

DOI: 10.5281/zenodo.5080068

CZU: 619:616.995.121/.122:636.32/.38

UNII PARAMETRI BIOCHIMICI ȘI MORFOPATOLOGICI LA OVINELE INFESTATE SPONTAN CU PARAZITAZE CU LOCALIZARE HEPATICĂ (*FASCIOLA HEPATICA*, *DICROCOELIUM LANCEOLATUM*, *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* LARVAE)

Nicolae NAFORNIȚA

Abstract. The study was performed to determine some biochemical parameters in the blood and the concentration of liver marker enzymes in the blood serum, as well as micro- and macroelement level in sheep with liver parasitoses. The correlation of these parameters with morphopathological changes in the liver was also studied. Samples of blood were harvested from sheep to be slaughtered and the liver examination was performed after the slaughter of these sheep. The post-mortem examinations aimed to establish the invasions with *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum* and the presence of hydatid cysts with the establishment of morphopathological changes. After post-mortem examination the sheep were divided into groups with various infestation situations: control group; *F. hepatica*; *D. lanceolatum*; *E. granulosus* larvae; *F. hepatica* and *D. lanceolatum*; *F. hepatica*, *D. lanceolatum* and *E. granulosus* larvae. According to the study, the levels of total protein, total bilirubin and globulin showed a more or less pronounced increase, while the levels of albumin, magnesium and phosphorus significantly decreased. The parameters of the marker enzymes AST, ALT, ALP, GGT showed an increase of their concentration and activity in the blood serum, this fact being more accentuated in the groups with polyparasitism compared to the monoparasitized ones. The severity of morphopathological lesions were closely correlated with the type of parasitism: mono or polyparasitism and with the parasite load identified in the body of the studied sheep.

Key words: Sheep; Liver; Monoparasitism; Polyparasitism; Blood serum; Biochemical parameters; Morphopathological changes.

Rezumat. Studiul s-a realizat pentru a determina unii parametri biochimici ai sângelui și concentrația unor enzime marker ale ficatului din serul sangvin, precum și nivelul micro- și macroelementelor la ovinele infestate cu parazitoze hepatice. S-a urmărit de asemenea corelarea acestor parametri cu modificările morfopatologice la nivelul ficatului. Probele de sânge s-au recoltat de la ovinele care urmau să fie sacrificate, iar examinarea ficatului s-a efectuat după sacrificarea acestor ovine. Examenele post-mortem au avut ca scop stabilirea invaziilor cu *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum* și a chisturilor hidatice, cu aprecierea modificărilor morfopatologice intervenite. Ovinele au fost divizate pe grupe, cu diverse situații de infestare: grupa control; *F. hepatica*; *D. lanceolatum*; *E. granulosus* larvae; *F. hepatica* și *D. lanceolatum*; *F. hepatica*, *D. lanceolatum* și *E. granulosus* larvae. Potrivit studiului, nivelurile de proteină totală, bilirubină totală, globulină au prezentat o creștere mai mult sau mai puțin pronunțată, în timp ce nivelurile de albumină, magneziu și fosfor au scăzut semnificativ. Parametrii enzimelor marker AST, ALT, ALP, GGT au demonstrat o creștere a concentrației și activității lor în serul sangvin, fapt mai accentuat la grupele cu poliparazitism comparativ cu cele monoparazitate. Severitatea leziunilor morfopatologice a fost în strânsă corelație cu tipul de parazitism, mono- sau poliparazitism, și cu sarcina parazită identificată în organismul ovinelor studiate.

Cuvinte-cheie: Ovine; Ficat; Monoparazitism; Poliparazitism; Ser sangvin; Parametri biochimici; Modificări morfopatologice.

INTRODUCERE

Unul dintre indicatorii de bază în creșterea animalelor este obținerea unui randament maxim de producere. Un rol aparte în atingerea acestui obiectiv îl joacă rația alimentară adecvată și echilibrată, sub aspectul tuturor indicilor nutritivi, în asociere cu respectarea măsurilor sanitar-veterinare de prevenire și profilaxie a invaziilor parazitare. Există multe situații patologice care pot influența randamentul de producere al ovinelor, iar bolile parazitare, mai cu seamă cele cu localizare hepatică, au un rol deosebit, întrucât pot fi provocate de invazia concomitentă a mai multor specii de paraziți, sub formă de mono- sau poliparazitism (Campo, R. et al. 2000; Erhan, D. 2021).

Se cunoaște că parametrii sanguini ai animalelor expuse unei invazii parazitare suferă modificări biochimice semnificative (Mert, N. et al. 2003; Erol, A. et al. 2006; Irak, K. et al. 2019). La ovinele invadate cu paraziți, aceste modificări patologice se referă la nivelul proteinelor serice totale, al albuminei și globulinei, al bilirubinei totale, la concentrația enzimelor de origine hepatică și la unele substanțe minerale (Malek, E.A. 1980; Martinez-Maseno, A.M. et al. 1999).

Parazitozele cu localizare hepatică induse de *F. hepatica*, *D. lanceolatum*, *E. granulosus* larvae produc

schimbări morfopatologice la nivelul ficatului, care apoi induc modificări ale parametrilor biochimici și enzimatici la ovinele infestate (Martinez-Maseno, A.M. et al. 1999; Manga-Gonzalez, M. Y. et al. 2001; Legesse, D., Gameda, F. 2015). Observarea acestor modificări ale activității enzimaticice, care apar în urma afectării toxice a ficatului de către formele parazitare, este de mare importanță la diagnosticul precoce al bolilor parazitare cu localizare hepatică (Desco, M. et al. 1989; Camara, L. et al. 1996; Balkaya, İ., Şimşek, S. 2010).

Studiul întreprins de noi s-a axat pe determinarea invaziilor parazitare cu *F. hepatica*, *D. lanceolatum*, *E. granulosus* larvae, sub diversă asociere (mono- sau poliparazitism), pe studiul modificărilor intervenite în parametrii biochimici sanguini și la nivel enzimatic, precum și pe corelarea acestor devieri cu modificările morfopatologice identificate la examinarea ficișilor recoltați la sacrificarea ovinelor supuse cercetării noastre.

Dicrocelioza este o parazitoză hepatică provocată de *Dicrocoelium lanceolatum* (*Dicrocoelium dendriticum*), care afectează numeroase specii de mamifere, în special rumegătoarele, în multe țări din Europa, Asia, America și Africa de Nord (Malek, E.A.1980; Erhan, D. 2021). Acest organism parazitar se localizează în canalele și vezica biliară ale gazdei definitive, iar în ciclul evolutiv folosește diferite specii de moluște terestre ca gazdă intermediară și furnicile ca gazdă complementară (Manga-Gonzalez, M. Y. et al. 2001; Otranto, D., Traversa, D. 2002; Erhan, D. 2021). Pierderile economice provocate de dicrocelioză se împart în directe, la care se atribuie rebutarea ficișilor la sacrificare (Jithendran, K.P., Bhat, T.K. 1996; Balkaya, İ. et al. 2009), și indirecte, cauzate de tulburările intervenite în derularea funcției hepatobiliare, cu afectarea multiplelor procese metabolice în organismul ovinelor invadate (Otranto, D., Traversa, D. 2003; Erhan, D. 2021), precum și cheltuielile necesare pentru tratamentele antihelmintice.

Cercetătorul I. Dementev (1970) a observat o creștere a activității aspartataminotransferazei (AST) și alaninaminotransferazei (ALT) la ovinele infectate cu dicrocelioză, iar cercetătorul Abalikhin (1982) a depistat creșterea activității fosfatazei alcaline (ALP). Cercetări similare au fost efectuate de D. Otranto și D. Traversa (2002, 2003), care au confirmat aceste concluzii.

