнічується системним запаленням та токсичними продуктами життєдіяльності паразита.

Біохімічні дослідження сироватки крові також виявили значне поліпшення показників, що відображає зменшення ушкодження паренхіматозних органів. Достовірне зниження активності аспартатамінотрансферази (АСТ) свідчить про стабілізацію гепатоцитів та кардіоміоцитів і припинення активного цитолітичного процесу в цих клітинах. Тенденція до зниження рівня загального білірубіну, переважно шляхом непрямой фракції, вказує на зменшення інтенсивності гемолізу, оскільки саме гемолітичний процес є основним джерелом утворення непрямого білірубіну. Найбільш показовою стала динаміка активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) – ферменту, що є інтегральним маркером масштабів цитолізу різних тканин. Різке падіння активності ЛДГ є беззаперечним біохімічним підтвердженням

стабілізації клітинних мембран у всіх органах і системах та припинення масового руйнування клітин.

Окисно-антиоксидантний статус зазнав суттєвих корекцій, що демонструє зменшення інтенсивності оксидативного стресу. Зафіксоване зростання активності каталази свідчить про відновлення потужності антиоксидантної системи організму, тоді як зниження компенсаторно підвищеної активності супероксиддисмутази вказує на зменшення надходження супероксид-радикалів, основним джерелом яких за бабезіозу є активація нейтрофілів та процеси перекисного окислення ліпідів у мембранах еритроцитів під час гемолізу. Ці зміни є наслідком усунення основних джерел активних форм кисню – припинення паразитемії та пригнічення системного запалення.

Найбільш специфічним підтвердженням ефективності патогенетичної терапії преднізолоном стало дослідження білкового спектру сироватки крові. Достовірне зниження відносної частки $\alpha 1$ -глобулінів, до складу яких входять такі білки гострої фази як $\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 1$ -глікопротеїн та інші, є прямим біохімічним підтвердженням ефективного пригнічення гострої фази запалення. Саме на цей ефект глюкокортикостероїдів розраховано при призначенні преднізолону, і отримані результати підтверджують реалізацію цього терапевтичного ефекту на практиці.

Комплексна оцінка динаміки лабораторних показників протягом перших добок лікування надає переконливі докази високої ефективності комбінованої терапії. Отримані дані демонструють одночасне впливу як на причину захворювання (за рахунок імідокарбу), так і на ключові ланки його патогенезу – запалення, імунну агресію, оксидативний стрес та цитоліз (за рахунок преднізолону), що в цілому обумовлює швидке відновлення гомеостазу організму та сприятливий клінічний результат.

Хоча в рамках даного дослідження не проводилось прямої порівняльної оцінки з монотерапією імідопіраном, отримані дані дозволяють припустити, що комбінована терапія забезпечує більш швидку та виражену корекцію патологічних

змін, особливо пов'язаних із запаленням, імунною агресією та оксидативним стресом.

Аналізуючи результати інших досліджень, де застосовувалася монотерапія імідокарбом [46; 133], можна відзначити, що хоча етіотропне лікування ефективно знижує паразитемію, динаміка відновлення лабораторних показників, таких як тромбоцити, білки гострої фази запалення та маркери оксидативного стресу, часто буває повільнішою. Це пов'язано з тим, що навіть після ерадикації паразита в організмі залишаються продукти його життєдіяльності, антигени зруйнованих еритроцитів та активовані імунні клітини, які продовжують підтримувати патологічні процеси. Застосування преднізолону дозволяє швидко обрізати цю «імунно-запальну хвіст» захворювання. Зокрема, швидке зростання кількості тромбоцитів на 70.5% за добу, зафіксоване в нашому дослідженні, значно перевищує темпи відновлення, описані в роботах, де використовувалася лише специфічна протипаразитарна терапія [113; 201].

Аналогічно, різке зниження рівня $\alpha 1$ -глобулінів як маркерів запалення є прямим наслідком цілеспрямованої протизапальної дії глюкокортикоїда. Це може мати ключове значення для профілактики тяжких ускладнень бабезіозу, таких як ДВЗ-синдром, гостра ниркова недостатність та нейробабезіоз, патогенез яких безпосередньо пов'язаний з некерованим системним запаленням, цитокіновим штормом та ендотеліальною дисфункцією [47; 98; 131]. Швидке припинення цих процесів за допомогою комбінованої терапії створює потужний профілактичний ефект.

Отже, отримані результати надають комплексне науково обґрунтування високої ефективності комбінованої схеми лікування бабезіозу собак імідопіраном (імідокарбом) та преднізолоном. Патогенетично обґрунтований синергетичний ефект цієї комбінації полягає в тому, що імідокарб забезпечує ерадикацію збудника *B. canis*, припиняючи першопричину гемолізу та антигенного навантаження, тоді як преднізолон одночасно і потужно пригнічує вторинні патологічні каскади – системне запалення, імунну агресію, оксидативний стрес і цитоліз. Такий двонаправлений підхід забезпечує не лише швидке купірування клінічних

симптомів, але й інтенсивне відновлення лабораторних порушень, що підтверджено стрімкою позитивною динамікою гематологічних, біохімічних та окисдно-антиоксидантних показників вже протягом 24 годин. Це, у свою чергу, створює основу для надійної профілактики життєнебезпечних ускладнень.

Враховуючи отримані дані, застосована терапевтична стратегія є патогенетично доцільною, ефективною та безпечною, що дозволяє рекомендувати її для широкого використання у ветеринарній клінічній практиці для лікування гострої форми бабезіозу, спричиненого *B. canis*, особливо у випадках з високим ризиком розвитку ускладнень.

5.4 Порівняльний аналіз отриманих даних із результатами інших дослідників

Наші результати узгоджуються з висновками попередніх досліджень, які вказують на значні гематологічні зміни на ранніх стадіях бабезіозу в собак. Одним із ключових показників, який ми виявили, була лейкопенія, зокрема зниження загальної кількості лейкоцитів (WBC). Це співпадає з результатами Eichenberger та співавт. [91], які повідомили, що неживі собаки, інфіковані *B. canis*, демонстрували помірну лейкопенію, тоді як у тих, що одужали, рівень лейкоцитів зазвичай залишався в межах референсних значень. Важливо відзначити, що лейкопенія також спостерігалася у 60% випадків з легким перебігом [43], що вказує на її чутливість, хоча й не цілком специфічність, як маркер тяжкості захворювання. Схожі діагностичні тенденції були підтверджені у великої рогатої худоби та дрібних жуйних тварин, інфікованих різними видами бабезій, що підкреслює консервативність гематологічної відповіді у різних хазяїв [18; 19].

Наші дані дозволяють припустити, що лімфопенія, особливо на ранній фазі захворювання, може слугувати раннім індикатором імуносупресії або імунної дисрегуляції. Це узгоджується з дослідженнями *B. rossi*, де підвищені рівні кортизолу були пов'язані з імуносупресивними станами та несприятливими результатами лікування [48; 98]. Так само, при малярійних інфекціях, спричинених *Plasmodium spp.*, зменшення кількості лімфоцитів пояснюють їх перерозподілом,

виснаженням імунних клітин або апоптозом, індукованим паразитом [86; 112; 191]. Імунологічні дослідження також припускають, що постінфекційний імунітет у собак часто є короткочасним і не стерильним, що може пояснювати уповільнене відновлення лімфоцитів [28]. Ці механізми також можуть сприяти розвитку лімфопенії за бабезіозу.

Іншим критичним гематологічним порушенням, яке було ідентифіковано, стала тромбоцитопенія – глибока і стабільна у хворих собак. Тромбоцитопенія вважається найбільш драматичною гематологічною зміною за бабезіозу [25; 63]. Eichenberger та співавт. [91] запропонували прогностичний поріг у 27 500 тромбоцитів/мкл, який, хоча і не є абсолютно чутливим або специфічним, все ж може бути корисним для прийняття клінічних рішень на ранніх етапах. Патогенез тромбоцитопенії, ймовірно, має мультифакторіальну природу, залучаючи системну запальну відповідь (SIRS), споживання тромбоцитів, їх секвестрацію та порушення продукції [47; 127]. Повідомлення з ендемічних регіонів свідчать, що тромбоцитопенія часто виникає раніше за анемію, що робить її цінним раннім діагностичним маркером для клініцистів [16]. Хоча гемолітичну анемію очікували, у нашому дослідженні на ранніх стадіях інфекції вона не завжди була тяжкою. Це спостереження узгоджується з попередніми повідомленнями про те, що анемія може розвиватися поступово, залежно від стадії захворювання та балансу між руйнуванням еритроцитів і регенерацією [63; 133]. Цю прогресуючу анемію також пов'язують з генетичною мінливістю паразита, яка впливає на вірулентність та швидкість руйнування еритроцитів [29].

Спостережувані нами гематологічні зміни перегукуються з результатами Scheepers та співавт. [160], які провели лонгітюдний аналіз у собак з природною інфекцією *B. rossi*, що отримували та не отримували переливання крові. Їхня робота підтвердила наявність у всіх випадках легкої або помірної нормоцитарної, нормохромної регенеративної анемії, що відповідає гемолітичній природі бабезіозу. Примітно, що хоча переливання ефективно коригували анемію, вони не мали суттєвого впливу на динаміку лейкоцитів або тромбоцитів, що вказує на незалежність основних патофізіологічних механізмів запалення та

тромбоцитопенії від відновлення еритроцитів. Це узгоджується з більш ранніми спостереженнями, що гематологічні порушення за бабезіозу більш зумовлені імунно-опосередкованими та запальними механізмами, ніж самою анемією [6].

Крім того, їхнє спостереження за запальним лейкограмом із зсувом вліво, навіть за відсутності нейтрофілії, висвітлює атипові реакції білих клітин крові за бабезіозу та може відображати пригнічення функції кісткового мозку або споживання нейтрофілів у периферичних тканинах. Схожі атипові картини лейкограми також описані при інфекціях, спричинених *B. canis* та *B. gibsoni*, що підкреслює складність імунних реакцій під час паразитемії [11]. Стійка тяжка тромбоцитопенія, що прогресує протягом кількох днів, додатково підтверджує гіпотезу про імунно-опосередковану етіологію, а не пряме руйнування паразитом чи пригнічення кісткового мозку. Ці висновки, інтегровані з нашими даними, підсилюють розуміння того, що такі гематологічні аномалії, як анемія та тромбоцитопенія, мають мультифакторіальне походження та динамічно розвиваються протягом перебігу бабезіозу. Ранній моніторинг та інтерпретація цих показників можуть допомогти у клінічному прийнятті рішень, зокрема щодо необхідності переливання крові та оцінки прогнозу. Це відповідає загальним діагностичним рекомендаціям, що наголошують на важливості раннього гематологічного моніторингу при вектор-бореліозах [18; 19].

Наші висновки знаходять додаткове підтвердження в масштабному ретроспективному аналізі, проведеному Fabisiak та співавт. [94], який статистично дослідив гематологічні аномалії у 350 собак із діагностованою інфекцією *Babesia spp.* Їхні результати підкріплюють, що тромбоцитопенія є найбільш стабільною та значущою гематологічною зміною за бабезіозу собак, що підтверджує спостереження з нашого дослідження та попередні повідомлення. Цікаво, що їхній аналіз також виявив пов'язані з віком та породою варіації в гематологічній відповіді, включаючи значні відмінності в Нт між молодими та дорослими собаками, а також у загальній кількості лейкоцитів між німецькими вівчарками та собаками змішаних порід. Регіональні дослідження з Латинської Америки та Карибського басейну також припускають, що епідеміологічний контекст може

впливати на гематологічні прояви, вказуючи на можливу взаємодію між факторами навколишнього середовища та факторами, пов'язаними з хазяїном [147].

Такі фактори хазяїна, як вік і порода, можуть впливати на тяжкість гематологічних порушень, потенційно позначаючись на прогресуванні захворювання та прогнозі. Хоча наше дослідження не стратифікувало собак за віком або породою, сталість тромбоцитопенії та наявність різного ступеня анемії та лейкопенії узгоджуються з ширшими популяційними тенденціями, спостережуваними Fabisiak та співавт. [94]. Рідкісна, але помітна поява бі- або панцитопенії в їх наборі даних також заслуговує на увагу, особливо в тяжких або ускладнених випадках бабезіозу. Примітно, що панцитопенія також спостерігалася у випадках, коли паразитемія поєднувалася з вторинними інфекціями, що додатково ускладнює прогноз [12; 16].

Разом ці інсайти підкреслюють мультифакторіальну природу гематологічних реакцій за бабезіозу собак, зумовлених вірулентністю паразита, імунним статусом хазяїна та, можливо, генетичними схильностями. Майбутні дослідження, що включають більші розміри вибірки та породо-специфічний аналіз, можуть запропонувати більш нюансоване розуміння гематологічних змін та покращити можливості раннього прогнозування [33]. Більш того, дослідження цитокін-опосередкованих механізмів розвитку анемії та тромбоцитопенії може пролити світло на взаємодію паразит-хазяїн та запропонувати нові мішені для терапії [29].

Дослідження Žvorc та співавт. [199] додатково доповнює наші висновки, надаючи детальну оцінку індексів еритроцитів і тромбоцитів у собак з природною інфекцією, спричиненою великими бабезіями. Їхні результати підтверджують, що тромбоцитопенія залишається сталим гематологічним візитівкою захворювання, що супроводжується зниженням тромбокриту (РСТ) та підвищенням середнього об'єму тромбоцитів (MPV), що вказує на активацію та споживання тромбоцитів, можливо, як частину системного запального або коагулопатичного процесу. Схожі зміни тромбоцитарних індексів були помічені при інших вектор-бореліозах, що підсилює діагностичну релевантність моніторингу MPV та РСТ [6; 16]. Ці зміни узгоджуються з концепцією імунно-опосередкованої тромбоцитопенії або синдрому

дисемінованого внутрішньосудинного згортання, як спостерігалось в інших дослідженнях. Крім того, автори зафіксували зниження кількості еритроцитів, середнього корпускулярного об'єму (MCV) та гематокриту (Ht) як до, так і після лікування, що відповідає нормоцитарній, нормохромній анемії, яку часто спостерігають за бабезіозу. Цікаво, що ширина розподілу еритроцитів (RDW) залишалася незмінною, що може свідчити про однорідну популяцію еритроцитів та, можливо, обмежену регенераторну відповідь у багатьох випадках, що може відображати або ранню стадію інфекції, або пригнічення еритропоезу через системне запалення. Порівнянні патерни анемії зі слабкою регенераторною відповіддю також описані під час інфекції *B. rossi*, що висвітлює роль системних запальних медіаторів у пригніченні функції кісткового мозку [11; 29; 52].

