



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

EFFECTOS DE LA PARASITOSIS GASTROINTESTINAL-
PGI, EN LA METABOLÓMICA DE DOS RAZAS OVINAS

Tesis que para obtener el título de
LICENCIADA EN BIOLOGÍA

PRESENTA:

ROSA HALLEL AQUINO BEZIES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RICARDO ENRIQUE CAICEDO RIVAS



Marzo /2022

A mis pequeños sobrinos: Lari y Carlito

Agradecimientos

A mi familia por brindarme su apoyo incondicional.

A mis sobrinos, Carlito y Lari, por compartir conmigo su amor, alegría y curiosidad.

A mi director de tesis, el Dr. Ricardo Enrique Caicedo Rivas, por depositar su confianza, paciencia e invaluable conocimiento en mí.

A mi subdirectora de tesis, la Mtra. Mariana Paz Calderón Nieto, por su asesoría.

A mis profesores que, a través de su dedicación y entrega por la docencia, me han colmado de conocimientos e inspiración.

Al Laboratorio de Endocrinología de la Reproducción y Malacología por ser un agradable sitio de práctica.

ÍNDICE

RESUMEN	i
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Parasitosis gastrointestinal (PGI)	1
1.1.1 Filogenia, ubicación gastrointestinal y ciclo de vida de los parásitos encontrados	1
1.1.2 Epidemiología	6
1.1.3 Patología.....	8
1.1.4 Métodos de control	10
1.1.5 Diagnóstico	11
1.2 Metabolómica.....	12
2. ANTECEDENTES	13
2.1 Estudios metabolómicos en rumiantes.....	13
2.2 Metabolitos en ovinos con PGI.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3. 1 Pregunta de investigación	15
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. HIPÓTESIS	16
6. OBJETIVO GENERAL	17
6.1. Objetivos específicos	17
7. MATERIALES Y METODOLOGÍA	17
7.1 Animales	17
7.2 Parámetros fenotípicos, parasitológico y metabolómico	18
7.2.1 Método de FAMACHA	18
7.2.2 Medición de la condición corporal en ovinos	18
7.2.3 Hematocrito (%).....	19
7.2.4 Conteo de huevos por gramo de heces fecales (HPG).....	19
7.2.5 Metabolómica o perfil metabólico.....	20
7.3 Análisis estadístico.....	20
8. RESULTADOS	20
8.1 Animales	20
8.2 FAMACHA	22
8.3 Condición corporal	22

8.4 Hematocrito (%)	22
8.5 Conteo de huevos por gramo de heces fecales (HPG).....	23
8.5 Metabolómica.....	23
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIONES	42
11. BIBLIOGRAFÍA	43

RESUMEN

Los Parásitos Gastrointestinales-(PGI), producen grandes pérdidas económicas a nivel reproductivo y productivo en la ganadería de México, principalmente en la producción ovina y caprina, estos parásitos pueden ser protozoarios, nemátodos, platelmintos que se establecen en el tracto gastrointestinal de los ovinos. Los efectos de la PGI en el metaboloma sérico de ovejas naturalmente infectadas no han sido bien documentados. Este estudio tuvo como objetivo determinar los cambios en el metaboloma sérico que expresan los ovinos con la presencia de PGI en función de la especie de parásito y sus características fenotípicas y conocer la correlación entre los parámetros fenotípicos (CC, Hto, HPG y FAMACHA), parasitológicos y metabolómicos. Para ello, se identificaron las especies de parásitos GI y su relación cuantificada del porcentaje de Hto, los valores de HPG y la CC versus la concentración de Glu, PT, Alb, Cr, BR y FA en dos razas de ovejas: Criolla (n=83) y Dorper (n=100), en comparación con ovinos clínicamente sanos (ACS), todos los animales parasitados fueron por causa natural y no inducida a parásitos GI. En ovinos parasitados de ambas razas se expresó un decremento en el porcentaje de Hto y un incremento en la concentración de PT y BR independientemente de la especie de parásito, mientras que en las concentraciones de los metabolitos: de Glu, Alb, Cr y FA expresó incrementos y decrementos dependiendo de la especie de parásito en comparación con los ACS. Las ovejas de la raza Dorper expresaron cambios más significativos ($p<0.01$ y $p<0.05$) en los valores de Hto y de metabolitos en comparación con las ovejas Criollas. Esta investigación documenta por primera vez que de acuerdo con los cambios en los parámetros fenotípicos como: Hto, HPG, CC y el metaboloma sérico como resultado de los efectos de la carga parasitaria HPG de PGI; las ovejas de la raza Criolla presentaron mayor resistencia, o sea, presentaron cambios menos significativos a la carga parasitaria en relación con los metabolitos medidos y parámetros fenotípicos que los animales de raza como la Dorper, en este estudio, esa raza de ovinos Dorper mostraron altas tasas de mortalidad (23.3%), en animales recién nacidos y madres recién paridas. En conclusión: los datos obtenidos indican que