Fascioloza este o boală frecventă la rumegătoare, produsă de *Fasciola hepatica*, mai cu seamă la ovine, cu implicații importante asupra stării de sănătate și bunăstare a animalelor și cu efecte economice însemnate asupra productivității ovinelor infestate: reținerea în dezvoltare și adaos în masă corporală, diminuarea producției de lapte și lână, nivel ridicat al deceselor ovinelor în cazul formelor acute de boală (Benzer, F. et. al 2003; Erhan, D. 2021). Fascioloza cronică este depistată prin diagnostic clinic și confirmată prin examen ovohelminoscopic al probelor de materii fecale recoltate, corelat cu un nivel crescut de gama-glutamilttransferază (GGT) și fosfatază alcalină (ALP). În cazul fasciolozei acute, diagnosticul este stabilit cu certitudine pe baza activității serice a enzimelor hepatice (AST, ALT) care se eliberează din hepatocitele distruse de larvele de *Fasciola* aflate în migrare (Sinclair, K. B. 1967; Ranucci, S., Grol-Ranucci, H. 1978; Martinez-Maseno, A. M. et al. 1999; Mert, N. et al. 2003). Se poate utiliza, la diagnostic, și detectarea anticorpilor față de antigenul excretor-secretor prin metoda ELISA, rezultatul pozitiv survenind deja la 2–4 săptămâni după infestare, dar această metodă nu furnizează informații despre gradul de severitate al invaziei (Anderson, P. H. et al. 1977; Benzer, F., Temizer Ozan, S. 2003).

Testul imunoenzimatic ELISA, analizele biochimice și hematologice au demonstrat rezultate bune în infestațiile experimentale, unde există doar un factor patogen (numărul de forme parazitare), pe când în infestațiile naturale spontane la acest factor se mai alătură și deficiența de hrană, invaziile mixte cu alte trematode, cestode sau cu nematode gastrointestinale (Desco, M. et al. 1989; Erhan, D. 2021).

Echinococoza hidatică/chistică (EC), denumită și boala hidatică, este o zoonoză mondială cauzată de larvele *Echinococcus granulosus*, care prezintă o amenințare gravă pentru sănătatea oamenilor și a animalelor, cauzând pierderi economice mari (Altintaş, N. 2003; Balkaya, İ., Şimşek, S. 2010; Buza, V. et al. 2018). Prin derularea ciclului său biologic, *Echinococcus granulosus* provoacă o infecție ciclozoonotică cu impact asupra sănătății publice și a producției animaliere, cu consecințe majore asupra industriei cărnii (Schantz, P. M. et al. 1995; Buza, V. et al. 2018). *Echinococcus granulosus* are o localizare specifică în organismul gazdelor sale definitive și intermediare, colonizând mulți reprezentanți ai șeptelului de animale receptive (Schantz, P. M. et al. 1995; Yamashiro, M. et al. 1998; Buza, V. et al. 2018; Erhan, D. 2021).

Prin cercetarea de față ne-am propus să studiem diferite aspecte ale relației parazit–gazdă în cazul ovinelor infestate spontan, natural, în situații de mono- sau de poliparazitism. Pentru aceasta am luat în calcul modificările ce intervin la nivelul unor parametri biochimici, al enzimelor marker hepatice, al micro și macroelementelor, precum și modificările morfopatologice și histologice la ficatul infestat.

MATERIALE ȘI METODE

Prelevarea probelor de sânge s-a efectuat în timpul sacrificării ovinelor în incinta abatorului „Terh-nocar Stil” din orașul Hâncești. Ovinele aveau vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani, provenind din sectorul particular, de rasa Țigaie și Țurcană. Până la sacrificare ele au fost supuse unui control sanitar-veterinar, fiind ulterior înregistrate după vârstă și gen.

Eprubetele pentru colectarea sângelui la examenul biochimic sunt de o singură folosință și conțin EDTA, iar cantitatea probei de sânge este de 10 ml. Fiecare probă a fost strict individualizată, sângele s-a recoltat din vena jugulară înainte de sacrificare pentru a nu stresa animalele. Paralel s-a recoltat și a doua probă de sânge, în aceeași cantitate, doar că fără anticoagulant, pentru examenul enzimelor marker hepatice din ser, în eprubete de unică folosință.

Probele s-au adus la laborator rapid, în stare proaspătă, unde s-au prelucrat corespunzător pentru a extrage serul și plasma sangvină. Probele colectate pentru determinarea enzimelor marker ale ficatului s-au menținut la temperatura camerei timp de 2 ore pentru ca sângele să se coaguleze, apoi s-au centrifugat timp de 15 minute la 500 rotații per minut și s-au depozitat la temperatura de 8°C.

Enzimele marker hepatice (AST, ALT, ALP, GGT) și parametrii biochimici (bilirubina totală, proteina totală, albumina, globulina, Ca, P, Mg) s-au determinat în fiecare probă, folosindu-se un dispozitiv de marca Spotchem, modelul SP-4410 (Medex, USA).

Valorile parametrilor biochimici și ale enzimelor marker s-au calculat după formula:

$$(\text{infestate } \times \text{control}) 100 / x \text{ control.}$$

După sacrificare, ovinele de la care s-au recoltat probele de sânge s-au examinat sub aspectul organelor interne parenchimotoase: ficatul, pulmonii, rinichii, splina etc. Probele de material patologic de la ficiți s-au colectat de pe fața viscerală a organului (lobii drept, stâng și cei caudali), din canalele biliare hepatice și din cel vezical, din vezica biliară și ganglionii limfatici portali.

Materialul biologic, cu dimensiunile de 2,5x1,5 cm, s-a fixat în soluție de formalină de 10% tampo-nată, în veselă de sticlă, în care s-a menținut timp de 48 de ore. După finisarea etapei de fixare, probele s-au prelucrat prin includerea lor în parafină (procesor Leica TP 1020, Germania) și s-au secționat longitudinal, grosimea secțiunilor fiind de 5 μm (microtom RM 2235, Leica, Germania). Următoarea etapă a fost colorarea secțiunilor prin metoda Tricromic Masson și examinarea lor la un microscop electronic (Leica DM 1000, Germania). La efectuarea imaginilor s-a utilizat camera histologică digitală (Leica de 5 mpx, full HD, Germania), dotată cu un soft LAS, versiunea 2016.

Analizele de laborator și examenul histopatologic s-au efectuat în Laboratorul de morfopatologie și histopatologie animală din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității de Științe Agricole și Medicină Veterinară „Ion Ionescu de la Brad” din Iași, România.

În urma examinării carcaselor ovinelor sacrificate, luând în calcul prezența sau absența modificărilor caracteristice pentru fiecare entitate nosologică studiată și prezența formelor parazitare la ficat, ovinele au fost împărțite în următoarele grupe de studiu, a câte 5 capete fiecare: 1) grupa de control; 2) *F. hepatica*; 3) *D. dendriticum*; 4) *E. granulosus* larvae; 5) *F. hepatica* și *D. dendriticum*; 6) *F. hepatica*, *D. dendriticum* și *E. granulosus* larvae.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Invaziile parazitare, împreună cu aportul alimentar și starea fiziologică a organismului pot influența starea de sănătate a ovinelor, precum și randamentul de producție al animalelor pe termen lung: subdezvoltare corporală, scăderea productivității de lapte și lână, pierderea fertilității la femele și masculi. Afectarea ficatului de formele parazitare influențează eficacitatea digerației maselor nutritive etc., iar toate aceste momente negative afectează, indirect, și alimentația umană (Mehlhorn, H. et al. 2001; Erhan, D. 2021).