Ці дані підтверджують діагностичну та прогностичну цінність автоматизованих індексів еритроцитів і тромбоцитів за бабезіозу собак. Моніторинг MPV та PCT, зокрема, може дати уявлення про патофізіологічні процеси, що лежать в основі тромбоцитопенії, та допомогти оцінити ефективність лікування та прогрес захворювання, особливо в поєднанні з класичними параметрами, такими як Ht та кількість еритроцитів. Оскільки наше дослідження також виявило значні зрушення в параметрах тромбоцитів і еритроцитів у хворих тварин, інтеграція таких індексів могла б покращити раннє виявлення та прогностичну стратифікацію в клінічній практиці. Такі інтегративні діагностичні підходи настійно рекомендуються в сучасних керівництвах з вектор-бореліозів собак [1; 2].

Це дослідження підтверджує, що бабезіоз собак, спричинений *B. canis*, спричиняє значні гематологічні зміни, включаючи стійку тромбоцитопенію, різний ступінь анемії, лейкопенію та лімфопенію, які можуть слугувати цінними ранніми діагностичними та прогностичними маркерами. Тромбоцитопенія, зокрема, виявилася найбільш сталою та тяжкою аномалією, ймовірно, результатом імунно-опосередкованих механізмів та системного запалення. Хоча анемія була поширеною, на ранніх стадіях вона часто була легкою або помірною, що вказує на прогресивне руйнування еритроцитів, а не на гострий гемоліз. Регіональні аналізи

також вказують на те, що відмінності в поширеності та гематологічній тяжкості можуть формуватися під впливом екологічних та епідеміологічних факторів [147; 179].

Наші результати узгоджуються з попередніми дослідженнями та підкреслюють важливість моніторингу тромбоцитарних та еритроцитарних індексів, таких як середній об'єм тромбоцитів (MPV), тромбокрит (PCT) і параметри червоних кров'яних тілець, для кращого розуміння прогресування захворювання та коригування клінічних рішень. Наявність лейкопенії та лімфопенії також вказує на можливу імунну дисрегуляцію під час інфекції, що ще раз підтверджує необхідність своєчасної терапії. Імунологічні дослідження свідчать, що резистентність до повторного зараження у собак часто є неповною, що робить ранній моніторинг гематологічних показників важливим для довгострокового контролю над хворобою [28; 40; 64].

В цілому, рутинний гематологічний аналіз залишається критично важливим компонентом діагностики та ведення бабезіозу собак. Своєчасне виявлення ключових змін у показниках крові може допомогти у визначенні пацієнтів високого ризику, оптимізації лікувальних стратегій та покращенні клінічних результатів. Для з'ясування довгострокових гематологічних та імунологічних реакцій, а також впливу таких факторів хазяїна, як порода та вік, на тяжкість перебігу захворювання та прогноз, необхідні подальші дослідження.

Аналіз даних, отриманих у цьому дослідженні, та їх порівняння з наявною літературою виявляють значну схожість за низкою аспектів. У Боснії та Герцеговині бабезіоз собак має високу поширеність і асоціюється з тяжкою анемією, оксидативним стресом, тромбоцитопенією (89%), летаргією (100%), анорексією (95%), лихоманкою (66%) та підвищенням маркерів функції печінки (61%) [74]. У Сербії до основних клінічних ознак бабезіозу в собак належать летаргія, анорексія, підвищений оксидативний стрес, лихоманка, підвищені рівні печінкових ферментів, буро-червона сеча, бліді слизові оболонки, спленомегалія та блювання [80]. Польські дослідники, оцінюючи перебіг бабезіозу у собак, повідомили про тромбоцитопенію, низький гематокрит (52%) та анемію (46%) у

всіх хворих тварин. Однак їхні висновки свідчать, що хоча кардіальні аномалії є поширеними у собак із бабезіозом, вони є неспецифічними та клінічно незначущими [48]. Китайські дослідження виявили, що найчастішими клінічними ознаками бабезіозу собак є нездужання (100%), анорексія (100%), блідість слизових оболонок або жовтяниця (80%), підвищені рівні печінкових ферментів, лихоманка (70%) та темний колір сечі (70%). Гематологічні аномалії в інфікованих собак включали анемію та тромбоцитопенію [192]. У Франції поширеність бабезіозу собак також є значною. Основними клінічними проявами є слабкість (98%), втрата апетиту (98%), лихоманка ($>39^{\circ}\text{C}$) (80%), блідість слизових оболонок (54%) та зміна кольору сечі (45%) [155]. Українські дослідження вказали на дворазове збільшення активності α -амілази, у 3,7 разу – АСТ та у 3,8 разу – АЛТ ($P<0,001$) порівняно з тваринами контрольної групи. Інші параметри залишалися в межах норми [24]. Наші дані також вказують на підвищення активності АСТ та загальну тенденцію до порушення функції печінки.

Використання глюкокортикоїдів, зокрема преднізолону, у лікуванні бабезіозу собак залишається предметом дискусій через суперечливі дані щодо його ефективності та потенційних побічних ефектів. Бабезіоз, паразитарне захворювання, спричинене найпростішими роду *Babesia*, спричиняє руйнування еритроцитів, анемії, гемолізу та імунно-опосередкованих ускладнень [107]. Ключовим питанням є те, чи може преднізолон ефективно контролювати запальну відповідь, зумовлену імунним компонентом захворювання. Jacobson & Clark [107] припустили, що глюкокортикоїди можуть зменшувати запалення, спричинене імунною відповіддю на руйнування еритроцитів, індуковане бабезіями. Однак тривале застосування преднізолону пригнічує імунну систему, підвищуючи ризик вторинних інфекцій. Bilić та співавт. [52] підкреслили, що преднізолон є корисним при випадках бабезіозу, ускладнених тяжкими імунно-опосередкованими станами, такими як тромбоцитопенія та гостра гемолітична анемія. Оскільки ці ускладнення часто виникають через надмірну імунну відповідь проти власних клітин, преднізолон допомагає пом'якшити аутоагресію. Проте його застосування має бути суворо контрольованим, щоб уникнути побічних ефектів. Boozer and Macintire [63]

акцентували, що хоча преднізон полегшує клінічні симптоми, протипаразитарні препарати, такі як імідокарб та атоваквон, залишаються основою лікування бабезіозу. Преднізолон слід використовувати лише як додаткову терапію у випадках тяжкого системного запалення. Тим не менш, тривале застосування несе ризику імуносупресії. Schoeman [163] зазначив, що преднізолон ефективно зменшує такі ускладнення, як підвищене згортання крові та шок. Пом'якшуючи цитокінову відповідь, відповідальну за гострі ускладнення, преднізолон може покращити клінічні результати. Однак точне дозування має вирішальне значення, оскільки надмірна імуносупресія може посилити інфекцію. Огляд Solano-Gallego та співавт. [170] дійшов висновку, що застосування преднізолону може бути більш виправданим у європейських регіонах, де *B. canis* має високу поширеність. Автори рекомендують використовувати його лише у тяжких випадках і під суворим ветеринарним наглядом для мінімізації ризиків.

Загалом, преднізолон є корисним для контролю тяжких запальних та імунних ускладнень бабезіозу, але його застосування має бути обмеженим і ретельно контрольованим [52; 107; 132]. Основне лікування має ґрунтуватися на протипаразитарних препаратах, а преднізолон має використовуватися лише як допоміжний засіб у клінічно обґрунтованих випадках [63; 170].

Численні дослідження підтверджують ефективність імідокарбу дипропіонату у елімінації *Babesia spp.* та запобіганні тяжким клінічним проявам. Brandão та співавт. (2003) продемонстрували, що імідокарб дипропіонат ефективно лікує інфекцію *B. canis*. Він чинить протипаразитарну дію, усуваючи збудника та знижуючи ризик рецидивів. Однак повідомлялося про побічні ефекти, включаючи біль у місці ін'єкції та потенційні токсичні реакції. Jacobson (2006) підтвердив ефективність імідокарбу в лікуванні тяжких випадків бабезіозу, особливо ускладнених анемією та дисфункцією органів.

Однак неправильне дозування може призвести до рецидивів. Kjemtrup and Conrad (2006) підкреслили важливість точної діагностики під час лікування бабезіозу імідокарбом, оскільки різні види бабезій можуть вимагати інших підходів до терапії. Тим не менш, своєчасне введення імідокарбу значно знижує летальність.

Vial and Gorenflot (2006) провели комплексний огляд хіміотерапії бабезіозу, ідентифікувавши імідокарб як один з найефективніших терапевтичних засобів. Він не тільки знищує паразитів, але й забезпечує довгостроковий профілактичний ефект, сприяючи контролю над захворюванням.

Однак у деяких випадках спостерігалася гепатотоксичність, що потребує пильного моніторингу стану пацієнта. Brandão та співавт. (2003) підтвердили високу ефективність імідокарбу проти *B. canis*, повідомивши про швидку стабілізацію стану тяжко уражених собак. Однак ризики передозування включають зниження апетиту, слабкість і токсичність для печінки, що підкреслює важливість правильного дозування.

На завершення, імідокарб дипропіонат залишається одним з найефективніших методів лікування бабезіозу собак, безпосередньо впливаючи на паразита та допомагаючи контролювати перебіг захворювання [64; 106; 117]. Проте необхідний ретельний моніторинг потенційних побічних ефектів, особливо під час тривалого застосування або неправильному дозуванні [185; 202].

Дані, опубліковані вченими з різних країн, в цілому узгоджуються між собою та з нашими результатами. Наші висновки підтверджують ефективність лікування імідопіраном та преднізолоном, демонструючи позитивні результати в зменшенні впливу інфекції та покращенні низки біохімічних параметрів. Зокрема, спостерігалось значне зниження рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), що свідчить про зменшення пошкодження тканин і запалення. Крім того, відбулося часткове покращення антиоксидантного статусу, зокрема активності каталази та супероксиддисмутази (SOD), що вказує на посилення антиоксидантних захисних механізмів.

Отримані результати можна узагальнити в наступній схемі (Рис. 5.1).

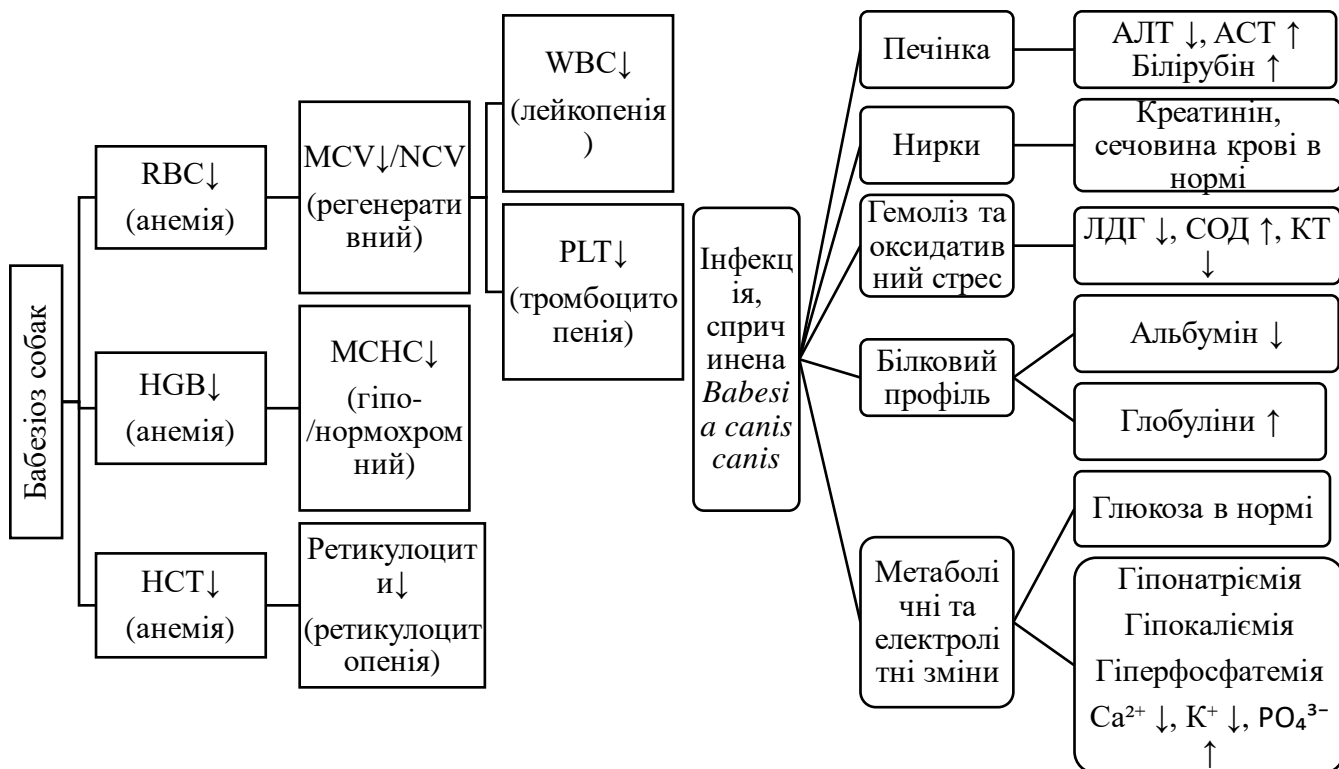


Рисунок 5.1. Схема механізмів впливу імідопірану та преднізолону на організм собак, інфікованих збудниками бабезіозу

Функція нирок залишалася стабільною протягом усього лікування, про що свідчать незмінні рівні сечовини, креатиніну та калію. Аналогічно, коливання рівнів неорганічного фосфору, альбуміну та холестерину не були статистично значущими, що вказує на відсутність суттєвого впливу на ці параметри.