posiblemente los animales criollos presentan mayor capacidad adaptativa a las infecciones por PGI que los animales de razas puras. La disminución de los parámetros fenotípicos en ambas especies está ligada con la carga parasitaria y la especie de PGI.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Parasitosis gastrointestinal (PGI)

La parasitosis gastrointestinal (PGI) es una enfermedad causada por diferentes especies de parásitos nemátodos, platelmintos y protozoarios que infectan el tracto gastrointestinal (TGI) y glándulas anexas (e. g. hígado, vesícula biliar) de rumiantes (Gunathilaka *et al.*, 2018; Pinilla-León *et al.*, 2019; Mpofu *et al.*, 2020) y otros animales de interés económico (Kipper *et al.*, 2011; Maganga *et al.*, 2019; Nwafor *et al.*, 2019).

Cabe mencionar que en este estudio se utiliza el término *parasitosis* haciendo referencia a la infección parasitaria que se manifiesta con signos clínicos producto del daño ocasionado por el agente etiológico al sobreponerse o aprovecharse de la respuesta inmunitaria del hospedador (Schmid-Hempel, 2009; Maizels y McSorley, 2016; Pacheco-Yépez *et al.*, 2017), mientras que el concepto de *parasitismo* alude al tipo de interacción ecológica interespecífica no mutua entre el parásito y el hospedador (Raffel *et al.*, 2008; Wu, 2017; Sorci y Garnier, 2018) y es con frecuencia utilizado para referirse a la infección en el humano (Rodríguez-Sáenz, 2015), aunque algunos autores aquí mencionados no discriminan el uso de ambos términos como sinónimos.

1.1.1 Filogenia, ubicación gastrointestinal y ciclo de vida de los parásitos encontrados

La filogenia y distribución en el TGI (Dehority, 2002) de los parásitos gastrointestinales en ovinos reportados en libros de texto, literatura (Goldberg, 1952; Noble y Noble, 1952; Fernando, 1965; Mehlhorn, 2008; Craig, 2009a; Craig, 2009b; Stensvold *et al.*, 2010; Foreyt, 2013; Hooshyar *et al.*, 2015; Taylor *et al.*, 2015) y en distintas regiones del mundo: Australia (Durie, 1953; Roeber *et al.*, 2013; Abbott *et al.*, 2018), Nueva Zelanda (Vlassoff *et al.*, 2001), Papúa Nueva Guinea (Koinari *et al.*, 2012), África (Achi *et al.*, 2003; Sultan *et al.*, 2016; Brik *et al.*, 2018), Asia (Gadahi *et al.*, 2009; Priya y Veerakumari, 2017; Rajesh *et al.*, 2017; Jian *et al.*,

2018; Hajipour *et al.*, 2020; Ai *et al.*, 2021), Europa (Goodey, 1926; Sanna *et al.*, 2016; Huson *et al.*, 2017) y América (Shah, 1963; Desquesnes, 2004; Pinilla-León *et al.*, 2019) se resumen en la Tabla 1.