Chistul hidatic, care este cauzat de *Echinococcus granulosus* larvae, în multe părți ale globului rămâne necontrolat, mai ales la câinii fără stăpân, infestarea fiind răspândită și la animalele agricole, și la populația umană. În Franța, examenul serologic al sângelui de la ovinele tinere a demonstrat un rezultat pozitiv la peste 30% din animalele cercetate (Buza, V. et al. 2018; Erhan, D. 2021). În Turcia, un studiu efectuat pe animalele supuse sacrificării a indicat că, în funcție de regiune, procentul animalelor afectate variază de la 3,5 până la 63,1%, iar în rândul populației umane, în perioada 1984–1994 s-au identificat 27 267 de cazuri de spitalizare (Altintaş, N. 2003; Erol, A. et al. 2006). În Republica Moldova, un studiu efectuat în anul 2018 la abatorizarea animalelor (bovine, ovine), în zona de centru, arată că procentul animalelor infestate cu parazitoze hepatice este următorul: dicrocelioză – 17,56%; fascioloză – 7,26%; echinococcoză/hidatidoză – 1,80%; cisticercocoză hepato-peritoneală – 3,78%. (Buza, V. et al. 2018; Erhan, D. 2021)

Trematodozele hepatice *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum*, precum și cestoda *Echinococcus granulosus* larvae, în situații de mono- sau poliparazitism în diferită asociere, produc modificări în ceea ce privește parametrii biochimici, enzimatici și ai metabolismului mineral: bilirubină totală, proteină totală, albumine, globuline, AST, ALT, ALP, GGT, Ca, P, Mg, nivelurile lor fiind prezentate în tabelul 1.

Analiza rezultatelor arată că, în grupele de studiu la care se atestă modificări în concentrația proteinei totale: *F. hepatica*; *E. granulosus* larvae; *F. hepatica*/ *D. lanceolatum*; *F. hepatica*/ *D. lanceolatum*/ *E. granulosus* larvae, această modificare este bazată pe creșterea concentrației de globuline, iar concentrația albuminelor, a substanțelor minerale înregistrează scăderi semnificative față de grupa de control. Examinarea clinică a animalelor din aceste grupe până la sacrificare a demonstrat o stare generală nesatisfăcătoare, acestea având lâna mată, subțire și fragilă, devenind un factor predispozant al ovinelor la alte boli.

În studiul nostru, proteina totală la ovinele cu chist hidatic este modificată datorită creșterii concentrației de globuline, pe când albumina, Ca, P și Mg scad simțitor statistic.

Modificările biochimice la ovinele cu fascioloză se manifestă prin modificarea unor parametri sanguini. Modificările unor valori ale proteinelor plasmatică la animalele infestate se traduc prin scăderea sintezei albuminei în faza acută a bolii de către sistemul endotelial al reticulului hepatic, ca urmare a acțiunii formelor larvare de fasciole în timpul migrării lor prin parenchimul organului (Sinclair, K. B. 1967; Yamashiro, M. et al. 1998). Datorită distrugerii parenchimului hepatic și epitelului canalelor biliare, crește nivelul unor enzime hepatice în sânge, mai cu seamă al GGT, o enzimă care își are originea în celulele epitelului canicular (Anderson, P. H. et al. 1977; Irak, K. et al. 2019).

Cercetătorul N. Mert și colaboratorii săi (2003) au stabilit că, la ovinele cu fascioloză, nivelurile de AST seric, GGT, GLDH, bilirubină totală, acid sialic depind și de tratamentul aplicat (Mert, N. et al. 2003). În studiile lor pe animale infestate cu parazitoze hepatice, S. Değer și colaboratorii săi (2003) au descoperit concentrații mărite ale GGT, LDH, CPK (Erol, A. et al. 2006).

În studiul prezentat, la animalele cu fascioloză, nivelurile de albumină, fosfor, magneziu scad în raport cu grupa de control, pe când nivelurile de globulină, GGT, ALT, AST, ALP au crescut față de aceeași grupă de control.

Similare cu modificările patologice din grupa cu fascioloză sunt cele identificate în cazul dicrocoeliozei, doar că sunt mai limitate, ceea ce se explică prin lipsa perioadei de migrare a paraziților prin parenchimul organului și o iritație mai slabă a epitelului la canalele biliare.

Ovinele cu *D. lanceolatum* cercetate în studiul nostru au demonstrat parametri biochimici ai sângelui în limitele grupei de control, cu mici devieri.

În cazul grupelor de ovine cu poliparazitism în diferite asociații s-au depistat cele mai semnificative modificări ale parametrilor biochimici ai sângelui. Aceste modificări sunt traduse prin devieri față de grupa de control la toți indicii biochimici, de 1,5 ori mai mari față de valorile inițiale.

La analiza datelor obținute se observă o creștere a activității AST, ALT, GGT, ALP în grupele de ovine infestate în comparație cu grupa de control. Rezultate similare au fost raportate anterior de către S. Ranucci și H. Grol-Ranucci (1978), care au studiat ovinele infestate natural cu *D. lanceolatum* și *Echinococcus granulosus* larvae. În cazul nostru, acest aspect s-a depistat și la grupa de ovine invadate cu *F. hepatica*. Activitatea sporită a acestor enzime pare a fi direct legată de sarcina parazitară care se găsește în organismul ovinelor infestate, fapt confirmat și de către S. Ranucci et al. (1981) și D. Erham (2021) la ovinele invadate natural cu aceste parazitoze cu localizare hepatică. După rezultatele prezentate de Bulgin și colaboratorii săi (1984), în cazul fasciolezei la rumegătoare, creșterea valorilor serice a GGT coincide cu momentul pătrunderii formelor larvare tinere în parenchimul hepatic, cu migrarea lor și timpul localizării fasciolelor tinere în arborele canalelor biliare la ficat. În studiul nostru am identificat că, paralel cu aceste schimbări, la ovinele invadate natural cu parazitoze hepatice crește și concentrația și activitatea altor enzime marker ale ficatului: AST și ALT.

În cazul ALP, concentrația ei este legată de procesele de fibrozare care se petrec la nivelul ficatului. La ovinele infestate cu *D. lanceolatum*, concentrația acestei enzime diferă puțin în comparație cu grupa de control. La restul grupelor de ovine, concentrația și activitatea enzimei ALP crește semnificativ în comparație cu grupa de control, moment care pare să fie în corelație cu încărcătura parazitară din organismul animalelor și tipul de parazitism (mono- sau poliparazitism).

La examenul histopatologic al materialului colectat de la grupele de ovine, colangita și colangiectazia (Foto 1a și 1c), au fost constante și caracteristice pentru toate grupele infectate și în general, canalele biliare au manifestat modificări similare cu cele descrise în invaziile experimentale (Theodoridis, Y. et al. 1991; Katayama, F.

1996; Sanchez-Campos, S. et al. 1998; 2000) și în cele naturale (Ranucci, S. et al. 1981; Camara, L. et al. 1996; Balkaya, İ. et al. 2009; Erhan, D. 2021) în cazul trematodozelor hepatice și al echinococozei la ovine.

La examenul macroscopic al ficișilor de ovine s-a identificat prezența traectelor hemoragice și a zonelor cu necroză, raportate de Klibițkene (1976), S. Ranucci et al. (1981), D. Erhan (2021), care sunt cauzate de migrarea formelor parazitare prin parenchimul hepatic, iar în grupa de ovine invadate de forma larvară a *E. granulosus* și în cea cu *F. hepatica*, *D. dendriticum* și cu *E. granulosus* larvae s-a stabilit prezența chisturilor hidatice de diversă formă și volum, cu îngroșarea capsulei Glison și evidențierea lobilor hepatici din cauza hipertrofiei spațiilor interlobulare.