Рівень тригліцеридів продовжував зростати, тоді як рівні кальцію та натрію знизилися через перші 24 години лікування. Однак ці зміни не були статистично значущими, що може свідчити про необхідність тривалішого курсу терапії для повного біохімічного відновлення.

Підвищення рівня γ -глобулінів через перші 24 години лікування можливо відображає активовану імунну відповідь. На противагу цьому, рівень β -глобулінів

не повернувся до вихідних значень, а зміни цього параметру не були статистично значущими.

Інфекція *B. canis* призвела до зниження активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та значного підвищення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) порівняно з контрольною групою. Це вказує на потенційне ушкодження печінки та системних органів, пов'язане з метаболізмом ферментів. Крім того, наші дані свідчать, що лікування не призвело до значного зниження активності ферментів протягом перших 24 годин.

Комбінація імідопірану та преднізолону продемонструвала корисний вплив на організм, про що свідчить зменшення інфекційного навантаження, покращення антиоксидантного статусу та активізація імунної відповіді. Протимікробні властивості імідопірану сприяли зниженню паразитемії *B. canis*, тоді як зменшення запалення сприяло прискореному одужанню. Підвищена активність антиоксидантних ферментів, таких як каталаза та SOD, допомогла пом'якшити оксидативний стрес, захищаючи клітини від подальших пошкоджень. Преднізолон, як глюкокортикостероїд, не лише зменшував запалення, але й, ймовірно, модулював імунну функцію, зокрема підвищуючи рівень γ -глобулінів. Спостережуване зниження рівнів ЛДГ та АСТ свідчить про зменшення запалення та покращення цілісності тканин.

Ці висновки значною мірою узгоджуються з результатами раніше опублікованих досліджень щодо бабезіозу собак. Аналогічне покращення кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну, гематокриту та рівня тромбоцитів після комбінованої терапії протипротозойними препаратами та кортикостероїдами повідомляли Máthé та співавт. [133], Brandão та співавт. [64] та Reyers та співавт. [156], що вказує на ефективність раннього втручання за допомогою імідокарбу та преднізолону для підтримки гематологічного відновлення. Спостережувана стабільність MCHC та RDW узгоджується з результатами Onishi та співавт. [144] та Birkenheuer [59], припускаючи, що регенераторний еритропоез відновлює масу еритроцитів без значних змін у розмірі клітин або концентрації гемоглобіну в еритроциті. Крім того, часткове відновлення кількості лейкоцитів та переважання

нейтрофілів після лікування корелює з патернами імунної модуляції, описаними Solano-Gallego та співавт. [170] та Eichenberger та співавт. [91].

Отже, проведений порівняльний аналіз демонструє значну схожість між отриманими нами результатами та даними інших дослідників щодо гематологічних і біохімічних змін за бабезіозу собак. Виявлені в нашому дослідженні лейкопенія, лімфопенія та тромбоцитопенія повністю узгоджуються з результатами науковців з різних географічних регіонів, що підтверджує універсальний характер цих порушень. Особливо варто відзначити консистентність тромбоцитопенії як найбільш значущого гематологічного маркера захворювання, що знаходить підтвердження в роботах Eichenberger та співавт., Fabisiak та співавт. та Žvorc та співавт. Патогенетичні механізми розвитку гематологічних порушень, згідно з нашими даними та літературними джерелами, мають переважно імунно-опосередкований характер, що проявляється у вигляді імуносупресивних станів при лімфопенії та системного запалення при тромбоцитопенії. Клініко-лабораторні прояви бабезіозу в нашому дослідженні демонструють значну схожість з даними з Боснії та Герцеговини, Сербії, Польщі, Китаю та Франції, що свідчить про уніфікованість клінічної картини незалежно від географічного регіону. Ефективність комбінованої терапії імідокарбом та преднізолоном, виявлена в нашому дослідженні, знаходить підтвердження в роботах інших науковців, що засвідчує доцільність такого підходу для досягнення не лише протипаразитарного ефекту, але й модулювання запальної та імунної відповіді. Біохімічні показники демонструють схожі тенденції змін за бабезіозу, зокрема щодо активності печінкових ферментів та білкових фракцій, що підтверджує системний характер ураження організму. Тому отримані результати повністю інтегруються в сучасну наукову парадигму щодо патогенезу, діагностики та лікування бабезіозу собак, підтверджуючи універсальність основних патологічних механізмів цього захворювання та обґрунтованість обраної терапевтичної тактики.

Висновки до розділу 5

1. Отримані дані підтверджують, що бабезіоз, спричинений *B. canis*, є не локальною паразитемією, а складним системним захворюванням із розвитком поліорганних порушень, основними ланками патогенезу якого виступають масовий гемоліз, генералізована запальна відповідь, імуноопосередкована агресія та тяжкий оксидативний стрес. Гематологічний профіль характеризується розвитком триступневих порушень гемопоезу, що включає виражену нормохромну гемолітичну анемію зі зниженням кількості еритроцитів на 44%, гемоглобіну на 47% та гематокриту на 48%, що свідчить про критичне порушення кисневотранспортної функції крові. Виявлення сфероцитів у мазках периферичної крові є беззаперечним підтвердженням активного залучення імуноопосередкованих механізмів у розвитку гемолізу.

2. Найбільш вираженою гематологічною зміною виявилася глибока тромбоцитопенія зі зниженням кількості тромбоцитів на 88%, що вказує на розвиток генералізованого аутоімунного процесу, ініційованого антигенними детермінантами паразита. Лейкограма, що характеризується лейкопенією з нейтрофільним зсувом і лімфопенією, демонструє типову для стресового стану та важкої інтоксикації картину, що свідчить про загальне пригнічення мієлопоезу. Біохімічні дослідження підтвердили системний характер патологічного процесу, виявивши статистично вірогідне підвищення концентрації загального білірубіну в 2,5 рази, що є прямим свідченням інтенсивного внутрішньосудинного гемолізу. Особливу патогенетичну значимість має динаміка активності лактатдегідрогенази (ЛДГ), нормальні показники якої при наявності інших ознак масового гемолізу можуть свідчити про функціональне виснаження ретикулоендотеліальної системи.

3. Дисоціація між показниками цитолізу та синтетичної функції печінки, що проявляється підвищенням активності аспартатамінотрансферази (АСТ) при зниженні концентрації альбуміну, вказує на різні рівні ураження гепатоцитів з переважним пошкодженням мітохондріальних структур. Виявлений глибокий електролітний дисбаланс, що характеризується вираженою гіпонатріємією, гіпокаліємією та гіперфосфатемією, значно погіршує перебіг захворювання,

створюючи порочне коло патологічних процесів. Стан окисно-антиоксидантної системи зазнав критичних порушень, що проявляється різким зниженням активності каталази на 37% та компенсаторним підвищенням активності супероксиддисмутази на 76,8%, що свідчить про розвиток декомпенсованого оксидативного стресу з автодеструктивним режимом роботи антиоксидантного захисту.

4. Ефективність комбінованої терапії імідопіраном (імідокарбом) та преднізолоном знайшла комплексне підтвердження в динаміці ключових лабораторних показників вже протягом перших 24 годин. Синергетичний ефект цієї комбінації ґрунтується на одночасному впливі на етіологічний фактор та ключові ланки патогенезу: імідокарб забезпечує ерадикацію збудника через конкурентне блокування транспортерів інозиту та інгібування синтезу поліамінів, припиняючи прямий гемоліз і антигенне навантаження, тоді як преднізолон потужно пригнічує вторинні патологічні каскади – системне запалення, імунну агресію, оксидативний стрес і цитоліз. Найбільш вираженою позитивною динамікою стало різке зростання кількості тромбоцитів на 70.5%, що є прямим свідченням регресії імуніопосередкованої тромбоцитопенії. Достовірне зниження активності АСТ, ЛДГ та концентрації загального білірубіну свідчить про стабілізацію гепатоцитів, кардіоміоцитів та припинення активного гемолізу.

5. Патогенетична доцільність застосування преднізолону підтверджується достовірним зниженням відносної частки $\alpha 1$ -глобулінів як маркерів гострої фази запалення, що демонструє ефективне пригнічення системної запальної відповіді. Корекція оксидативного стресу знайшла відображення у зростанні активності каталази та зниженні компенсаторно підвищеної активності супероксиддисмутази, що свідчить про зменшення інтенсивності оксидативного стресу. Порівняльний аналіз отриманих даних із результатами інших дослідників виявив значну схожість гематологічних та біохімічних змін за бабезіозу собак у різних географічних регіонах, що підтверджує універсальність основних патологічних механізмів цього захворювання. Отримані результати повністю інтегруються в сучасну наукову парадигму щодо патогенезу та лікування бабезіозу, обґрунтовуючи доцільність і

високу ефективність комбінованої терапії імідопіраном та преднізолоном для досягнення швидкої клінічної та лабораторної ремісії, особливо у випадках з високим ризиком розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Гострий бабезіоз, спричинений *Babesia canis*, характеризується системним ураженням організму з розвитком глибоких і комплексних гематологічних змін, що охоплюють усі три паростки кровотворення. На момент встановлення діагнозу відносно показників контрольної групи тварин зафіксовано вірогідне ($p < 0,001$) зниження кількості еритроцитів на 44%, концентрації гемоглобіну на 47% та величини гематокриту на 48%, що підтверджує розвиток важкої нормохромної гемолітичної анемії. Морфологічне виявлення сфероцитів у мазках периферичної крові є безпосереднім підтвердженням участі імунітопосередкованих механізмів у руйнуванні еритроцитів поряд із прямою цитолітичною дією паразита. Найбільш вираженим гематологічним порушенням виявилася тромбоцитопенія: кількість тромбоцитів знизилась на 88% ($p < 0,001$), що поряд із виявленим сфероцитозом вказує на генералізований імунітопосередкований процес із формуванням аутоантитіл не лише до еритроцитів, але й до тромбоцитів. Зміни білої крові характеризувалися лейкопенією (зниження загальної кількості лейкоцитів на 37%) з відносним нейтрофіліозом ($60,66 \pm 1,88\%$ при нормі $52,50 \pm 1,18\%$) та лімфопенією ($28,45 \pm 1,56\%$ при нормі $36,50 \pm 1,15\%$), що відображає перерозподіл лімфоцитів у лімфодні органи на тлі стресової реакції та активацію гранулоцитопоезу у відповідь на системне запалення.

2. Патогенез бабезіозу собак охоплює глибокі біохімічні зрушення, які засвідчують поліорганний характер ураження з дисфункцією печінки, нирок, підшлункової залози та системними метаболічними розладами. Гемолітичний синдром об'єктивовано підвищенням концентрації загального білірубіну в 2,5 раза (до $11,00 \pm 1,33$ мкмоль/л, $p < 0,001$) переважно за рахунок непрямой фракції. Ураження гепатобіліарної системи мало диференційований характер: зафіксовано вірогідне підвищення активності аспартатамінотрансферази на 42% ($p = 0,001$) за відсутності значної гіперферментемії аланінамінотрансферази ($p = 0,09$), що свідчить про переважне пошкодження мітохондріальних структур гепатоцитів. Пригнічення білоксинтетичної функції печінки підтверджено зниженням

концентрації альбуміну на 11,5% ($p=0,01$). Важкі електролітні порушення проявлялися гіпонатріємією ($115,55 \pm 8,89$ ммоль/л), гіпокаліємією ($3,34 \pm 0,14$ ммоль/л) та гіперфосфатемією ($1,86 \pm 0,12$ ммоль/л), причому остання є прямим наслідком масового вивільнення фосфору із зруйнованих еритроцитів. Метаболічні розлади характеризувалися дисліпідемією: гіпохолестеринемією (зниження на 33,4% відносно контролю) та гіпертригліцеридемією (підвищення на 51,0%), що відображає пригнічення ліпідного обміну в печінці та активацію ліполізу під впливом прозапальних цитокінів. Аналіз білкового спектра сироватки крові виявив активацію гострої фази запалення: збільшення відносної частки $\alpha 1$ -глобулінів на 67,7% та $\alpha 2$ -глобулінів на 0,6% (у межах тенденції до підвищення), що свідчить про синтез білків-інгібіторів протеаз, гаптоглобіну та церулоплазміну у відповідь на системний запальний процес.

3. Уперше в комплексному дослідженні доведено, що перебіг гострого бабезіозу собак супроводжується розвитком декомпенсованого оксидативного стресу, який характеризується глибоким дисбалансом у системі ферментативного антиоксидантного захисту. Встановлено різке вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності каталази на 37% ($6,28 \pm 0,14$ МО/мг білка проти $10,00 \pm 0,51$ МО/мг білка в контролі), що є маркером виснаження антиоксидантних резервів організму та інактивації ферменту внаслідок надмірного накопичення пероксиду водню. На цьому тлі зафіксовано компенсаторне, статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення активності супероксиддисмутази на 76,8% ($176,79 \pm 26,22$ МО/мг білка проти $100,01 \pm 4,18$ МО/мг білка). Виявлений дисбаланс у співвідношенні супероксиддисмутаза/каталаза створює патогенетичне підґрунтя для посилення оксидативного пошкодження: прискорена конверсія супероксид-аніон радикалів у пероксид водню на тлі дефіциту каталази сприяє накопиченню пероксиду та утворенню високотоксичних гідроксильних радикалів за участю вільного заліза, що вивільняється при гемолізі. Це формує замкнене коло, в якому оксидативний стрес посилює пошкодження клітинних мембран, денатурацію білків і поглиблює запальну відповідь.