Los nemátodos, conocidos como “gusanos redondos”, incluyen muchas especies parasitarias de una amplia variedad de seres vivos (Blaxter, 2009), cuyo estilo de vida tiene orígenes independientes múltiples (Blaxter *et al.*, 1998; Blaxter y Koutsovoulos, 2014). La mayoría de los nemátodos gastrointestinales (NGI) en ovejas comparten un ciclo de vida similar debido a que pertenecen al orden *Strongylida* (Marchiondo *et al.*, 2019) de la clase *Chromadorea* del superfilo *Ecdysozoa*, por esto se caracterizan por poseer una cutícula colágena dura de tres capas que sufre cuatro mudas periódicas o ecdisis (Telford *et al.*, 2008) en estado larvario o juvenil (L1-L5), precedido por la eclosión del huevo, antes de alcanzar la etapa adulta (Wharton, 1986) en la región del TGI correspondiente a los 15 a 21 días (Vlassoff *et al.*, 2001). Las larvas de vida libre de la primera etapa (L1) eclosionan dentro de 24 horas bajo temperaturas de 26° C, se alimentan de bacterias en las heces y van mudando para dar lugar a larvas infecciosas de tercer estadio (L3) las cuales pueden sobrevivir muchos meses en los pastos hasta ser ingeridas y pasan a ser larvas parásitas (L4 y L5) que se convierten en gusanos adultos como se mencionó previamente (Abbott *et al.*, 2018).

Los parásitos protozoarios de ovinos es el grupo con mayor diversidad de phyla representativos, especialmente por los coccidios (Subclase *Coccidia*) y los kinetoplástidos (Clase *Kinetoplastea*). Como era de esperarse, debido a la diversidad de phyla de parásitos protozoarios, también existen ciertas variaciones en el ciclo de vida dependiendo si se pueden reproducir de forma sexual, asexual o ambas y si necesitan de uno (monoxenos) o más hospedadores (heteroxenos) para cumplir su ciclo de vida. Los miembros que pueden reproducirse tanto de forma sexual y asexual son los géneros monoxenos *Eimeria* spp. (López-Osorio *et al.*, 2020), *Cryptosporidium* spp. (Bouزيد *et al.*, 2013), *Isospora* spp., *Entamoeba* spp., *Giardia* spp., *Dientamoeba* spp. y *Balantidium* spp., mientras que *Toxoplasma gondii* (Dubey, 1998; Knoll *et al.*, 2014; Attias *et al.*, 2020) y *Trypanosoma* spp. (Berry *et al.*, 2019; Schwabl *et al.*, 2019) son heteroxenos con hospedadores

intermedios como bovinos, ovinos, porcinos, aves, roedores, felinos, moscas y mosquitos. De manera general se le denomina esporozoíto a la fase infectiva de los protozoarios, mientras que se conoce como trofozoíto cuando se encuentra en el hospedador. El ciclo comienza con la liberación del esporozoíto de la esporogonia (*fase exógena*) dentro del intestino del hospedador mediante la acción de enzimas digestivas o disrupción mecánica. La mayoría de los protozoarios llevan a cabo la reproducción asexual mediante fisión binaria, gemación o merogonia (esquizogonia) (*fase endógena*). En este último proceso, el trofozoíto incrementa a un gran tamaño mientras el núcleo se divide repetidamente hasta formar el meronte (esquizonte). Posteriormente, madura y cada núcleo adquiere una parte del citoplasma, de modo que se forma una estructura llena de organismos individuales llamados merozoitos que son liberados al romperse el meronte. Por otro lado, algunas especies también tienen una fase de reproducción sexual, llamada gametogonia (*fase endógena*), que consta de la formación y fertilización entre los micro y macrogametos, seguido de la formación de la pared del ooquiste esporulado y una fase de maduración de vida libre, llamada esporogonia, la cual varía en tamaño y forma según la especie (Foreyt, 2013; Taylor *et al.*, 2015; López-Osorio *et al.*, 2020).