La secționarea parenchimului hepatic s-a stabilit prezența formelor parazitare adulte sau larvare și a chisturilor hidatice în profunzimea organului.

Intensitatea și severitatea acestor modificări sunt direct proporționale cu încărcătura cu forme parazitare și cu tipul invaziei. Modificările histologice identificate la ficatul cu mono- sau poliinvazie parazitare în diferită asociere sunt similare cu cele descrise de Klibițkene (1976) și Ranucci et al. (1981) pentru invaziile experimentale sau cu cele descrise de Jithendran și Bhat (1996) pentru infestările naturale la ovine.

Un raport prezentat anterior de Wolff et al. 1984 (Otranto, D., Traversa, D. 2002; Legesse, D., Gameda, F. 2015) sugerează că modificările histopatologice observate în canalele biliare septale ar fi cauzate de iritațiile mecanice directe, provocate de formele adulte de trematode. În ceea ce ne privește, considerăm, așa cum s-a descris anterior (Campo, R. et al. 2000), că această iritare mecanică a reușit să inducă o fibroză periductală, observată în studiul nostru la unele ovine (Tab. 2). Printre celulele care formează infiltratul celular, leucocitele globulare (granulare) au fost identificate într-un număr mare, ele prezentând proprietăți similare cu mastocitele mucoase, raportate de J. F. Huntley et al. (1984). Fiind implicate în dezvoltarea procesului de fibrozare a parenchimului hepatic traumat, acestea favorizează procesul de fibrozare (Yamashiro, M. et al. 1998). Prezența acestor leucocite în infiltratul celular în mucoasa și submucoasa epiteliului canalelor biliare de divers calibr (Foto 1c), observate în studiul efectuat de noi la ovinele cu mono- sau poliinvazii, corespunde cu datele furnizate de J. F. Huntley et al. (1984) pentru ovine și de T. Rahko (1972) pentru caprinele invadate cu trematode și echinococoză, susținând ipoteza că aceste celule sunt implicate în dezvoltarea fibrozei ficatului.

De regulă, în cazul acestor boli parazitare se observă fibroza portală și septală (interlobulară) (Foto 1d), cu extindere în zonele perisinusoidale și centrolobulare, preponderent la ovinele monoparazitate cu o încărcătură parazitare considerabilă sau la ovinele cu poliinvazie, inclusiv cu parazitoze hepatice.

În studiul efectuat s-a stabilit că, la ovinele cu dicrocelioză și echinococoză larvară, procesele de fibrozare sunt slab pronunțate sau abia perceptibile, pe când la ovinele cu fascioloză ele devin mai evidente, cu o manifestare puternică la ovinele cu poliinvazii parazitare, proces localizat la nivelul ductelor biliare septale și periductale, dar și la nivelul canalelor biliare hepatice sau la ductul chistic biliar. Procesul de fibrozare la acest nivel a fost descris de către M. Y. Manga-Gonzalez et al. (2001, 2005) în baza dicroceliozei experimentale la ovine, iar de către K. P. Jithendran și T. K. Bhat (1996) în baza infecțiilor naturale la ovinele la care această leziune a fost depistată constant.

Colangita observată în studiul întreprins nu s-a limitat doar la nivelul canalelor biliare septale, dar și la canalele biliare interlobulare, mai ales în cazul dicroceliozei, unde nu a fost identificată prezența la acest nivel a organismelor parazitare, ca în cazul fasciolozei. Acest fenomen sugerează că țesutul parenchimatous al ficatului este afectat nu numai de acțiunea nemijlocită, directă sau indirectă, a paraziților asupra hepatocitelor, dar și de acțiunea nocivă a metaboliților toxici eliberați de formele parazitare adulte (Camara, L. et al. 1996), care induce un răspuns inflamator, cu fibrozarea ulterioară a organului, similar cu situația descrisă la hamsterii infectați experimental (Sanchez-Campos, S. et al. 2000).

La examenul histopatologic se observă prezența unui exudat pe suprafața mucoasei canalelor biliare septale, care sugerează hipertrofia și hiperplazia celulelor glandulare (caliciforme), cu secreție abundentă de mucine acide, activitate secretorie asociată cu debutul și evoluția colangitei (Foto 1m), fapt confirmat și în studiul întreprins de F. Katayama (1996). În același timp s-a observat și prezența unor limfocite localizate intraepitelial, reprezentând primele celule imune care au contactat cu un antigen străin intrat din lumenul canalului biliar (Anderson, P. H. et al. 1977; Huntley, J. F. et al. 1984).

La analiza histopatologică a parenchimului hepatic (Tab. 2) s-au depistat semne clare de hepatită portală și/sau periportală (Foto 1b), manifestată prin prezența unui infiltrat inflamator ușor la ovinele cu dicrocelioză, moderat la cele cu hidatidoză și sever la restul grupelor de ovine, format preponderent din limfocite, macrofage, eozinofile și plasmocite. În plus, macrofagele prezente sunt pline cu un pigment de culoare cafenie.

La nivelul spațiilor septale și portale, la nivel perisinoidal și în zona centrolobulară, la ovinele cu hidatidoză se evidențiază o fibrozare mai severă decât la grupa ovinelor cu fascioloză, iar la cele cu poliparazitism este moderată la nivelul perisinoidal și centrolobular, dar mai severă la spațiul septal și portal (Tab. 2).

Leziunile depistate în vasele sangvine hepatice (Tab. 3) denotă prezența ocazională, accidentală, la una dintre ovine, a unei forme parazitare de dicrocелиi în vena septală (interlobulară), fapt neraportat în infestațiile experimentale. Se cunoaște că formele tinere de dicrocелиi migrează direct prin sistemul de canale biliare (Otranto, D., Traversa, D. 2002) și se presupune că, în unele circumstanțe, în migrarea lor, acestea pot ajunge la nivelul septului biliar prin intermediul circulației venoase, fapt presupus și demonstrat în cercetările lor de către S. Sanchez-Campos et al. (2000) și M. Y. Manga-Gonzalez et al. (2001, 2005).

În cazul nostru, prezența dicrocелиiilor s-a depistat în lumenul venei septale hepatice, la un nivel de infestare și o încărcătură parazitată foarte mare (Foto 1e). Prezența dicrocелиiilor în lumenul vaselor sangvine este dificil de explicat, dar presupunem că este rezultatul încărcăturii parazitare extrem de mari și al migrării permanente a paraziților prin organ, fenomen care facilitează pătrunderea și prezența lor în circulația sangvină a venelor septale și portale.

Alte modificări la vasele sangvine hepatice au fost identificate la nivelul capilarelor sinusoidale la toate grupele de ovine, cu prezența unei leucocitoze și dilatări sinusoidale, care la grupa de ovine cu poliparazitism este mai accentuată față de grupele cu monoparazitism. La arterele portale, la toate grupele se observă o infiltrare polimorfă slab perceptibilă, iar în cazul venelor portale, la ovinele infestate, cu excepția celor cu dicrocелиoză, se observă o ușoară îngroșare a pereților vasculari. La ovinele cu invazie mixtă (F.h./D.l./E.g.l), la artera din spațiul port, am identificat prezența unui tromb în stadiul de reorganizare și o proliferare mioepitelială la peretele arterei interlobulare hepatice (Foto 1k), iar la grupa ovinelor cu dicrocелиoză – prezența trombilor în lumenul venei hepatice (Foto 1l).