4. Науково обґрунтовано високу терапевтичну ефективність та патогенетичну доцільність застосування комбінованої схеми лікування, що включає етіотропний препарат імідокарбу дипропіонат (у складі імідопірану) та глюкокортикостероїд преднізолон, для корекції гематологічних, біохімічних порушень та оксидативного стресу за гострого бабезіозу собак. Доведено синергетичний механізм дії запропонованої комбінації: імідокарб забезпечує швидку ерадикацію збудника *Babesia canis* шляхом конкурентного блокування транспортерів інозиту в клітину паразита та пригнічення активності S-аденозилметіоніндекарбоксилази, що порушує синтез поліамінів і зупиняє реплікацію ДНК бабезій, тим самим припиняючи прямий гемоліз і подальше антигенне навантаження. Преднізолон одночасно реалізує потужну патогенетичну дію: пригнічує транскрипцію генів прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6), зменшує міграцію лейкоцитів у тканини, стабілізує мембрани лізосом та клітин, чим досягається швидке зменшення інтенсивності системної запальної відповіді, імунної агресії та вторинного цитолізу. Клінічним підтвердженням синергізму є стрімке покращення загального стану тварин та нормалізація температури тіла в середньому через 12-24 години від початку терапії.

5. Комбінована терапія забезпечує швидке та виражене відновлення гематологічних показників, особливо з боку тромбоцитарного паростка, що є критичним для подолання геморагічних ускладнень. Через 24 години після початку лікування зафіксовано стрімке вірогідне ($p < 0,001$) зростання кількості тромбоцитів на 70,5%, що є прямим свідченням регресії імуноопосередкованої тромбоцитопенії внаслідок імуносупресивної дії преднізолону. Поряд із цим спостерігалася позитивна тенденція до відновлення показників червоної крові: зростання кількості еритроцитів на 10,0%, концентрації гемоглобіну на 7,1% та гематокриту на 6,5%, що свідчить про припинення масового гемолізу (завдяки етіотропній дії імідокарбу) та початок активізації регенераторних процесів у кістковому мозку. Зареєстровано також помірне зростання загальної кількості лейкоцитів (на 10,8%) зі збереженням нейтрофільного профілю, що відображає мобілізацію клітинних факторів імунітету на тлі згасання гострого запалення.

6. Застосована терапевтична схема ефективно коригує оксидативний стрес та системне запалення, про що свідчить позитивна динаміка ключових біохімічних маркерів і показників антиоксидантного захисту. Через 24 години лікування зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) зростання активності каталази на 7,0% та зниження компенсаторно підвищеної активності супероксиддисмутази на 32,2%, що вказує на відновлення балансу в системі антиоксидантного захисту та зменшення надходження активних форм кисню. Достовірне зниження активності аспартатамінотрансферази на 13,3% ($p < 0,05$), лактатдегідрогенази на 38,3% ($p < 0,001$) та концентрації загального білірубіну на 31,6% ($p < 0,05$) підтверджує стабілізацію клітинних мембран, припинення цитолітичних процесів у гепатоцитах та зменшення інтенсивності гемолізу. Особливо показовим є вірогідне зниження відносної частки $\alpha 1$ -глобулінів на 20,4% ($p < 0,05$), що є прямим біохімічним маркером ефективного пригнічення гострої фази системного запалення під впливом преднізолону. Одночасно зафіксоване зростання частки γ -глобулінів на 17,0% ($p < 0,05$) свідчить про активізацію специфічної гуморальної імунної відповіді на антигени паразита.

7. Окремі патогенетичні ланки захворювання виявляють відносну резистентність до терапії протягом перших 24 годин, що вказує на глибину метаболічних порушень і необхідність пролонгованого лікування. Електролітні розлади (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперфосфатемія) не зазнали вірогідної корекції ($p > 0,05$), що зумовлено триваючими втратами електролітів, порушенням їх реабсорбції в ниркових канальцях на тлі ішемічного ураження, а також повільним виведенням фосфору зі зруйнованих еритроцитів. Прогресування гіпохолестеринемії (зниження ще на 5,5%) свідчить про тривале пригнічення синтетичної функції печінки, тоді як тенденція до зниження рівня тригліцеридів (на 13,5%) є позитивною ознакою зменшення інтенсивності запального процесу. Відсутність вірогідних змін у рівнях альбуміну, сечовини, креатиніну та глюкози вказує на необхідність подальшого моніторингу та продовження патогенетичної терапії для повного відновлення функціонального стану печінки, нирок та метаболічного гомеостазу.

8. Порівняльний аналіз отриманих результатів із даними досліджень, проведених у різних географічних регіонах (Польща, Сербія, Хорватія, Боснія і Герцеговина, Китай, Франція, Південно-Африканська Республіка), підтвердив універсальність основних патогенетичних механізмів бабезіозу собак. Виявлена схожість гематологічних змін (тромбоцитопенія як найбільш сталий маркер, нормохромна анемія, лейкопенія з лімфопенією), біохімічних порушень (підвищення активності АСТ, гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія, електролітний дисбаланс) та оксидативного стресу засвідчує консервативність патофізіологічних реакцій організму собак на інвазію *Babesia canis* незалежно від епізоотичних та екологічних особливостей регіону. Отримані результати повністю інтегруються в сучасну наукову концепцію патогенезу бабезіозу та обґрунтовують доцільність широкого впровадження комбінованої терапії із застосуванням імідокарбу дипропіонату та преднізолону у ветеринарну клінічну практику для лікування гострих форм захворювання, особливо у випадках із високим ризиком розвитку життєво небезпечних ускладнень (ДВЗ-синдром, гостра ниркова недостатність, нейробабезіоз).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Поглиблене вивчення молекулярних механізмів імуноопосередкованого ураження формених елементів крові за бабезіозу собак. Зосередити увагу на дослідженні ролі молекулярної мімікрії антигенів *B. canis* з мембранними протеїнами еритроцитів і тромбоцитів, а також на визначенні профілю цитокінів, що опосередковують цитолітичні процеси.

2. Дослідження оксидативного стресу на субклітинному рівні – у мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі. Оцінити ефективність застосування різних класів антиоксидантних препаратів (ессенціальні фосфоліпіди, похідні тіоктової кислоти, інгібітори NO-синтази) у складі комплексної терапії бабезіозу.

3. Проведення довгострокових лонгітюдних спостережень для оцінки віддалених наслідків перенесеного бабезіозу. Проаналізувати функціональний стан нирок, печінки та серцево-судинної системи у тварин після одужання, а також з'ясувати можливість формування хронічних форм захворювання.

4. Оптимізація протоколів інфузійної та метаболічної терапії для корекції стійких електролітних порушень (гіпонатріємія, гіпокаліємія) та дисліпідемії, які недостатньо коригуються стандартною терапією протягом перших 24 годин.

5. Проведення порівняльних досліджень ефективності різних терапевтичних схем: монотерапії імідокарбом, комбінації імідокарбу з преднізолоном, а також схем із додаванням інших патогенетичних засобів. Отримані результати дозволять виробити доказові рекомендації щодо лікування бабезіозу різного ступеня тяжкості.

6. Вивчення генетичних факторів сприйнятливості та резистентності собак до інфекції *B. canis*. Встановити вплив породи, віку та імунного статусу тварин на перебіг захворювання та ефективність лікування.

7. Розробка та впровадження методів ранньої молекулярної діагностики (зокрема, ПЛР у реальному часі) для виявлення інфікування на доклінічних стадіях. Це дасть змогу розпочинати лікування до розвитку тяжких системних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин, М. А. (2006). Нові етіологічні форми інфекційних і паразитарних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції (с. 110–118). Київ.
2. Борисевич, В. Б., & Борисевич, Б. В. (1997). Заразні та незаразні хвороби собак: піроплазмоз (с. 75–79). Київ: Урожай.
3. Борисевич, В. Б., Борисевич, Б. В., & Ткачук, І. Г. (2008). Гематологічні зміни у зв'язку з бабезіозним увейтом у собак. Вісник Полтавської державної аграрної академії, 3, 84–86.
4. Головаха, В. І. (2003). Бабезіоз собак. Ветеринарна медицина України, 7, 9–10.
5. Головкова, Г. І., Дуда, Ю. В., & Шевчик, Р. С. (2020). Поширення бабезіозу собак та форми клінічного прояву. Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин: Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції (с. 197–198). Полтавська державна аграрна академія.
6. Горальська, І. Ю., & Фасоля, В. П. (2008). Особливості гострого перебігу бабезіозу собак при тяжкій формі. Вісник державного агроєкологічного університету, 1(21), 70–76.
7. Горальський, Л. П., Горальська, І. Ю., & Шпанарська, І. І. (2012). Розвиток гемосидерозу за бабезіозу у собак. Вісник ЖНАЕУ, 2(33), 178–181.
8. Грибан, Г., Чумак, В. О., & Немировський, В. І. (2001). Клінічна біохімія тварин. Дніпро.
9. Дубова, О. А., & Сорока, Н. М. (2006). Еколого-епізоотичні особливості біотопів іксодових кліщів-переносників бабезіозу собак в умовах міста. Ветеринарна медицина України, 3, 39–41.
10. Закон України "Про воду та питне водопостачання". (2002). (Станом на 16 червня 2002 р.). Верховна Рада України. Парлам. видавництво.
11. Запольський, А. К. (2001). Основи екології (К. М. Ситник, Ред.). Київ: Вища школа.

12. Злобін, Ю. А. (1998). Основи екології. Київ: Лібра.
13. Левицька, В. А., Мушинський, А.Б., Березовський, А. В. (2020). Видовий склад іксодових кліщів у Західному регіоні України. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 22, 97, 187–193. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9730>
14. Левицька, В., Березовський, А., Мушинський, А. (2020). Діагностика і лікування бабезіозу собак, особливості використання українських терапевтичних. Аграрний вісник Причорномор'я, 97, 24-32. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2020.97.03>
15. Манжос, О. Ф. (2018). Ветеринарна протозоологія. Біла Церква.
16. Матвійчук, Н. В., Горальський, Л. П., & Сокульський, І. М. (2020). Мікроскопічна характеристика легень собак за бабезіозу. Наукові здобутки студентської молоді у ветеринарії: Матеріали XXI науково-практичної конференції магістрів та бакалаврів (Вип. 11, с. 134–137). ЖНАЕУ.
17. Мокрий, Ю. О., & Ксьонз, І. М. (2017). Епізоотологічний моніторинг бабезіозної інвазії серед собак у Полтаві. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, 19(73), 149–153.
18. Пономаренко, В. Я. (1998). Епізоотологічна ситуація щодо бабезіозу собак у Харківській області. Збірник матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (с. 104–106). Київ.
19. Пономар, С. І., Гончаренко, В. П., & Соловйова, Л. М. (2010). Довідник з диференціювання збудників інвазійних хвороб тварин (С. І. Пономар, Ред.). Київ: Аграрна освіта.
20. Пригодін, А. (2002). Лікувально-профілактичні заходи щодо протозойних захворювань у собак. Ветеринарна медицина України, 8, 37–38.
21. Прус, М. П., Березовський, А. В., & Галат, В. Ф. (2002). Діагностика та заходи боротьби з бабезіозом собак: Рекомендації для державних підприємств ветеринарної медицини, лабораторій, приватних клінік, практикуючих лікарів. Київ: НАУ.
22. Прус, М. П., Галат, В. Ф., & Пасхалова, Л. В. (2000). Клінічні ознаки та

результати досліджень крові собак, хворих на бабезіоз. Ветеринарна медицина України, 6, 28–29.

23. Прус, М. П. (2001). Клінічний прояв та деякі питання патогенезу бабезіозу собак. Науковий вісник НАУ, 42, 193–198.

24. Прус, М. П., Семенко, О. В., & Галат, М. В. (2017). Бабезіоз собак. Київ: ЦК «Компринт».

25. Прус, М. П. (2000). Деякі питання епізоотології бабезіозу собак за даними клініки «Фауна-сервіс». Вісник БДАУ, 11, 100–103.

26. Прус, М. П. (2003). Бабезіоз собак. Ветеринарна медицина України, 9, 24–26.

27. Прус, М. П. (2001). Клінічні ознаки, морфологічні та біохімічні зміни крові собак, хворих на бабезіоз. Вісник Білоцерківського державного аграрного університету, 16, 151–157.

28. Семенко, О. В. (2006). Порівняльний аналіз динаміки титру антитіл та рівня паразитемії при експериментальному бабезіозі у собак. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Новогалещинської біофабрики (с. 71–74). Полтавська державна аграрна академія.

29. Соловйова, Л. М. (2012). Діагностика та лікування за бабезіозу собак. Ветеринарна медицина, 96, 326–328.

30. Філісіт-Діагностика. (б. д.). Інструкції. Felicit. <http://felicit.com.ua/instructions/?lang=uk>

31. Фотіна, Т. І. (2010). Загальна та ветеринарна екологія. ТОВ «ДІА».

32. Християнівський, П. І. (2004). Іксодові кліщі в умовах сучасного міста. Ветеринарія, 4, 33–34.

33. Adaszek, L., Jarosz, Ł., Kalinowski, M., Staniec, M., Grądzki, Z., Salmons, B., & Winiarczyk, S. (2015). Changes in selected subpopulations of lymphocytes in dogs infected with *Babesia canis* treated with imidocarb. Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere, Heimtiere, 43, 94–100.

34. Aktas, M., Özübek, S., Altay, K., Ipek, N. D. S., Balkaya, İ., Utuk, A. E., Kırbas, A., Şimsek, S., & Dumanlı, N. (2015). Molecular detection of tick-borne

rickettsial and protozoan pathogens in domestic dogs from Turkey. *Parasites and Vectors*, 8, 157.

35. Allison, R. W., Yeagley, T. J., Levis, K., & Reichard, M. V. (2011). *Babesia canis* infection in a Texas dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 40, 345–350.