Las principales especies de platelmintos en ovejas pertenecen a la clase *Cestoda* y *Trematoda*, siendo esta última la que alberga a las especies más estudiadas por su importancia económica y sanitaria, como *F. hepatica*. Los ciclos de vida son ampliamente variados entre los trematodos digenéticos, pero generalmente participan tres hospedadores; uno definitivo y uno o dos hospedadores parenéticos (intermedios) que comprenden a un primer hospedador molusco y un segundo hospedador que actúa como vehículo para la transmisión al hospedador definitivo. El hospedador definitivo infectado expulsa los huevos, producidos por los trematodos adultos, en un ambiente acuático donde pueden ser comidos pasivamente por el caracol o, bien, bajo condiciones de luz y temperatura, el embrión se convierte en una larva ciliada, llamada miracidio, que emerge del huevo. El miracidio localiza, se adhiere y penetra al caracol con ayuda de su papila cónica y una enzima citolítica. Después del proceso, que dura aproximadamente 30 minutos, el miracidio migra a un sitio específico, por ejemplo, el hepatopáncreas,

gónada o manto, según la especie del parásito y del hospedador. Cuando llega al sitio específico, pierde los cilios, se convierte en esporocisto, que posee células germinales indiferenciadas, y ocurre la reproducción asexual por poliembrionía o partenogonia. Del previamente mencionado proceso se obtiene una redia, que ya posee una boca, faringe y un intestino primitivo y continúa reproduciéndose asexualmente para dar lugar a las cercarias o, si las condiciones para el caracol no son óptimas, se genera una segunda generación de redias. Las cercarias emergen indefinidamente del caracol en respuesta a un cambio en la temperatura o la intensidad de luz. Las cercarias pueden infectar al segundo hospedador intermedio (e. g. insecto, crustáceo bentónico, pez, anfibio) o, las especies que no requieren de un segundo hospedador intermedio nadan en una película de agua, se adhieren a la vegetación, pierden sus colas y se enquistan. Esta es la etapa infecciosa, conocida como metacercaria, que ingiere el hospedador definitivo ya sea en el pastoreo o por depredación del segundo hospedador intermedio. Una vez ingeridas, se retira la pared externa durante el proceso de masticación y en el intestino se pierde la pared interna y ocurre la eclosión vía enzimática, donde emerge un trematodo juvenil, llamado marita, que migra al sitio predilecto (e. g. ductos biliares) donde se convierte en adulto y madura sexualmente (Esch, 2002; Taylor *et al.*, 2015).

Por otro lado, el ciclo de vida típico de los cestodos consta de dos fases: los vertebrados sirven como hospedadores finales, mientras que los invertebrados (e. g. artrópodos) y otros vertebrados como hospedadores intermedios. En el intestino del hospedador definitivo, comúnmente infectado por ingerir la carne del hospedador intermedio, el cestodo alcanza la etapa adulta hermafrodita que posee el escólex (órgano de retención), el cuello y segmentos repetidos (proglótides) que poseen un sistema reproductivo masculino y femenino cada uno. Los últimos segmentos (segmentos grávidos) llenos de huevos, producto del cruzamiento o autofertilización, se desprenden del resto del gusano y son eliminados por las heces fecales hasta llegar al pasto. Posteriormente los huevos son ingeridos por el hospedador intermedio (e. g. bovinos, ovinos) en el cual se van a liberar y eclosionar los huevos liberando la oncosfera, provista de ganchos, que penetra la pared

intestinal y migra hacia un sitio predilecto (e. g. músculos esqueléticos) donde pierde sus ganchos y se desarrolla en un determinado estado larvario (metacestodo), tal como cisticerco, cenuro, estrobilocerco, hidatídico o cisticercoide. El hospedador definitivo puede consumir este tejido muscular infectado, reanudando así el ciclo de vida del parásito (Heyneman, 1996; Taylor *et al.*, 2015).

Tabla 1. Taxonomía de las principales especies de parásitos gastrointestinales en ovejas según la filogenia molecular y la morfológica tradicional y su ubicación en el tracto gastrointestinal. Taxonomía en base a los datos de NCBI Taxonomy (Schoch *et al.*, 2020).