Examenul histopatologic al peretelui vezicii biliare (Tab. 3) indică o necroză focală a celulelor epiteliale, care este minimă în cazul hidatidozei și accentuată la ovinele cu poliparazitism asociat între *F. hepatica*, *D. lanceolatum* și *E. granulosus* larvae. Concomitent cu semnele de necroză, la peretele vezicii biliare s-a depistat un edem al submucoasei cu dilatarea vaselor limfatice, slab perceptibilă în cazul hidatidozei, ușor manifestată la grupa de ovine cu dicrocелиoză, moderată la ovinele cu fascioloză și grupa ovinelor cu invazie mixtă al trematodelor și accentuată la ovinele cu poliparazitism asociat al trematodelor cu hidatidoza. În afară de cele enunțate, la peretele vezicii biliare s-a mai depistat un infiltrat inflamator, moderat, în cazul ovinelor cu fascioloză și invazie comună a trematodelor, și sever la ovinele poliparazitate, inclusiv cu hidatidoză, format preponderent din limfocite, iar în cazul poliparazitismului asociat cu hidatidoză – cu formarea în submucoasă a foliculilor limfoizi.

La un examen histopatologic axat pe identificarea unor posibile modificări patologice la nivelul nodulilor limfatici hepatici am stabilit că, în parenchimul nodular, este prezentă o creștere a celularității zonelor cu leucocite B, plasmocitoză și histiocitoză, care este ușoară în cazul ovinelor cu dicrocелиoză, moderată la ovinele cu fascioloză și care devine severă la ovinele cu poliparazitism, pe când la cele cu *E. granulosus* larvae se manifestă slab (Tab. 3).

CONCLUZII

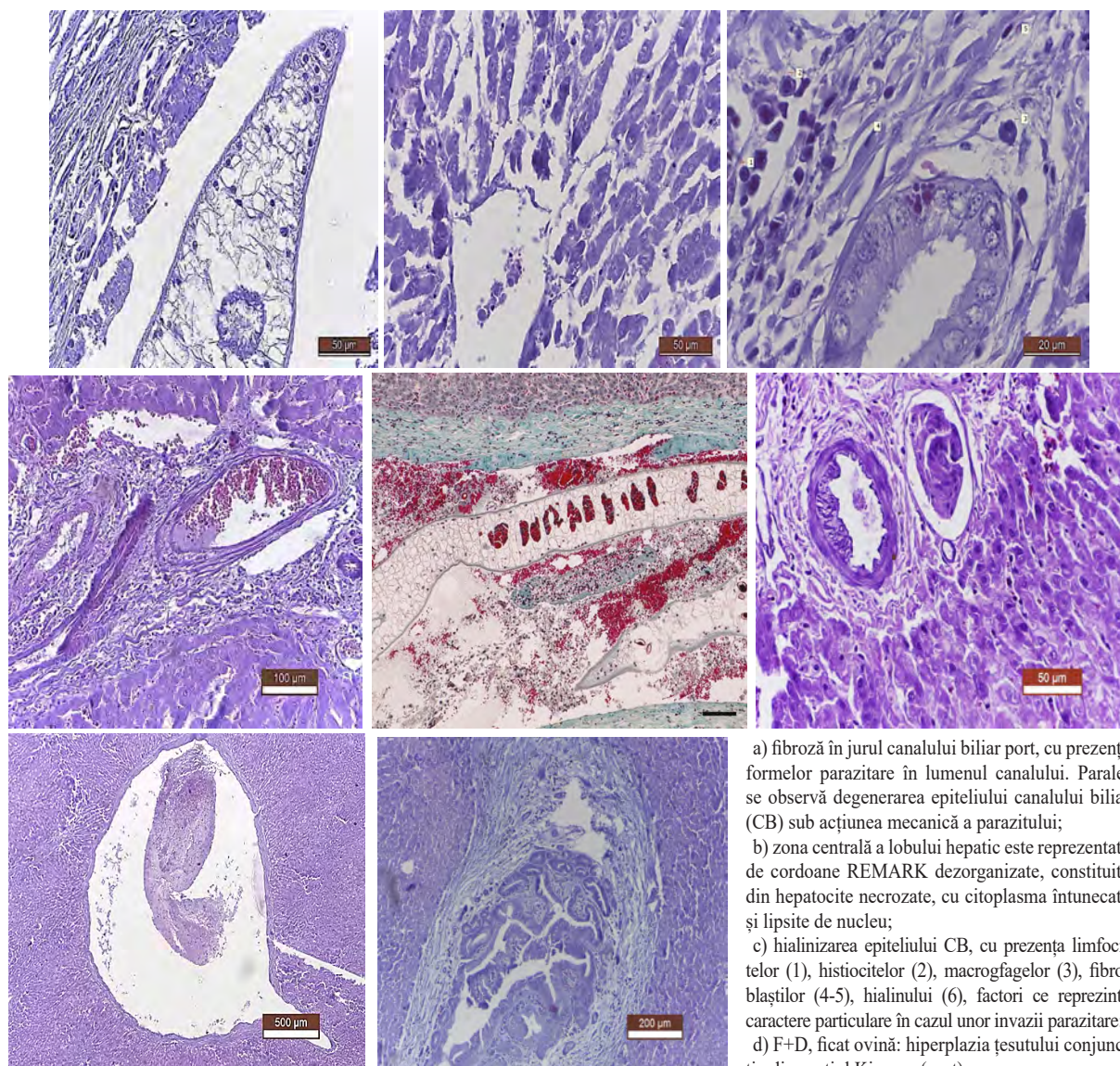
În cadrul studiului întreprins asupra ovinelor infestate natural cu parazitoze cu localizare hepatică sub formă de mono- sau poliparazitism în diversă asociere (*F. hepatica*; *D. lanceolatum*; *E. granulosus* larvae; *F. hepatica* și *D. lanceolatum*; *F. hepatica*, *D. lanceolatum* și *E. granulosus* larvae) s-a depistat o modificare mai mult sau mai puțin pronunțată a nivelurilor serice ale bilirubinei totale, proteinelor totale, inclusiv al albuminei și globulinei, comparativ cu grupa de control.

La ovinele cu mono- sau poliparazitism se observă o creștere semnificativă a concentrației și activității enzimelor marker hepatice: AST, ALT, ALP și GGT, care diferă în funcție de grupa de ovine analizată. La ovinele cu monoparazitism, cu excepția grupei de ovine cu fascioloză, acest dezechilibru nu este așa de mare, comparativ cu grupele de ovine poliparazitate.

Un aspect important observat este dereglarea metabolismului micro și macroelementelor, manifestat prin micșorarea concentrației de P și Mg în serul ovinelor infestate. Concentrația de Ca a suferit modificări neesențiale. La ovinele cu situații de poliparazitism, în comparație cu cele monoparazitate, aceste devieri metabolice sunt cu mult mai accentuate.

Studiul efectuat demonstrează prezența unei relații tot mai clare dintre sarcina parazitată, parametrii biochimici, enzimele marker hepatice și modificările morfopatologice, întrucât cele mai mari modificări biochimice, cum ar fi valorile crescute ale AST, ALT, ALP și GGT, au fost detectate la animalele cu poliparazitism, situație valabilă și pentru micro și macroelemente, al căror nivel scade accentuat la aceleași grupe de ovine.