36. Alvarez, J. A., Rojas, C., & Figueroa, J. V. (2019). Diagnostic tools for the identification of *Babesia* sp. in persistently infected cattle. *Pathogens*, 8(3), 143.

37. Antunes, S., Rosa, C., Couto, J., Ferrolho, J., & Domingos, A. (2017). Deciphering *Babesia*–vector interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 429.

38. Apanaskevich, D. A., Horak, I. G., & Camicas, J. L. (2007). Redescription of *Haemaphysalis (Rhipistoma) elliptica* (Koch, 1844), an old taxon of the *Haemaphysalis (Rhipistoma) leachi* group from East and southern Africa, and of *Haemaphysalis (Rhipistoma) leachi* (Audouin, 1826) (Ixodida, Ixodidae). *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 74, 181–208.

39. Babes, V. (1888). Sur l'hémoglobinurie bactérienne du boeuf [Bacterial hemoglobinuria in cattle]. *Rend Acad Sei Ser Ser III Vie*, 107, 692–694.

40. Bacchi, C. J., Nathan, H. C., Hutner, S. H., Duch, D. S., & Nichol, C. A. (1981). Prevention by polyamines of the curative effect of amicarbalide and imidocarb for *Trypanosoma brucei* infections in mice. *Biochemical Pharmacology*, 30, 883–886.

41. Bajer, A., Beck, A., Beck, R., Behnke, J. M., Dwużnik-Szarek, D., Eichenberger, R. M., Farkas, R., Fuehrer, H.-P., Heddergott, M., Jokelainen, P., Leschnik, M., Oborina, V., Paulauskas, A., Radzijejskaja, J., Ranka, R., Schnyder, M., Springer, A., Strube, C., Tolkacz, K., & Walochnik, J. (2022). Babesiosis in Southeastern, Central and Northeastern Europe: An emerging and re-emerging tick-borne disease of humans and animals. *Microorganisms*, 10, 945.

42. Bajer, A., Kowalec, M., Levytska, V. A., Mierzejewska, E. J., Alsarraf, M., Poliukhovych, V., Rodo, A., Wkeżyk, D., & Dwużnik-Szarek, D. (2022). Tick-borne pathogens, *Babesia* spp. and *Borrelia burgdorferi* s.l., in sled and companion dogs from central and north-eastern Europe. *Pathogens*, 11, 499.

43. Bajer, A., Mierzejewska, E. J., Rodo, A., & Welc-Fałęciak, R. (2014). The

risk of vector-borne infections in sled dogs associated with existing and new endemic areas in Poland. Part 2: Occurrence and control of babesiosis in a sled dog kennel during a 13-year-long period. *Veterinary Parasitology*, 202, 234–240.

44. Baneth, G., Bourdeau, P., Bourdoiseau, G., Bowman, D., Breitschwerdt, E., Capelli, G., Cardoso, L., Dantas-Torres, F., Day, M., Dedet, J.-P., Dobler, G., Ferrer, L., Irwin, P., Kempf, V., Kohn, B., Lappin, M., Little, S., Maggi, R., Miró, G., Naucke, T., Oliva, G., Otranto, D., Penzhorn, B., Pfeffer, M., Roura, X., Sainz, A., Shaw, S., Shin, S., Solano-Gallego, L., Straubinger, R., Traub, R., Trees, A., Truyen, U., Demonceau, T., Fitzgerald, R., Gatti, D., Hostetler, J., Kilmer, B., Krieger, K., Mencke, N., Mendão, C., Mottier, L., Pachnicke, S., Rees, B., Siebert, S., Stanneck, D., Tarancón Mingote, M., von Simson, C., & Weston, S. (2012). Vector-borne diseases – constant challenge for practicing veterinarians: Recommendations from the CVBD World Forum. *Parasites and Vectors*, 5, 55.

45. Baneth, G., Florin-Christensen, M., Cardoso, L., & Schnittger, L. (2015). Reclassification of *Theileria annae* as *Babesia vulpes* sp. nov. *Parasites and Vectors*, 8, 207.

46. Baneth, G. (2018). Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*, 254, 58–63.

47. Barić Rafaj, R., Kules, J., Selanec, J., & al. (2013). Markers of coagulation activation, endothelial stimulation, and inflammation in dogs with babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1172–1178.

48. Bartnicki, M., Lyp, P., Debiak, P., Staniec, M., Winiarczyk, S., Buczek, K., & Adaszek, Ł. (2017). Cardiac disorders in dogs infected with *Babesia canis*. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 20(3), 573–581.

49. Beletic, A., Janjic, F., Radakovic, M., & al. (2021). Systemic inflammatory response syndrome in dogs naturally infected with *Babesia canis*: Association with the parasite load and host factors. *Veterinary Parasitology*, 291, 109366.

50. Beugnet, F., Halos, L., Larsen, D., Labuschagné, M., Erasmus, H., & Fourie, J. (2014). The ability of an oral formulation of afoxolaner to block the transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs. *Parasites and Vectors*, 7, 283.

51. Beugnet, F., & Moreau, Y. (2015). Babesiosis. *Revue Scientifique et Technique*, 34, 627–639.
52. Bilić, P., Kuleš, J., Barić, R. R., & Mrljak, V. (2018). Canine babesiosis: Where do we stand? *Acta Veterinaria*, 68(2), 127–160.
53. Bilwal, A., Mandali, G., & Tandel, F. (2018). Liver enzyme activity in dogs infected with *Babesia canis*. *Intas Polivet*, 19, 313–314.
54. Birkenheuer, A. J., Levy, M. G., & Breitschwerdt, E. B. (1999). *Babesia gibsoni* infections in dogs from North Carolina. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35, 125–128.
55. Birkenheuer, A. J., Levy, M. G., & Breitschwerdt, E. B. (2004a). Efficacy of combined atovaquone and azithromycin for therapy of chronic *Babesia gibsoni* (Asian genotype) infections in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 494–498.
56. Birkenheuer, A. J., Neel, J., Ruslander, D., Levy, M. G., & Breitschwerdt, E. B. (2004b). Detection and molecular characterization of a novel large *Babesia* species in a dog. *Veterinary Parasitology*, 124, 151–160.
57. Birkenheuer, A. J., Correa, M. T., Levy, M. G., & Breitschwerdt, E. B. (2005). Geographic distribution of babesiosis among dogs in the United States and association with dog bites: 150 cases (2000–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227, 942–947.
58. Birkenheuer, A. J., Buch, J., Beall, M. J., Braff, J., & Chandrashekar, R. (2020). Global distribution of canine *Babesia* species identified by a commercial diagnostic laboratory. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 22, 100471. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100471>
59. Birkenheuer, A. J. (2023). Babesiosis. In J. E. Sykes (Ed.), *Green's infectious diseases of the dog and cat* (pp. 1204–1218).
60. Bitonti, A. J., Dumont, J. A., & McCann, P. P. (1986). Characterization of *Trypanosoma brucei brucei* S-adenosyl-L-methionine decarboxylase and its inhibition by Berenil, pentamidine and methylglyoxal bis(guanyldiazide). *Biochemical Journal*, 237, 685–689.

61. Boozer, A. L., & Macintire, D. K. (2003a). Canine babesiosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(4), 885–904. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00039-1)
62. Boozer, A. L., & Macintire, D. K. (2005). *Babesia gibsoni*: An emerging pathogen in dogs. *Compendium*, 2, 33–42.
63. Boozer, A. L., & Macintire, D. K. (2003b). Canine babesiosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(4), 885–904.
64. Brandao, L. P., Hagiwara, M. K., & Myiashiro, S. I. (2003). Humoral immunity and reinfection resistance in dogs experimentally inoculated with *Babesia canis* and either treated or untreated with imidocarb dipropionate. *Veterinary Parasitology*, 114, 253–265. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(03\)00130-4](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(03)00130-4)
65. Burtis, C., Ashvud, E., & Bruns, D. (2012). *Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* (5th ed.). WB Saunders.
66. Brosey, B. P. (2003). *Babesia gibsoni*: Clinical perspective from Southeast Asia. *Proceedings of the 21st ACVIM*, 720–721.
67. Camacho, A. T., Pallas, E., Gestal, J. J., Guitian, F. J., Olmeda, A. S., Telford, S. R., & Spielman, A. (2003). *Ixodes hexagonus* is the main candidate as vector of *Theileria annae* in northwest Spain. *Veterinary Parasitology*, 112, 157–163.
68. Carret, C., Walas, F., Carcy, B., Grande, N., Precigout, E., Moubri, K., Schetters, T. P., & Gorenflot, A. (1999). *Babesia canis canis*, *Babesia canis vogeli*, *Babesia canis rossi*: Differentiation of the three subspecies by a restriction fragment length polymorphism analysis on amplified small subunit ribosomal RNA genes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 46, 298–303.
69. Chakraborty, A. (2016). Understanding the biology of the *Plasmodium falciparum* apicoplast; an excellent target for antimalarial drug development. *Life Sciences*, 158, 104–110.
70. Checa, R., Montoya, A., Ortega, N., González-Fraga, J. L., Bartolomé, A., Gálvez, R., Marino, V., & Miró, G. (2017). Efficacy, safety and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick

dogs naturally infected with the *Babesia microti*-like piroplasm. *Parasites and Vectors*, 10, 145.

71. Cohn, L. A., Birkenheuer, A. J., Brunner, J. D., Ratcliff, E. R., & Craig, A. W. (2011). Efficacy of atovaquone and azithromycin or imidocarb dipropionate in cats with acute cytauxzoonosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 55–60.

72. Collett, M. G. (2000). Survey of canine babesiosis in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 71, 180–186.

73. Conrad, P., Thomford, J., Yamane, I., Whiting, J., Bosma, L., Uno, T., Holshuh, H. J., & Shelly, S. (1991). Hemolytic anemia caused by *Babesia gibsoni* infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199, 601–605.

74. Coralic, A., Gabrielli, S., Zahirovic, A., Stojanović, N. M., Milardi, G. L., Jažić, A., Zuko, A., Čamo, D., & Otašević, S. (2018). First molecular detection of *Babesia canis* in dogs from Bosnia and Herzegovina. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 9(2), 363–368.

75. Corduneanu, A., Ursache, T. D., Taulescu, M., Sevastre, B., Modrý, D., & Mihalca, A. D. (2020). Detection of DNA of *Babesia canis* in tissues of laboratory rodents following oral inoculation with infected ticks. *Parasites and Vectors*, 13, 166–167.

76. Dahl, E. L., & Rosenthal, P. J. (2007). Multiple antibiotics exert delayed effects against the *Plasmodium falciparum* apicoplast. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51, 3485–3490.

77. Daněk, O., Hrazdilová, K., Kozderková, D., Jirkuu, D., & Modry, D. (2022). The distribution of *Dermacentor reticulatus* in the Czech Republic re-assessed: Citizen science approach to understanding the current distribution of the *Babesia canis* vector. *Parasites and Vectors*, 15, 132. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05242-6>

78. Dantas-Torres, F. (2010). Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites and Vectors*, 3, 26.

79. Dantas-Torres, F., Ketzis, J., Mihalca, A. D., Baneth, G., Otranto, D., Tort, G. P., Watanabe, M., Linh, B. K., Inpankaew, T., Castro, P. D. J., Borrás, P., Arumugam, S., Penzhorn, B. L., Ybañez, A. P., Irwin, P., & Traub, R. J. (2020). TroCCAP

recommendations for the diagnosis, prevention and treatment of parasitic infections in dogs and cats in the tropics. *Veterinary Parasitology*, 283, 109167. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109167>

80. Davitkov, D., Vucicevic, M., Stevanovic, J., Krstic, V., Tomanovic, S., Glavinic, U., & Stanimirovic, Z. (2015). Clinical babesiosis and molecular identification of *Babesia canis* and *Babesia gibsoni* infections in dogs from Serbia. *Acta Veterinaria Hungarica*, 63(2), 199–208.

81. de Koning, H. P. (2017). Drug resistance in protozoan parasites. *Emerging Topics in Life Sciences*, 1, 627–632.

82. de Marco, M. D. M. F., Hernández-Triana, L. M., Phipps, L. P., Hansford, K., Mitchell, E. S., Cull, B., Swainsbury, C. S., Fooks, A. R., Medlock, J. M., & Johnson, N. (2017). Emergence of *Babesia canis* in southern England. *Parasites and Vectors*, 10, 241.

83. de Oliveira Silva, E., Dos Santos Gonçalves, N., Alves Dos Santos, R., & Jacometti Cardoso Furtado, N. A. (2016). Microbial metabolism of atovaquone and cytotoxicity of the produced phase I metabolite. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41, 645–650.

84. Değerli, K., Kilimcioğlu, A. A., Kurt, O., Tamay, A. T., & Ozbilgin, A. (2003). Efficacy of azithromycin in a murine toxoplasmosis model, employing a *Toxoplasma gondii* strain from Turkey. *Acta Tropica*, 88, 45–50.

85. Di Cicco, M. F., Downey, M. E., Beeler, E., Marr, H., Cyrog, P., Kidd, L., Diniz, P. P., Cohn, L. A., & Birkenheuer, A. J. (2012). Re-emergence of *Babesia conradae* and effective treatment of infected dogs with atovaquone and azithromycin. *Veterinary Parasitology*, 187, 23–27.