	Región	Phylum	Clase	Orden	Familia	Género	Especies			
NEMÁTODOS	Abomaso	Nematoda	Chromadorea	Strongylida	Haemonchidae	<i>Haemonchus</i>	<i>H. contortus</i>			
						<i>Mecistocirrus</i>	<i>M. digitatus</i>			
						<i>Teladorsagia</i> (<i>Ostertagia</i>)	<i>T. circumcincta</i> , <i>T. trifurcata</i> , <i>T. crimensis</i> , <i>T. pinnata</i> , <i>T. ostertagi</i> , <i>T. leptospicularis</i> , <i>T. bohemi</i>			
	Abomaso					Trichostrongylidae	<i>Trichostrongylus</i>	<i>T. axei</i>		
	Intestino delgado							<i>T. colubriformis</i> , <i>T. vitrinus</i> , <i>T. rugatus</i>		
	Intestino delgado						Molineidae	<i>Nematodirus</i>	<i>N. battus</i> , <i>N. filicollis</i> , <i>N. spathiger</i> , <i>N. abnormalis</i> , <i>N. furcatus</i> , <i>N. helveticus</i>	
							Cooperiidae	<i>Cooperia</i>	<i>C. curticei</i> , <i>C. mcmasteri</i> , <i>C. oncophora</i> , <i>C. punctata</i> , <i>C. pectinata</i>	
							Ancylostomatidae	<i>Bunostomum</i>	<i>B. trigonocephalum</i>	
						<i>Gaigeria</i>		<i>G. pachyscelis</i>		
							Chabertiidae	<i>Oesophagostomum</i>	<i>O. columbianum</i> <i>O. venulosum</i>	
	Colon							<i>Chabertia</i>	<i>C. ovina</i>	
	Intestino grueso							Strongylidae	<i>Strongylus</i>	<i>Strongylus</i> spp.
	Intestino delgado						Rhabditida	Strongyloididae	<i>Strongyloides</i>	<i>S. papillosus</i>
				Ascarididae	<i>Ascaris</i>	<i>A. ovis</i>				
			Enoplea	Trichinellida	Capillariidae	<i>Capillaria</i>	<i>C. bovis</i>			
Ciego					Trichuridae	<i>Trichuris</i>	<i>T. ovis</i>			
PROTOZOARIOS	Abomaso	Apicomplexa	Conoidasida (Subclase <i>Coccidia</i>)	Eucoccidiorida	Eimeridae	<i>Eimeria</i> (<i>Globidium</i>)	<i>E. gilvuthi</i>			
	Yeyuno, íleon						<i>E. ashata</i> , <i>E. bakuensis</i> (<i>E. ovina</i>) <i>E. intricata</i> , <i>E. marsica</i> , <i>E. dalli</i> , <i>E. pallida</i> <i>E. parva</i> , <i>E. feurei</i> , <i>E. granulosa</i> , <i>E. gonzalezi</i> , <i>E. punctata</i> , <i>E. weybridgei</i>			
	Yeyuno, íleon e intestino grueso						<i>E. ovinoidallis</i> <i>E. crandallis</i>			