Modificările morfopatologice și histologice identificate arată că apariția și instalarea lor depind de încărcătura cu paraziți și de toxinele pe care aceștia le elimină, care acționează în comun asupra organismului ovin, iar gravitatea acestor modificări influențează nemijlocit parametrii biochimici și concentrația enzimelor marker ale ficatului.



k) tromb organizat conjunctiv și o proliferare mioepitelială în arteră;

l) tromb în vasul sangvin, ramura venei hepatice.

m) proliferarea epiteliului CB cu fibrozare, distrofie glandulară și infiltrare limfohistiocitară

a) fibroză în jurul canalului biliar port, cu prezența formelor parazitare în lumenul canalului. Paralel se observă degenerarea epiteliului canalului biliar (CB) sub acțiunea mecanică a parazitului;

b) zona centrală a lobului hepatic este reprezentată de cordoane REMARK dezorganizate, constituite din hepatocite necrozate, cu citoplasma întunecată și lipsite de nucleu;

c) hialinizarea epiteliului CB, cu prezența limfocitelor (1), histiocitelor (2), macrofagelor (3), fibroblastilor (4-5), hialinului (6), factori ce reprezintă caractere particulare în cazul unor invazii parazitare;

d) F+D, ficat ovină: hiperplazia țesutului conjunctiv din spațiul Kiernan (port);

e) dicroceliu adult în venă septală (porta) hepatică.

Foto 1. Modificări histopatologice în parazitozele cu localizare hepatică

Tabelul 1. Unii parametri biochimici stabiliți la grupa de control și la ovinele cu diverse forme de parazitism

| Parametrii | Nr. cap | Grupe de animale studiate | | | | | |
|---------------------------|---------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|---|
| | | Control | <i>Fasciola hepatica</i> | <i>D. dendriticum</i> | <i>Echinococoză/Hidatidoză</i> | <i>F. hepatica</i> și <i>D. dendriticum</i> | <i>F. hepatica, D. dendriticum</i> și <i>E. granulosus larvae</i> |
| Bilirubina totală (mg/dl) | 5 | 0,1±0,09 | 0,12±0,01 | 0,09±0,02 | 0,11±0,01 | 0,14±0,05 | 0,15±0,04 |
| Proteina totală (g/dl) | 5 | 6,86±0,19 | 7,69±0,48 | 6,69±0,18 | 7,57±0,41 | 7,89±0,42 | 8,21±0,42 |
| Albumina (g/dl) | 5 | 3,27±0,94 | 3,0±0,82 | 3,17±0,1 | 3,23±0,12 | 2,87±0,18 | 2,89±0,99 |
| Globulina (g/dl) | 5 | 3,59±0,15 | 4,67±0,51 | 3,71±0,15 | 4,36±0,36 | 5,04±0,41 | 5,33±0,45 |
| AST (U/L) | 5 | 115,29±10,28 | 125,0±13,56 | 118,86±9,9 | 124,71±12,27 | 129,43±16,19 | 139,71±22,62 |
| ALT (U/L) | 5 | 12,14±2,09 | 17,86±3,6 | 15,14±3,31 | 17,14±3,41 | 18,71±3,08 | 20,14±1,22 |
| ALP (IU/l) | 5 | 276.1±13.1 | 289.3±17.9 | 277.9±14.4 | 299.3±19.9 | 309.6±23.4 | 319.6±29.4 |
| GGT (U/L) | 5 | 48,14±5,33 | 78,0±18,43 | 54,4±12,13 | 68,86±16,05 | 83,14±17,56 | 103,57±12,59 |
| Ca (mg/dl) | 5 | 10,2±0,38 | 10,17±0,21 | 10,51±0,30 | 10,16±0,29 | 10,24±0,26 | 10,24±0,38 |
| P (mg/dl) | 5 | 8,24±0,7 | 7,19±0,68 | 7,81±0,72 | 7,74±0,41 | 6,40±0,71 | 5,84±0,37 |
| Mg (mg/dl) | 5 | 2,77±0,23 | 2,35±0,20 | 3,00±0,21 | 2,35±0,13 | 2,01±0,08 | 1,99±0,17 |

Tabelul 2. Modificări histopatologice diferențiate la ovinele cu parazitoze hepatice: leziuni majore la nivelul parenchimului hepatic/canalului biliar

| Localizarea modificării | Principalele modificări | Grupele de animale studiate | | | | |
|----------------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| | | E. g. larvae | D. dendriticum | F. hepatica | F. h.+ D. d. | F.h.+D.d.+E.g.l. |
| Duct biliar septal | <i>Stratul epitelial</i> : hiperplazie/ secreție mucinoasă | 0/± | + | ++ hiperplazie papilară | +++ hiperplazie papilară | +++ hiperplazie papilară |
| | Necroză/descuamarea epiteliului Diferențierea celulelor caliciforme Leucocite globulare Infiltrat inflamator/tipul celular al infiltratului inflamator | 0/± 0/± 0/± ± | + + + +§ | ++ ++ ++ ++§(limfocite agregate) | +++ ++ ++ +++ § (numeroși foliculi limfoizi) | +++ +++ +++ +++§ (prevalență foliculi limfoizi) |
| Canal hepatic/duct chistic | Fibrozare periductală Celulă musculară netedă diferențiată | ± ± | + ± | ++ + | +++ ++ | +++ ++ |
| | <i>Stratul (membrana) epitelial</i> Hiperplazie/secreție mucinoasă Necroză/descuamarea epiteliului Hiperplazia celulelor caliciforme Hiperplazia epiteliului glandular Leucocite globulare Infiltrat inflamator/tipul celular al infiltratului inflamator | 0/± 0/± 0/± 0/± 0/± ± | + ± + + ± +§ | ++ + ++ + ++ ++§ (limfocite agregate) | ++ ++ ++ ++ ++ +++§ (numeroși foliculi limfoizi) | +++ +++ +++ +++ +++ +++ § (prevalență foliculi limfoizi) |

| | | | | | | |
|------------------------------|---|-----|------------|-------------------------|------------------|------------------|
| Ducte biliare interlobulare | Fibroză/hiperplazie musculară | 0/± | ± | ++ (o ovină) | +++ (2 ovine) | +++ (2 ovine) |
| | <i>Stratul (membrana) epitelial</i> Picoza nucleară/descuamarea epiteliului | 0 | ±(2 ovine) | + | + | + |
| | Hiperplazia membranei epiteliale | 0 | 0 | 0 | 0 | +(2 ovine) |
| | Dilatarea ductului biliar | 0/± | ±(2 ovine) | 0 | 0 | + |
| | Leucocite globulare (mastocite) | 0 | 0 | ± (1 ovină) | 0 | 0 |
| Hepatică portală/periportală | Infiltrat inflamator/tip celular la infiltratul inflamator | ++§ | +§ | +++§ | +++§ | +++§ |
| | Macrofage cu pigment de culoare maro (cafenie) | + | 0 | + | + | ++ |
| Fibroză hepatică | Spațiul portal, septal | ++ | + | +++ | +++ | +++ |
| | Spațiul perisinusoidal, centrilobular | ++ | 0/± | (3 ovine) +(1 ovină) | ++ (3 ovine) | ++ (3 ovine) |

0 = lipsa modificărilor; ± = minim; + = ușoară; ++ = moderat; +++ = sever; § = limfocite, macrofage, eozinofile, plasmocite