86. Djokic, V., Rocha, S. C., & Parveen, N. (2021a). Lessons learned for pathogenesis, immunology, and disease of erythrocytic parasites: *Plasmodium* and *Babesia*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 707. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.685239>

87. Djokic, V., Rocha, S. C., & Parveen, N. (2021b). Lessons learned for pathogenesis, immunology, and disease of erythrocytic parasites: *Plasmodium* and *Babesia*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 707.
88. Drehmann, M., Springer, A., Lindau, A., Facht, K., Mai, S., Thoma, D., Schneider, C. R., Chitimia-Dobler, L., Bröker, M., Dobler, G., Mackenstedt, U., & Strube, C. (2020). The spatial distribution of *Dermacentor* ticks (Ixodidae) in Germany – Evidence of a continuing spread of *Dermacentor reticulatus*. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 578220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.578220>
89. Dwużnik-Szarek, D., Mierzejewska, E. J., Rodo, A., Goździk, K., Behnke-Borowczyk, J., Kiewra, D., Kartawik, N., & Bajer, A. (2021). Monitoring the expansion of *Dermacentor reticulatus* and occurrence of canine babesiosis in Poland in 2016–2018. *Parasites and Vectors*, 14, 1–18.
90. Efstratiou, A., Karanis, G., & Karanis, P. (2021). Tick-borne pathogens and diseases in Greece. *Microorganisms*, 9, 1732.
91. Eichenberger, R. M., Riond, B., Willi, B., Hofmann-Lehmann, R., & Deplazes, P. (2016). Prognostic markers in acute *Babesia canis* infections. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 174–182. <https://doi.org/10.1111/jvim.13822>
92. Eslahi, A. V., Mowlavi, G., Houshmand, E., Pirestani, M., Majidiani, H., Nahavandi, K. H., Johkool, M. G., & Badri, M. (2021). Occurrence of *Diocetophyme renale* (Goeze, 1782) in road-killed canids of Iran and its public health implication. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 24, 100568. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100568>
93. Eslahi, A. V., Olfatifar, M., Zaki, L., Pirestani, M., Sotoodeh, S., Farahvash, M. A., Maleki, A., & Badri, M. (2023). The worldwide prevalence of intestinal helminthic parasites among food handlers: A systematic review and meta-analysis. *Food Control*, 148, 109658. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109658>
94. Fabisiak, M., Sapiernyński, R., & Kluciński, W. (2010). Analysis of haematological abnormalities observed in dogs infected by a large *Babesia*. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 54, 167–170.

95. Galon, E. M., Zafar, I., Ji, S., Li, H., Ma, Z., & Xuan, X. (2022). Molecular reports of ruminant *Babesia* in southeast Asia. *Pathogens*, 11, 915. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080915>
96. Garcia, K., Weakley, M., Do, T., & Mir, S. (2022). Current and future molecular diagnostics of tick-borne diseases in cattle. *Veterinary Sciences*, 9, 241.
97. Goddard, A., Leisewitz, A. L., Kjelgaard-Hansen, M., Kristensen, A. T., & Schoeman, J. P. (2016). Excessive pro-inflammatory serum cytokine concentrations in virulent canine babesiosis. *PLoS One*, 11, e0150113.
98. Goddard, A., Wiinberg, B., Schoeman, J. P., Kristensen, A. T., & Kjelgaard-Hansen, M. (2013). Mortality in virulent canine babesiosis is associated with a consumptive coagulopathy. *The Veterinary Journal*, 196, 213–217. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.09.009>
99. Helm, S. C., Weingart, C., Ramünke, S., & Kohn, B. (2022). High genetic diversity of *Babesia canis* (Piana & Galli-Valerio, 1895) in a recent local outbreak in Berlin/Brandenburg, Germany. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69, e3336. <https://doi.org/10.1111/tbed.14617>
100. Hirata, H., Omobowale, T., Adebayo, O., Asanuma, N., Haraguchi, A., Murakami, Y., Kusakisako, K., Ikeda, K., Asakawa, M., Suzuki, K., Ishihara, C., & Ikadai, H. (2022). Identification and phylogenetic analysis of *Babesia* parasites in domestic dogs in Nigeria. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 84(3), 338–341.
101. Hodžić, A., Zörer, J., & Duscher, G. G. (2017). *Dermacentor reticulatus*, a putative vector of *Babesia* cf. *microti* (syn. *Theileria annae*) piroplasm. *Parasitology Research*, 116, 1075–1077.
102. Holman, P. J., Backlund, B. B., Wilcox, A. L., Stone, R., Stricklin, A. L., & Bardin, K. E. (2009). Detection of a large unnamed *Babesia* piroplasm originally identified in dogs in North Carolina in a dog with no history of travel to that state. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 851–854.
103. Iguchi, A., Matsuu, A., Ikadai, H., Talukder, M. H., & Hikasa, Y. (2012). Development of in vitro atovaquone-resistant *Babesia gibsoni* with a single-nucleotide polymorphism in *cytb*. *Veterinary Parasitology*, 185, 145–150.

104. Iguchi, A., Matsuu, A., Matsuyama, K., & Hikasa, Y. (2015). The efficacy of artemisinin, artemether, and lumefantrine against *Babesia gibsoni* in vitro. *Parasitology International*, 64, 190–193.
105. Irwin, P. J. (2009). Canine babesiosis: From molecular taxonomy to control. *Parasites and Vectors*, 2(Suppl. 1), S4.
106. Jacobson, L. S. (2006). The South African form of severe and complicated canine babesiosis: Clinical advances 1994–2004. *Veterinary Parasitology*, 138, 126–139.
107. Jacobson, L. S., & Clark, I. A. (1994). The pathophysiology of canine babesiosis: New approaches to an old puzzle. *Journal of the South African Veterinary Association*, 65(3), 134–145.
108. Jalovecka, M., Sojka, D., Ascencio, M., & Schnittger, L. (2019). *Babesia* life cycle – when phylogeny meets biology. *Trends in Parasitology*, 35, 356–368. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.01.007>
109. Jefferies, R., Ryan, U. M., Jardine, J., Broughton, D. K., Robertson, I. D., & Irwin, P. J. (2007). Blood, bull terriers and babesiosis: Further evidence for direct transmission of *Babesia gibsoni* in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 85, 459–463.
110. Jefferies, R., Ryan, U. M., Jardine, J., Robertson, I. D., & Irwin, P. J. (2007). *Babesia gibsoni*: Detection during experimental infections and after combined atovaquone and azithromycin therapy. *Experimental Parasitology*, 117, 115–123.
111. Kamani, J., Baneth, G., Mumcuoglu, K. Y., Waziri, N. E., Eyal, O., Guthmann, Y., & Harrus, S. (2013). Molecular detection and characterization of tick-borne pathogens in dogs and ticks from Nigeria. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7, e2108.
112. Kassa, D., Petros, B., Mesele, T., Hailu, E., & Wolday, D. (2006). Characterization of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with acute *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria infections at Wonji Sugar Estate, Ethiopia. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13, 376–379. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.3.376-379.2006>

113. Kettner, F., Reyers, F., & Miller, D. (2003). Thrombocytopaenia in canine babesiosis and its clinical usefulness. *Journal of the South African Veterinary Association*, 74, 63–68. <https://doi.org/10.4102/jsava.v74i3.512>
114. Kirk, S. K., Levy, J. K., & Crawford, P. C. (2017). Efficacy of azithromycin and compounded atovaquone for treatment of *Babesia gibsoni* in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1108–1112. <https://doi.org/10.1111/jvim.14777>
115. Kirtz, G., Leschnik, M., Hooijberg, E., Tichy, A., & Leidinger, E. (2012). In-clinic laboratory diagnosis of canine babesiosis (*Babesia canis*) for veterinary practitioners in Central Europe. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere, Heimtiere*, 40, 87–94. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1623628>
116. Kjemtrup, A. M., Kocan, A. A., Whitworth, L., Meinkoth, J., Birkenheuer, A. J., Cummings, J., Boudreaux, M. K., Stockham, S. L., Irizarry-Rovira, A., & Conrad, P. A. (2000). There are at least three genetically distinct small piroplasms from dogs. *International Journal for Parasitology*, 30, 1501–1505.
117. Kjemtrup, A. M., & Conrad, P. A. (2006). A review of the small canine piroplasms from California: *Babesia conradae* in the literature. *Veterinary Parasitology*, 138, 112–117.
118. Kock, N., & Kelly, P. (1991). Massive hepatic necrosis associated with accidental imidocarb dipropionate toxicosis in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 104, 113–116.
119. Kohn, M., Krücken, J., McKay-Demeler, J., Pachnicke, S., Krieger, K., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2019). *Dermacentor reticulatus* in Berlin/Brandenburg (Germany): Activity patterns and associated pathogens. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10, 191–206.
120. Koroljuk, M. A., Yvanova, L. Y., Majorova, Y. G., & Tokareva, V. E. (1988). Method for the determination of catalase activity. *Laboratornoe Delo*, 1, 16–19.
121. Kostjuk, V. A., Potapovych, A. Y., & Kovaleva, Z. V. (1990). A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin. *Questions of Medical Chemistry*, 36(2), 88–91.

122. Kuleš, J., Potocnakova, L., Bhide, K., Tomassone, L., Fuehrer, H.-P., Horvatić, A., Galan, A., Guillemin, N., Nižić, P., Mrljak, V., & Bhide, M. (2017). The challenges and advances in diagnosis of vector-borne diseases: Where do we stand? *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 17, 285–296. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2074>
123. Kuo, C. Y., Zhao, C., Cheng, T., Tsou, C. C., Li, Y. C., Zhang, Y., Hsieh, M. C., Haung, S.-B., & Chen, W.-Y. (2020). Rapid identification of *Babesia canis* and *Babesia gibsoni* (Asian genotype) in canine blood samples using a customized portable real-time PCR analyzer and TaqMan-based assay. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11, 101362. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101362>
124. Leisewitz, A., Goddard, A., De Gier, J., & Thompson, P. (2019). Disease severity and blood cytokine concentrations in dogs with natural *Babesia rossi* infection. *Parasite Immunology*, 41, e12630.
125. Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., de Moraes, H. S., & Reyers, F. (2001). The mixed acid-base disturbances of severe canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 445–452.
126. Leon, W., Brun, R., & Krassner, S. M. (1977). Effect of Berenil on growth, mitochondrial DNA and respiration of *Leishmania tarentolae* promastigotes. *Journal of Protozoology*, 24, 444–448.
127. Liebenberg, C., Goddard, A., Wiinberg, B., Kjelgaard-Hansen, M., van der Merwe, L. L., Thompson, P. N., Matjila, T. P., & Schoeman, J. P. (2013). Hemostatic abnormalities in uncomplicated babesiosis (*Babesia rossi*) in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 150–156. <https://doi.org/10.1111/jvim.12016>
128. Lin, M. Y., & Huang, H. P. (2010). Use of a doxycycline-enrofloxacin-metronidazole combination with/without diminazene diaceturate to treat naturally occurring canine babesiosis caused by *Babesia gibsoni*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, 27.
129. Lin, E. C., Chueh, L. L., Lin, C. N., Hsieh, L. E., & Su, B. L. (2012). The therapeutic efficacy of two antibabesial strategies against *Babesia gibsoni*. *Veterinary Parasitology*, 186, 159–164.

130. Liu, P. C., Lin, Y. L., Lin, C. N., & Su, B. L. (2016). A SimpleProbe real-time PCR assay for differentiating the cytochrome b M121I mutation in clinical specimens from dogs infected with *Babesia gibsoni*. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 7, 639–643.
131. Lobetti, R. G., Reyers, F., & Nesbit, J. W. (1996). The comparative role of haemoglobinaemia and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 67, 188–198.
132. Loretto, A. P., & Barros, S. S. (2005). Hemorrhagic disease in dogs infected with an unclassified intraendothelial piroplasm in southern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 134, 193–213.
133. Máthé, A., Vörös, K., Nemeth, T., Baska, F., Hettyey, C., & Manczur, F. (2006). Clinicopathological changes and effect of imidocarb therapy in dogs experimentally infected with *Babesia canis*. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54, 19–33. <https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.1.3>
134. Mathe, A., Dobos-Kovacs, M., & Voros, K. (2007). Histological and ultrastructural studies of renal lesions in *Babesia canis* infected dogs treated with imidocarb. *Acta Veterinaria Hungarica*, 55, 511–523.
135. Matjila, T. P., Nijhof, A. M., Taoufik, A., Houwers, D., Teske, E., Penzhorn, B. L., de Lange, T., & Jongejan, F. (2005). Autochthonous canine babesiosis in The Netherlands. *Veterinary Parasitology*, 131, 23–29.
136. Matsuu, A., Miyamoto, K., Ikadai, H., Okano, S., & Higuchi, S. (2006). Short report: Cloning of the *Babesia gibsoni* cytochrome B gene and isolation of three single nucleotide polymorphisms from parasites present after atovaquone treatment. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74, 593–597.
137. Matsuu, A., Yamasaki, M., Xuan, X., Ikadai, H., & Hikasa, Y. (2008). In vitro evaluation of the growth inhibitory activities of 15 drugs against *Babesia gibsoni* (Aomori strain). *Veterinary Parasitology*, 157, 1–8.
138. McHardy, N., Woollon, R. M., Clampitt, R. B., James, J. A., & Crawley, R. J. (1986). Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* infection in sheep. *Research in Veterinary Science*, 41, 14–20.