Tabelul 3. Modificări histopatologice diferențiate la ovinele cu parazitoze hepatice: leziuni majore la ficat, vezica biliară și ganglionii limfatici hepatici

| Localizarea leziunilor | Leziunile identificate | Grupele de animale studiate | | | | |
|---------------------------------------|---|--|--|---|--|-----------------------------------|
| | | E. g. larvae | D.dendriticum | F. hepatica | F.h.+ D.d. | F.h.+D.d.+E.g.l. |
| Ficat | Modificări hepatocelulare Degenerare (distrofie) vacuolară/hidropică Infiltrare (distrofie) cu glicogen | + (multifocal, 2 ovine) 0/± (periportal, 1 ovină) | + (multifocal, 4 ovine) ± (periportal, 3 ovine) | ++ (multifocal, 4 ovine) ++(periportal / zona medulolobulară, 3 ovine) | ++(multifocal, 2 ovine) + (periportal, 4 ovine) | ++ (multifocal) ± (periportal) |
| | Atrofia celulară de compresie a cordoanelor hepatice | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| | Vasele sangvine hepatice | | | | | |
| | Capilarele sinusoidale | ±/+ | + | + | + | + |
| | Leucocitoză sinusoidală | + | + | + | ++ | ++ |
| | Dilatate sinusoidală | | | | | |
| | Arterele portale | | | | | |
| | Infiltrare polimorfă | ± | ± | ± | ± | ± |
| | Venele portale | | | | | |
| | Îngroșarea pereților vasculari | + (2 ovine) | ± | + (3 ovine) | +(1 ovină) | + (1 ovină) |
| Tromboză | 0 | + | 0 | 0 | + | |
| Venele septale | | | | | | |
| Prezența formei ectopice de trematode | 0 | + (1 ovină) | 0 | 0 | 0 | |
| Îngroșarea capsulei hepatice | ++ | + (2 ovine) | + (2 ovine) | +++ (2 ovine) | +++ (5 ovine) | |
| Vezica biliară | Stratul (membrana) epitelial | 0 | 0 | ± | ± | ± |
| | Hiperplazie | | | | | |
| | Pierdere focală (localizată) a celulelor epiteliale | ± | + | + | + | ++ |
| | Edemul submucoasei epiteliale/dilatarea capilarelor limfatice | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| | Leucocite globulare | 0 | 0 | ± | 0 | ± |
| Infiltrat inflamator | 0 | 0 | ++(limfocite agregate) | ++(limfocitar, difuz) | +++ (foliculi limfoizi) | |
| Ganglionii limfatici hepatici | Creșterea celularității a zonelor cu celule B | ± | ± | ++ | ++ | +++ |
| | Plasmacitoza | ± | + | ++ | ++ | ++ |
| | Histiocitoza | ± | + | ++ | +++ | +++ |
| | Histiocitoza | + | 0 | ± | + | ++ (3 ovine) |
| | Macrofage cu pigment maro (cafeniu) | 0 | ± | ± | 0 | 0 |
| Eritrofagocitoza | | | | | | |

0=lipsa modificărilor; ± = minim; + = ușoară; ++ = moderat; +++ = sever

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ALTINTAȘ, N. (2003). Past to present: echinococcosis in Turkey. In: Acta Tropica, no. 85(2), pp.105-112. DOI: 10.1016/s0001-706x(02)00213-9.
2. ANDERSON, P.H., BERRETT, S., BRUSH, P.J., HEBERT, C.N., PARFITT, J.W., PATTERSON, D.S. (1977). Biochemical indicators of liver injury in calves with experimental fascioliasis. Veterinary Record, no. 100(3), pp. 43-45. DOI: 10.1136/vr.100.3.43.
3. BALKAYA, İ. et. al. (2009). *Dicrocoelium dendriticum* ile Enfekte Koyun Karaciğerleri Üzerinde Parazitolojik ve Patolojik İncelemeler. In: Vet. Bil. Derg., vol. 4, pp. 169-175. Available: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/33811>.
4. BALKAYA, İ., ŞİMŞEK, S. (2010). Erzurum'da Kesilen Sığırlarda Hidatidosis ve Fasciolosis'in Yaygınlığı ve Ekonomik Önemi. In: Kafkas Univ Vet Fak Derg., vol. 16(5), pp. 793-797, DOI:10.9775/kvfd.2010.1597
5. BENZER, F., TEMİZER OZAN, S. (2003). *Fasciola hepatica* ile enfekte koyunlarda lipid peroksidasyonu, antioksidan enzimler ve nitrik oksit düzeyleri. In: Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, vol. 27(3), pp. 657-661. ISSN 657-661.
6. BUZA, Victoria, CHIHAI, Oleg, TĂLĂMBUȚA, Nina, NAFORNIȚĂ, Nicolae, VLASIUC, Ion. (2018). Aspecte epidemiologice ale hidatidozei bovine în zona centru a Republicii Moldova. In: Materialele Simpozionului Internațional „Ecologia funcțională a animalelor”, consacrat aniversării a 70 de ani de la nașterea academicianului Ion Toderaș, 21 septembrie 2018. Chișinău, pp. 169-175. ISBN 978-9975-3159-7-5.
7. CAMARA, L., PFISTER, J., AESCHLIMANN, A. (1996). Analyse histopathologique de foie de bovin infesté par *Dicrocoelium dendriticum*. In: Veterinary Research, vol. 27, pp. 87-92. Available: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902402/document>
8. CAMPO, R., MANGA-GONZALEZ, M.Y., GONZALEZ LANZA, C. (2000) Relationship between egg output and parasitic burden in lambs experimentally infected with different doses of *Dicrocoelium dendriticum*. In: Veterinary Parasitology, vol. 87, pp. 139-149. DOI: 10.1016/s0304-4017(99)00165-x.
9. CERCEL, I., TOMȘA, M., NAFORNIȚA, N. (2018). Dicrocelioza la ovine, dinamica sezonieră de invadare a gazdei complementare cu metacercari. In: Lucrări științifice, Univ. Agrară de Stat din Moldova. Chișinău, vol. 49: Medicina Veterinară: Materialele Simpozionului Științific Internațional „Probleme actuale și tendințe ale sectorului de creștere a animalelor și medicinei veterinare”, dedicat aniversării a 85 de ani de la fondarea UASM, pp. 28-30. ISBN 978-9975-64-298-9.
10. DESCO, M. et. al. (1989). Blood biochemistry values of sheep (*Ovis aries ligeriensis*). In: Comparative Biochemistry and Physiology, vol. 94(4), pp. 717-719. DOI: 10.1016/0300-9629(89)90622-1.
11. ERHAN, D. (2021). Tratat de parazitoze asociate ale animalelor domestice. Chișinău: Tipografia centrală. 1040 p. ISBN 978-9975-157-13-1.
12. EROL, Ayaz et. al. (2006). Endoparazitli Koyunlarda Bazı Biyokimyasal Parametreler. In: Türkiye Parazitoloji Dergisi, vol. 30(4), pp. 57-61.
13. JITHENDRAN, K.P., BHAT, T.K. (1996) Prevalence of dicrocoeliosis in sheep and goats in Himachal Pradesh, India. In: Veterinary Parasitology, vol. 61(3-4), pp. 265-271. DOI: 10.1016/0304-4017(95)00834-9.
14. HUNTLEY, J.F. et. al. (1984) The isolation and characterization of globule leucocytes: their derivation from mucosal mast cells in parasitized sheep. In: Parasite Immunology, vol. 6(4), pp. 371-390. DOI: 10.1111/j.1365-3024.1984.tb00809.X.
15. İRAK, Kıvanç et. al. (2019). Investigation of Some Biochemical Parameters in Sheep Naturally Infected with Cystic Echinococcosis. In: KSU Journal Of Agriculture and Nature, vol. 22(6), pp. 948-952. DOI:10.18016/ksutarimdog.a.vi.529603.
16. KATAYAMA, F. (1996) Alterations of the mucin components in bile duct epithelium associated with proliferating cholangitis. An experimental study (in Japanese). In: Hokkaido Igaku Zasshi, no. 71(5), pp. 585-598.
17. LEGESSE, D., GEMEDA, F. (2015) Comparison of Two Parasitological Tests and Post Mortem Examination to Detect Prevalence of Bovine Fasciolosis at Ambo Town Municipal Abattoir, West Shewa Zone, Ethiopia. In: Open Access Library Journal, no. 2, pp. 1-5. DOI: 10.4236/oalib.1101719.
18. MARTINEZ-MASENO, A.M., LUGUE, V.J., MORENO, T., REDONDO, E.S.H., MULAS, J., PERES, J. (1999). Liver pathology and immune response in experimental *Fasciola hepatica* infections of goats. In: Veterinary Parasitology, vol. 82(1), pp. 19-33. DOI: 10.1016/s0304-4017(98)00262-3.
19. MALEK, E.A. (1980) Snail-transmitted parasitic diseases, vol. 2. CRC Press, 342 p. ISBN 9781315897554.
20. MANGA-GONZALEZ, M.Y., GONZALEZ-LANZA, C., CABANAS, E., CAMPO, R. (2001) Contributions to and review of dicrocoeliosis, with special reference to the intermediate hosts of *Dicrocoelium dendriticum*. In: Parasitology, vol. 123(7), pp. 91-114. DOI: 10.1017/s0031182001008204.
21. MANGA-GONZALEZ, M.Y., GONZALEZ-LANZA, C. (2005). Field and experimental studies on *Dicrocoelium dendriticum* and dicrocoeliasis in northern Spain. In: Journal of Helminthology, vol. 79 (4), pp. 291-302, DOI: 10.1079/JOH2005323.
22. MEHLHORN, H., ed. (2001). Encyclopedic Reference of Parasitology: Biology, Structure, Function, 2nd ed. Berlin: Springer. 928 p. ISBN 978-3-540-29835-9.
23. MERT, N., KOZAT, S., EKIN, S., GÜNDÜZ, H., DENİZHAN, V. (2003). Doğal kronik Fasciolosisli koyunlarda serum sialik asit ve serum lipid-bağlı sialik asit düzeyleri. In: Ulusal Parazitoloji Kongres.

24. OTRANTO, D., TRAVERSA, D. (2002). A review of dicrocoeliosis of ruminants including recent advances in the diagnosis and treatment. In: *Veterinary Parasitology*, vol. 107(4), pp. 317-335. DOI: 10.1016/s0304-4017(02)00121-8.
25. OTRANTO, D., TRAVERSA, D. (2003). Dicrocoeliosis of ruminants: a little known fluke disease. In: *Trends in Parasitology*, no. 19(1), pp.12–15. DOI: 10.1016/s1471-4922(02)00009-0.
26. PERRY, B.D., RANDOLPH, T.F. (1999). Improving the assesment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. In: *Veterinary Parasitology*, vol. 84 (3-4), pp. 145-168. DOI: 10.1016/s0304-4017(99)00040-0.
27. RANUCCI, S., GROL-RANUCCI, H. (1978). Ricerche emato-chimiche in ovini con lesioni parassitaire del fegato. In: *Clinica Veterinaria*, vol. 101, pp. 324–333.
28. RANUCCI, S., MUGHETTI, L., AMBROSI, M., GRELLONI, V. (1981). Rilievi ematochimici, anatomo-istopatologici e parassitologici in ovini infetti da dicroceliosi. In: *Rivista di Zootecnia e Veterinaria (Italy)*, vol. 9(3), pp. 173-175.
29. SANCHEZ-CAMPOS, S. et. al. (1999). Oxidative stress and changes in liver antioxidant enzymes induced by experimental dicroceliosis in hamsters. In: *Parasitology Research*, vol. 85(6), pp. 468–474. DOI: 10.1007/s00436005057938.
30. SANCHEZ-CAMPOS, S. et. al. (2000). Morphologic and biochemical changes caused by experimentally induced dicroceliosis in hamsters (*Mesocricetus auratus*). In: *Comparative Medicine*, vol. 50(2), pp.147–152. ISBN 1532-0820. https://www.researchgate.net/publication/12461667_Morphologic_and_biochemical_changes_caused_by_experimentally_induced_dicroceliosis_in_hamsters_Mesocricetus_auratus.
31. SANCHEZ-ANDRADE, R., PAZSILVA, A., SUAREZ, J.L., ARIAS, M., LOPEZ, C., MORRONDO, P., SCALA, A. (2003). Serum antibodies to *Dicrocoelium dendriticum* in sheep from Sardinia (Italy). In: *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 57(1-2), pp. 1-5. DOI: 10.1016/s0167-5877(02)00215-5.
32. SANCHEZ-COMPOS, S., TUNAN, M.J., GONZALES, P., MARIN, J.J.G., GONZALES-GALLEGO, J. (1998). Enhanced bile formation induced by experimental dicrocoeliosis in the hamster. In: *Life Science*, vol. 63, pp. 1963-1974. Available: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00474-3](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00474-3).
33. SCHANTZ, P.M. et. al. (1995). Epidemiology and control of hydatid diseases. In: R.C.A. Thomson, A.J.L. Limberg, eds. *Echinococcus and Hydatid Disease*, UK, Bridless ltd, Guilford, pp. 231-331.
34. SINCLAIR, K.B. (1967). Pathogenesis of Fasciola and other liver-flukes. In: *Helminthological Abstracts*, vol. 36(2), pp. 115-34.
35. THEODORIDIS, Y., DUNCAN, J.L., MACLEAN, J.M., HIMONAS, C.A. (1991). Pathophysiological studies on *Dicrocoelium dendriticum* infection in sheep. In: *Veterinary Parasitology*, vol. 39(1-2), pp. 61–66. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(91\)90062-Z](https://doi.org/10.1016/0304-4017(91)90062-Z).
36. TOMȘA, M., NAFORNIȚA, N. (2011). Indicii biochimici ai organelor și țesuturilor de origine bovină în cazul afecțiunilor parazitare. In: *Culegeri de lucrări ale Simpozionului științific cu participare internațională, IȘPBZMV, Maximovca, 2011*, pp. 262-264. ISBN 978-9975-56-004-7.
37. YAMASHIRO, M., KOUUDA, W., KONO, N., TSUNEYAMA, K., MATSUI, O., NAKANUMA, Y. (1998). Distribution of intrahepatic mast cells in various hepatobiliary disorders. In: *An immunohistochemical study. Virchows Arch*, vol. 433(5), pp. 471–479. DOI: 10.1007/s004280050276.
38. АБАЛИХИН, Б.Г. (1982). Динамика активности энтерокиназов и щелочной фосфатазы кишечника романовских овец в норме и при экспериментальном дикроцелиозе. В: *Сборник научных трудов МВА К.И. Скрябина*, vol. 124, pp. 46-48.
39. ДЕМЕНТЬЕВ, И.С. (1970). Некоторые вопросы биологии и особенности эпизоотологии дикроцелиоза овец на юго-востоке Казахстана: Автореферат дис. канд. вет. наук. Оренбург, 20 с.
40. КУБЛИЦКЕНЕ, О. (1976). Патоморфология, лечение и восстановительные процессы при экспериментальном фасциозе. Вильнюс: Мокслас, с. 160.

INFORMAȚII DESPRE AUTOR

NAFORNIȚA Nicolae  <http://orcid.org/0000-0003-0032-6732>

asistent universitar, Departamentul II, Facultatea Medicină Veterinară, Universitatea Agrară de Stat din Moldova

E-mail: nicolainafornita@gmail.com

Data prezentării articolului: 02.02.2021

Data acceptării articolului: 12.04.2021