139. Mhadhbi, M., Chaouch, M., Ajroud, K., Darghouth, M. A., & BenAbderrazak, S. (2015). Sequence polymorphism of cytochrome b gene in *Theileria annulata* Tunisian isolates and its association with buparvaquone treatment failure. PLoS One, 10, e0129678.
140. Milanovic, Z., Beletic, A., Vekic, J., Zeljkovic, A., & Janjic, F. (2020). Evidence of acute phase reaction in asymptomatic dogs naturally infected with *Babesia canis*. Veterinary Parasitology, 282, 109140.
141. Miller, D. M., Swan, G. E., Lobetti, R. G., & Jacobson, L. S. (2005). The pharmacokinetics of diminazene aceturate after intramuscular administration in healthy dogs. Journal of the South African Veterinary Association, 76, 146–150.
142. Miró, G., Checa, R., Paparini, A., Ortega, N., González-Fraga, J. L., Gofton, A., Bartolomé, A., Montoya, A., Gálvez, R., Mayo, P. P., & Irwin, P. (2015). *Theileria annae* (syn. *Babesia microti*-like) infection in dogs in NW Spain detected using direct and indirect diagnostic techniques: Clinical report of 75 cases. Parasites and Vectors, 8, 217.
143. O'Bryan, J., Gokhale, A., Hendrickson, J. E., & Krause, P. J. (2020). Parasite burden and red blood cell exchange transfusion for babesiosis. Journal of Clinical Apheresis, 36, 127–134.
144. Onishi, T., Suzuki, S., Horie, M., Hashimoto, M., Kajikawa, T., Ohishi, I., & Ejima, H. (1993). Serum hemolytic activity of *Babesia gibsoni*-infected dogs: The difference in the activity between self and nonself red blood cells. The Journal of Veterinary Medical Science, 55(2), 203–206. <https://doi.org/10.1292/jvms.55.203>
145. Otranto, D., Dantas-Torres, F., Fourie, J. J., & Beugnet, F. (2021). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guidelines for studies evaluating the efficacy of parasiticides in reducing the risk of vector-borne pathogen transmission in dogs and cats. Veterinary Parasitology, 290, 109369.
146. Oyamada, M., Davoust, B., Boni, M., Dereure, J., Bucheton, B., Hammad, A., Itamoto, K., Okuda, M., & Inokuma, H. (2005). Detection of *Babesia canis rossi*, *B. canis vogeli*, and *Hepatozoon canis* in dogs in a village of eastern Sudan by using a

screening PCR and sequencing methodologies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12, 1343–1346.

147. Panti-May, J. A., & Rodriguez-Vivas, R. I. (2020). Canine babesiosis: A literature review of prevalence, distribution, and diagnosis in Latin America and the Caribbean. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 21, 100417. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100417>

148. Pawełczyk, O., Kotela, D., Asman, M., Witecka, J., Wilhelmsson, P., Bubel, P., & Solarz, K. (2022). The first records of canine babesiosis in dogs from *Dermacentor reticulatus*–free zone in Poland. *Pathogens*, 11, 1329.

149. Penzhorn, B. L. (2011). Why is Southern African canine babesiosis so virulent? An evolutionary perspective. *Parasites and Vectors*, 4, 51.

150. Penzhorn, B. L. (2020a). Don't let sleeping dogs lie: Unravelling the identity and taxonomy of *Babesia canis*, *Babesia rossi* and *Babesia vogeli*. *Parasites and Vectors*, 13, 1–9.

151. Penzhorn, B. L., Harrison-White, R. F., & Stoltz, W. H. (2020b). Completing the cycle: *Haemaphysalis elliptica*, the vector of *Babesia rossi*, is the most prevalent tick infesting black-backed jackals (*Canis mesomelas*), an indigenous reservoir host of *B. rossi* in South Africa. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11, 101325.

152. Penzhorn, B. L., Lewis, B. D., de Waal, D. T., & Lopez Rebollar, L. M. (1995). Sterilisation of *Babesia canis* infections by imidocarb alone or in combination with diminazene. *Journal of the South African Veterinary Association*, 66, 157–159.

153. Plumb, D. C. (2015). *Plumb's veterinary drug handbook* (8th ed.). Wiley-Blackwell.

154. Rautenbach, Y., Goddard, A., Thompson, P. N., Mellanby, R. J., & Leisewitz, A. L. (2017). A flow cytometric assessment of the lymphocyte immunophenotypes in dogs naturally infected with *Babesia rossi*. *Veterinary Parasitology*, 241, 26–34.

155. Rene-Martellet, M., Chene, J., Chabanne, L., & Bourdoiseau, G. (2013). Clinical signs, seasonal occurrence and causative agents of canine babesiosis in France: Results of a multiregional study. *Veterinary Parasitology*, 197, 50–58.

156. Reyers, F., Leisewitz, A. L., Lobetti, R. G., Milner, R. J., Jacobson, L. S., & van Zyl, M. (1998). Canine babesiosis in South Africa: More than one disease. Does this serve as a model for falciparum malaria? *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 92, 503–511.
157. Rubel, F., Brugger, K., Belova, O. A., Kholodilov, I. S., Didyk, Y. M., Kurzrock, L., Garcia-Perez, A. L., & Kahl, O. (2020). Vectors of disease at the northern distribution limit of the genus *Dermacentor* in Eurasia: *D. reticulatus* and *D. silvarum*. *Experimental and Applied Acarology*, 82, 95–123.
158. Sakuma, M., Setoguchi, A., & Endo, Y. (2009). Possible emergence of drug-resistant variants of *Babesia gibsoni* in clinical cases treated with atovaquone and azithromycin. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 493–498.
159. Schäfer, I., Helm, C., Marsboom, C., Hendrickx, G., Kohn, B., Krücken, J., Samson-Himmelstjerna, G., & Müller, E. (2021). Infections with *Babesia* spp. in dogs living in Germany (2007–2020). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35, 3199.
160. Scheepers, E., Leisewitz, A. L., Thompson, P. N., & Christopher, M. M. (2011). Serial haematology results in transfused and non-transfused dogs naturally infected with *Babesia rossi*. *Journal of the South African Veterinary Association*, 82, 136–143. <https://doi.org/10.4102/jsava.v82i3.51>
161. Schetters, T. P., Moubri, K., Precigout, E., Kleuskens, J., Scholtes, N. C., & Gorenflot, A. (1997). Different *Babesia canis* isolates, different diseases. *Parasitology*, 115(Pt 5), 485–493.
162. Schoeman, J. P., & Herrtage, M. E. (2008). Adrenal response to the low dose ACTH stimulation test and the cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratio in canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*, 154, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.03.023>
163. Schoeman, J. P. (2009). Canine babesiosis. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 76(11), 59–66.
164. Seleznova, M., Kivrane, A., Namina, A., Krumins, R., Aleinikova, D., Lazovska, M., Akopjana, S., Capligina, V., & Ranka, R. (2020). Babesiosis in Latvian domestic dogs, 2016–2019. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11, 101459.

165. Sharifiyazdi, H., Namazi, F., Oryan, A., Shahriari, R., & Razavi, M. (2012). Point mutations in the *Theileria annulata* cytochrome b gene is associated with buparvaquone treatment failure. *Veterinary Parasitology*, 187, 431–435.
166. Sikorski, L. E., Birkenheuer, A. J., Holowaychuk, M. K., McCleary-Wheeler, A. L., Davis, J. M., & Littman, M. P. (2010). Babesiosis caused by a large *Babesia* species in 7 immunocompromised dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 127–131.
167. Singla, L. D., Sumbria, D., Mandhotra, A., Bal, M. S., & Kaur, P. (2016). Critical analysis of vector-borne infections in dogs: *Babesia vogeli*, *Babesia gibsoni*, *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* in Punjab, India. *Acta Parasitologica*, 61, 697–706.
168. Siregar, J. E., Syafruddin, D., Matsuoka, H., Kita, K., & Marzuki, S. (2008). Mutation underlying resistance of *Plasmodium berghei* to atovaquone in the quinone binding domain 2 (Qo(2)) of the cytochrome b gene. *Parasitology International*, 57, 229–232.
169. Solano-Gallego, L., & Baneth, G. (2011). Babesiosis in dogs and cats – expanding parasitological and clinical spectra. *Veterinary Parasitology*, 181, 48–60.
170. Solano-Gallego, L., Sainz, Á., Roura, X., Estrada-Peña, A., & Miró, G. (2016). A review of canine babesiosis: The European perspective. *Parasites and Vectors*, 9, 336. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1596-0>
171. Stegeman, J. R., Birkenheuer, A. J., Kruger, J. M., & Breitschwerdt, E. B. (2003). Transfusion-associated *Babesia gibsoni* infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(7), 959–967.
172. Strobl, A., Künzel, F., Tichy, A., & Leschnik, M. (2020). Complications and risk factors regarding the outcomes of canine babesiosis in Central Europe – a retrospective analysis of 240 cases. *Acta Veterinaria Hungarica*, 68, 160–168.
173. Sung, L. H., Sundaram, A. H., Glick, A. L., Chen, D. F., & Shipton, L. (2021). Babesiosis as a cause of atraumatic splenic injury: Two case reports and a review of literature. *Journal of General Internal Medicine*, 36, 3869–3874.
174. Teodorowski, O., Winiarczyk, S., Tarhan, D., Dokuzeylül, B., & Adaszek, Ł. (2021). Antioxidant status, and blood zinc and copper concentrations in dogs with

uncomplicated babesiosis due to *Babesia canis* infections. Journal of Veterinary Research, 65, 169–171.

175. Teodorowski, O., Kalinowski, M., Winiarczyk, D., Dokuzeylül, B., Winiarczyk, S., & Adaszek, Ł. (2022). *Babesia gibsoni* infection in dogs – A European perspective. Animals, 12, 730.

176. Thongsahuan, S., Chethanond, U., Wasiksiri, S., Saechan, V., & Thongtako, W. (2020). Hematological profile of blood parasitic infected dogs in Southern Thailand. Veterinary World, 13, 2388–2394.

177. Tołkacz, K., Rodo, A., Wdowiarska, A., Bajer, A., & Bednarska, M. (2021). Impact of *Babesia microti* infection on the initiation and course of pregnancy in BALB/c mice. Parasites and Vectors, 14, 1–17.

178. Uilenberg, G. (2006). *Babesia* – a historical overview. Veterinary Parasitology, 138, 3–10.

179. Uilenberg, G., Franssen, F. F., Perie, N. M., & Spanjer, A. A. (1989). Three groups of *Babesia canis* distinguished and a proposal for nomenclature. Veterinary Quarterly, 11, 33–40.

180. Vannier, E., & Krause, P. J. (2020). Babesiosis. In Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases (pp. 799–802). Elsevier.

181. Vannier, E. G., Diuk-Wasser, M. A., Ben Mamoun, C., & Krause, P. J. (2015). Babesiosis. Infectious Disease Clinics of North America, 29(2), 357–370.

182. Vatoliková, I., Dekány, D., Matušková, H., Miklošovičová, B., Macenauer, Z., Szaboóová, A., Šimek, J., & Hanzlíček, D. (2019). Babezióza psov na západnom Slovensku: retrospektívna klinická štúdia z rokov 2014–2018. Veterinářství, 69, 144–150.

183. Vercammen, F., De Deken, R., & Maes, L. (1996b). Duration of protective immunity in experimental canine babesiosis after homologous and heterologous challenge. Veterinary Parasitology, 68, 51–55.

184. Vercammen, F., De Deken, R., & Maes, L. (1996a). Prophylactic treatment of experimental canine babesiosis (*Babesia canis*) with doxycycline. Veterinary Parasitology, 66, 251–255.

185. Vial, H. J., & Gorenflot, A. (2006). Chemotherapy against babesiosis. *Veterinary Parasitology*, 138, 147–160.
186. Vishwakarma, P., & Nandini, M. K. (2019). Overview of canine babesiosis. In *Veterinary medicine and pharmaceuticals*. IntechOpen.
187. Wang, T., Guan, G., Korhonen, P. K., Koehler, A. V., Hall, R. S., Young, N. D., Yin, H., & Gasser, R. B. (2017). The apicoplast genomes of two taxonomic units of *Babesia* from sheep. *Veterinary Parasitology*, 233, 123–128.
188. Weingart, C., Helm, C. S., Müller, E., Schäfer, I., Skrodzki, M., von Samson-Himmelstjerna, G., Krücken, J., & Kohn, B. (2023). Autochthonous *Babesia canis* infections in 49 dogs in Germany. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37, 140–149.
189. Wilkie, G. M., Brown, C. G., Kirvar, B. E., Thomas, M., Williamson, S. M., Bell-Sakyi, L. J., & Sparagano, O. (1998). Chemoprophylaxis of *Theileria annulata* and *Theileria parva* infections of calves with buparvaquone. *Veterinary Parasitology*, 78, 1–12.
190. Wulansari, R., Wijaya, A., Ano, H., Horii, Y., Nasu, T., Yamane, S., & Makimura, S. (2003). Clindamycin in the treatment of *Babesia gibsoni* infections in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 558–562.
191. Wykes, M. N., Horne-Debets, J. M., Leow, C. Y., & Karunarathne, D. S. (2014). Malaria drives T cells to exhaustion. *Frontiers in Microbiology*, 5, 249. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00249>
192. Yao, D.-W., Jiang, J.-Y., Yu, Z.-Z., Yao, D.-Q., Yang, D.-J., & Zhao, D.-J. (2014). Canine babesiosis in China caused by *Babesia gibsoni*: A molecular approach. *Iranian Journal of Parasitology*, 9(2), 163–168.
193. Yeagley, T. J., Reichard, M. V., Hempstead, J. E., Allen, K. E., Parsons, L. M., White, M. A., Little, S. E., & Meinkoth, J. H. (2009). Detection of *Babesia gibsoni* and the canine small *Babesia* 'Spanish isolate' in blood samples obtained from dogs confiscated from dogfighting operations. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 535–539.

194. Young, D. S. (2014). Effects on clinical laboratory tests: Drugs, disease, herbs and natural products. American Association for Clinical Chemistry, John Wiley & Sons.
195. Zahler, M., Rinder, H., Schein, E., & Gothe, R. (2000). Detection of a new pathogenic *Babesia microti*-like species in dogs. *Veterinary Parasitology*, 89, 241–248.
196. Zahler, M., Schein, E., Rinder, H., & Gothe, R. (1998). Characteristic genotypes discriminate between *Babesia canis* isolates of differing vector specificity and pathogenicity to dogs. *Parasitology Research*, 84, 544–548.
197. Zaugg, J. L., & Lane, V. M. (1989). Evaluations of buparvaquone as a treatment for equine babesiosis (*Babesia equi*). *American Journal of Veterinary Research*, 50, 782–785.
198. Zaugg, J. L., & Lane, V. M. (1992). Efficacy of buparvaquone as a therapeutic and clearing agent of *Babesia equi* of European origin in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 1396–1399.
199. Žvorc, Z., Baric Rafaj, R., Kules, J., & Mrljak, V. (2010). Erythrocyte and platelet indices in babesiosis of dogs. *Veterinarski Arhiv*, 80, 259–267.
200. Zygnier, W., Gójska-Zygnier, O., Baška, P., & Długosz, E. (2014). Increased concentration of serum TNF alpha and its correlations with arterial blood pressure and indices of renal damage in dogs infected with *Babesia canis*. *Parasitology Research*, 113, 1499–1503.
201. Zygnier, W., Gójska, O., Rapacka, G., Jaros, D., & Wędrychowicz, H. (2007). Hematological changes during the course of canine babesiosis caused by large *Babesia* in domestic dogs in Warsaw (Poland). *Veterinary Parasitology*, 145, 146–151.
202. Zygnier, W., Gójska-Zygnier, O., & Norbury, L. J. (2023). Pathogenesis of anemia in canine babesiosis: Possible contribution of pro-inflammatory cytokines and chemokines – a review. *Pathogens*, 12(2), 166. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020166>
203. Zygnier, W., Gójska-Zygnier, O., & Norbury, L. J. (2023). Disorders in blood circulation as a probable cause of death in dogs infected with *Babesia canis*. *Journal of Veterinary Research*, 65, 277–285.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Невідник-Правда Альбіна Юріївна

(прізвище, ім'я, по батькові здобувача, претендента)

№ п/п	Назва	Характер роботи	Вихідні дані	Обсяг	Співавтори
1	2	3	4	5	6
1	Hemolytic anemia in dogs caused by the protozoan parasite <i>Babesia canis canis</i> and the impact of imidopyran and prednisolone	Стаття	Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2025. 16(3). e25109. https://doi.org/10.15421/0225109	8 стор	Ushakova G.
2	Hematological and biochemical determinants of anemic syndrome in babesiosis: a review of current data.	Стаття	Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2025. 16(4). e25178. https://doi.org/10.15421/0225178	9 стор	Ushakova G. O.
3	Hematological parameters in dogs at the early stages of babesiosis in the Dnipro region of Ukraine	Стаття	The Animal Biology. 2025. 27(3). 47–55. https://doi.org/10.15407/animbiol27.03.047	9 стор	Ushakova G. O.
4	Effect of combined therapy with imidocarb and prednisolone on hematological parameters in dogs infected with <i>Babesia canis canis</i>	Стаття	Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety. 2025. 11(4). 12. https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2025-11-4-2	6 стор	Ushakova G. O.
5	Лікування імідопіраном та преднізолоном гемолітичної анемії у собак викликаній бабезіозом	Тези	Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття». Київ, 2023. С. 154–156.	2 стор	Ушакова Г.О.
6	Гемолітична анемія у собак викликана бабезіозом та її лікування	Тези	Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми фізіології	1 стор	Ушакова Г.О.

	імідопіраном та преднізолоном.		тварин», присвяченої 100-річному ювілею ректора Степана Васильовича Стояновського. 2023. С. 53–54. URL: https://lvet.edu.ua/images/stp/2023/05/26/zbirnyk.pdf		
7	Anemia in Dogs Caused by Babesiosis and Treatment with Imidopyran and Prednisone.	Тези	Щорічна наукова Конференція молодих науковців «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2023»: тези доповідей. Київ, 2023. С. 35–36. URL: https://biotechnology.kiev.ua/images/BTA/2023/2_2023/Nevidnyk-Pravda_2_2023.pdf	1 стор	Ushakova G. O.
8	Розвиток гемолітичної анемії у собак на тлі бабезіозу, ефективність імідопірану та преднізолону	Тези	Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». 2024. С. 71–72. URL: https://surl.li/swjkbn	1 стор	Ушакова Г.О.
9	Investigation of Biochemical Changes in Babesiosis of Dogs Infected with Babesia canis canis Parasite in the Early Stages of the Disease.	Тези	The 7th International Scientific Conference Current Problems of Biochemistry, Cell Biology and Physiology: Program and abstracts. Dnipro, 2024. P. 79–80. URL: https://www.dnu.dp.ua/docs/ndc/materiali%20conf/21.pdf	1 стор	Ushakova G. O.
10	Hematological and Biochemical Profile of Dogs with Disease Caused by Protozoan Parasites Babesia canis canis and Its Treatment with Imidopyran and Prednisone.	Тези	XIX International Summer School Molecular Biology, Biotechnology and Biomedicine «Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine»: abstracts. Odesa, 2024. P. 35–39. URL: http://liber.onu.edu.ua/pdf/Modern_Problems_Biology.pdf	4 стор	Ushakova G. O.
11	Зміни рівнів неорганічних елементів у крові собак при Babesia canis canis та їх зв'язок із клінічним станом до і після лікування.	Тези	Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук: матеріали XI Регіональної, I Всеукраїнської науково-практичної конференції. Дніпро, 2025. С. 50–51.	1 стор	Ушакова Г.О.

12	Biochemical Assessment of the Efficacy of Therapy for Babesiosis Caused by Babesia canis canis in Domestic Dogs Using Imidopyran and Prednisone.	Тези	Actual Problems of Fundamental Science: Sixth International Conference, Dedicated to the memory of Giordano Bruno: abstracts. Lutsk – Svityaz', 2025. P. 206–207.	1 стор	Ушакова Г.О.
----	--	------	---	--------	--------------

13	Динаміка біохімічних показників сироватки крові у собак при бабезіозі на тлі перших 24 годин лікування.	Тези	Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти. 2025. С. 45–47. https://dspace.dsau.dp.ua/bitstream/123456789/11952/3/2025-%d0%9c%d0%b0%d1%82.%d0%a5 %d0%9c%d1%96 %d0%b6%d0%bd. %d0%ba %d0%be%d0%bd%d1%84. %d0%90%d0%ba%d1%82% d1%83%d0%b0%d0%bb. % d0%b0%d1%81%d0%bf%d0 %b5%d0%ba%d1%82.....%d 0%94%d0%94%d0%90%d0 %95%d0%a3 2025.pdf	2 стор	Ушакова Г.О.
Здобувач					
Список завіряю:					
Завідувачка кафедрою біохімії та фізіології					
Вчений секретар					
					

ЗАТВЕРДЖЕНО

В.о. проректора з науково-педагогічної
роботи Дніпровського національного
університету імені Олеся Гончара

Наталія ГУК

24.02.2026 р.

А К Т

впровадження результатів науково-дослідної роботи
в освітній процес Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара

Результати дисертаційної роботи Невідник-Правди Альбіни Юріївни (аспірантки ДНУ 4-го року денного навчання) за темою «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону», представленої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія, впроваджені в освітній процес кафедри біохімії та фізіології біолого-екологічного факультету, а саме:

для підготовки фахівців за спеціальності 091 Біологія та біохімія ОП Біохімія та фізіологія біолого-екологічного факультету ДНУ оновлені лекційні курси та лабораторні роботи з дисциплін «Біохімія» та «Імунохімія» для здобувачів першого (бакалаврського) рівня ВО, поновлені лекції з освітньої компоненти другого (магістерського) рівня ВО «Медична біохімія». Лекції та лабораторні роботи презентовані у відповідних каналах дисциплін на платформі Microsoft 365 Teams.

За результатами роботи опубліковані 2 статті, що індексуються в наукометричній базі Scopus

Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025). Hemolytic anemia in dogs caused by the protozoan parasite *Babesia canis canis* and the impact of imidopyran and prednisolone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(3), e25109. <https://doi.org/10.15421/0225109> (Scopus Q4, Web of Science) ISSN 2519-8521; e-ISSN 2520-2588

Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025). Hematological and biochemical determinants of anemic syndrome in babesiosis: a review of current data. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(4), e25178 <https://doi.org/10.15421/0225178>. (Scopus Q4, Web of Science) ISSN 2519-8521; e-ISSN 2520-2588

та 2 у фахових журналах категорії Б:

Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025). Hematological parameters in dogs at the early stages of babesiosis in the Dnipro region of Ukraine. *The Animal Biology* 27(3), 47–55. <https://doi.org/10.15407/animbiol27.03.047> (Фахова, категорія Б) ISSN: 1681-0015, e-ISSN 2313-2191

Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025). Effect of combined therapy with imidocarb and prednisolone on hematological parameters in dogs infected with *Babesia canis canis*. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 11(4), 12. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2025-11-4-2> (Фахова, категорія Б) ISSN 2411-3174 e-ISSN 2411-0388

За результатами розгляду прийнято рішення (протокол № 9 Вченої ради БЕФ від 23.02.2026): впровадити результати виконання дисертаційної роботи Невідник-Правди

Альбіни Юріївни «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону» в освітній процес Дніпровського національного університету.

Начальник науково-
дослідної частини

Завідувач навчального відділу
Завідувач кафедри біохімії та фізіології

Науковий керівник

Валентина
СІЛЧ-БАЛГАБАСВА

Ольга ВЕРБА
Олена СЕВЕРИНОВСЬКА

Галина УШАКОВА

АКТ

впровадження результатів роботи, поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії Невідник-Правда Альбіни Юріївни «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону» у практичну діяльність Ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий»

«24» чудня 2025 р.

Ми, ті хто підписалися нижче, склали цей акт про те, що результати наукової роботи здобувача наукового ступеня доктора філософії Невідник-Правда А.Ю., отримані при виконанні дисертації «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону», впроваджені в практичну діяльність Ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий».

Назва та автори розробки	Показники результативності, переваги над аналогами, економічний, соціальний ефект	Місце впровадження (назва організації, відомча належність, адреса)	Результати, які отримані закладом/установою від впровадження
«Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (<i>Babesia canis canis</i>) та дії імідокарбу та преднізолону» Невідник-Правда А.Ю. Ушакова Г.О.	Отримані результати дослідження дозволяють використовувати активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові як об'єктивні маркери тяжкості гемолітичного синдрому та оксидативного стресу у хворих на бабезіоз собак. Запропонована схема комбінованої терапії імідокарбом (7 мг/кг) та преднізолоном (2,2 мг/кг) забезпечує виражений цитопротекторний ефект та дозволяє оптимізувати лікування. Економічна	Впроваджено у практичну діяльність Ветеринарної клініки «Веткомплекс Передовий» (вул. Передова, 103, м. Дніпро, 49000) при діагностиці та лікуванні собак, хворих на бабезіоз (<i>Babesia canis canis</i>).	Застосування результатів дослідження у практичній діяльності клініки дозволило: – впровадити визначення СОД, каталази та ЛДГ як додаткових діагностичних маркерів для оцінки тяжкості стану хворих тварин; – оптимізувати схему патогенетичної терапії бабезіозу шляхом застосування комбінації

	<p><u>доцільність.</u> Впровадження запропонованих діагностичних критеріїв та схеми лікування не потребує додаткового фінансування та дозволяє підвищити ефективність терапії без збільшення витрат.</p> <p><u>Соціальна значимість.</u> Використання результатів дослідження сприяє підвищенню якості ветеринарної допомоги, зменшенню ризику розвитку ускладнень та скороченню термінів лікування тварин.</p>		<p>імідокарбу та преднізолону; – підвищити ефективність лікування за рахунок ранньої корекції оксидативних та запальних порушень; – скоротити терміни клінічного одужання тварин та зменшити кількість ускладнень.</p>
--	---	--	--

Автори, розробники:

Аспірантка кафедри біохімії та фізіології
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара



Альбіна НЕВІДНИК-ПРАВДА

Професор кафедри біохімії та фізіології
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара, д-р біол. наук



Галина УШАКОВА

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар
Ветеринарної клініки
«Веткомплекс Передовий»



Ігор ТІШЕНСЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор науково-дослідного центру
біобезпеки та екологічного контролю ресурсів
АПК «Biosafety-Center», МАП України, м. Дніпро



Дмитро МАСЮК
березня 2026 р

АКТ

впровадження результатів науково-дослідних робіт

1. Назва пропозиції: використання результатів дослідження та методичних рекомендацій дисертаційної роботи Невідник-Правди Альбіни Юріївни за темою «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону», представленої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія, впроваджені в лабораторію науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК «Biosafety-Center» (МАП України, м. Дніпро)

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара (пр. Науковий, 72, Дніпро, 49010).

3. Ким запропоновано: Невідник-Правдою Альбіною Юріївною, здобувачкою третього (PhD) рівня вищої освіти Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара МОН України.

4. Джерело інформації: дисертаційна робота Невідник-Правди Альбіни Юріївни «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону». Публікації:

Nevidnyk-Pravda A., Ushakova G. (2025). Hemolytic anemia in dogs caused by the protozoan parasite *Babesia canis canis* and the impact of imidopyran and prednisolone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(3), e25109. <https://doi.org/10.15421/0225109> ISSN 2519-8521; e-ISSN 2520-2588

Nevidnyk-Pravda A. Yu., Ushakova G. O. (2025). Hematological parameters in dogs at the early stages of babesiosis in the Dnipro region of Ukraine. *The Animal Biology* 27(3), 47–55. <https://doi.org/10.15407/animbiol27.03.047> ISSN: 1681-0015, e-ISSN 2313-2191

5. Базова установа, яка проводить впровадження: Науково-дослідний центр біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК «Biosafety-Center», МАП України (вул. Мандриківська, 276, м. Дніпро, 49100).

6. Термін впровадження: 20 березня 2026 р – без обмеження.

7. Форма впровадження: результати дослідження та методичні рекомендації дисертаційної роботи Невідник-Правди Альбіни Юріївни за темою «Біохімічні та гематологічні детермінанти анемічного синдрому при бабезіозі собак (*Babesia canis canis*) та дії імідокарбу та преднізолону», впровадити до лабораторії науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК «Biosafety-Center» щодо визначення гематологічних та біохімічних маркерів ризику за умов інфікування тварин бабезіозом

8. Ефективність впровадження: запроваджено визначення ризиків наслідків бабезіозу шляхом виявлення тісного зв'язку між тяжкістю гемолітичної анемії, ступенем тромбоцитопенії, вираженістю системного запалення (підвищення α 1-глобулінів) та декомпенсованим оксидативним стресом.