	Yeyuno, íleon					<i>Isospora</i>	<i>Isospora</i> sp.				
	Intestino grueso				<i>Cryptosporidiidae</i>	<i>Cryptosporidium</i>	<i>C. parvum</i>				
	Hígado				<i>Sarcocystidae</i>	<i>Toxoplasma</i>	<i>T. gondii</i>				
	Intestino grueso	<i>Evosea</i>	-	<i>Mastigamoebida</i>	<i>Entamoebidae</i>	<i>Entamoeba</i>	<i>E. bovis</i> <i>E. ovis</i>				
		<i>Fornicata</i>	-	<i>Diplomonadida</i>	<i>Hexamitidae</i>	<i>Giardia</i>	<i>G. duodenalis</i>				
		<i>Parabasilis</i>	-	<i>Tritrichomonadida</i>	<i>Dientamoebidae</i>	<i>Dientamoeba</i>	<i>Dientamoeba</i> sp.				
	Intestino delgado y grueso	<i>Ciliophora</i>	<i>Litostomatea</i>	<i>Vestibuliferida</i>	<i>Balantiidae</i>	<i>Balantoides (Balantidium)</i>	<i>B. coli</i>				
Músculo liso subyacente al TGI	<i>Euglenozoa</i>	<i>Kinetoplastea</i>	<i>Trypanosomatida</i>	<i>Trypanosomatidae</i>	<i>Trypanosoma</i>	<i>T. cruzi</i> , <i>T. brucei</i> , <i>T. evansi</i> , <i>T. vivax</i> , <i>T. melophagium</i> antes <i>Megatrypanum melophagium</i>					
TREMATODOS	Rumen, retículo Duodeno (estadios inmaduros)	<i>Platyhelminthes</i>	<i>Trematoda (Subclase Digenea)</i>	<i>Plagiorchiida</i>	<i>Gastrothylacidae</i>	<i>Gastrothylax</i>	<i>G. crumenifer</i>				
					<i>Paramphistomidae</i>	<i>Cotylophoron</i>	<i>C. cotylophorum</i>				
						<i>Calicophoron</i>	<i>C. daubneyi</i>				
	Hígado				<i>Paramphistomum</i>	<i>P. microbothridium</i> , <i>P. ichikawai</i> , <i>P. gotoi</i> , <i>P. hiberniae</i> , <i>P. liorchis</i> , <i>P. microbothriodes</i> , <i>P. scotiae</i> , <i>P. leydeni</i> , <i>P. cervi</i> <i>P. streptocoelium</i> antes <i>Ceylonocotyle streptocoelium</i>					
						<i>Fascioladae</i>	<i>Fasciola</i>	<i>F. hepatica</i>			
							<i>Fascioloides</i>	<i>F. magna</i>			
						<i>Dicrocoeliidae</i>	<i>Dicrocoelium</i>	<i>D. dendriticum</i>			
	CESTODOS				Duodeno	<i>Cestoda</i>	<i>Cyclophyllidea</i>	<i>Strigeidida</i>	<i>Schistosomatidae</i>	<i>Schistosoma</i>	<i>S. mattheei</i>
								<i>Anoplocephalidae</i>	<i>Moniezia</i>	<i>M. expansa</i> <i>M. benedeni</i>	
									<i>Thysaniezia</i>	<i>T. giardi</i>	
		<i>Thysanosoma</i>	<i>T. actinoides</i>								
Intestino grueso		Conductos biliares y pancreáticos	<i>Taeniidae</i>	<i>Taenia</i>					<i>T. ovis</i> (larva <i>Cysticercus ovis</i>), oncosferas		
											<i>T. hydatigena</i> (larva <i>Cysticercus tenuicollis</i>)
					Hígado				<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i> , quistes hidatídicos y oncosferas	

1.1.2 Epidemiología

La incidencia, prevalencia, tasa de transmisión y gravedad de la infección por parásitos gastrointestinales (GI) puede atribuirse a las características del parásito y del hospedador y a las condiciones en las que se encuentra este.

En cuanto al *parásito* se debe considerar si es una infección monoespecífica o mixta (Stear *et al.*, 1998; Roy *et al.*, 2004; Vaughan *et al.*, 2006), la localización en el TGI, la especie y el número de parásitos ingeridos (Foreyt, 1990; Coop y Sykes, 2002; Roy *et al.*, 2004), la longitud del nemátodo (Stear *et al.*, 2003) y la distribución geográfica del parásito en función de ciertos factores climáticos y estacionales (Rinaldi *et al.*, 2015; Zaragoza-Vera *et al.*, 2021) que contribuyen a su desarrollo y supervivencia.

Los *aspectos del hospedador* incluyen el sexo, la edad (Hajipour *et al.*, 2020), la raza, la experiencia previa con los parásitos (Coop y Sykes, 2002), el estado inmunológico (Foreyt, 1990) y nutricional (Dargie, 1980). La raza (Bricarello *et al.*, 2005; Rocha *et al.*, 2011; Baptistiolli *et al.*, 2018) y la variación genética (Stear *et al.*, 2007) influyen en la calidad de la respuesta inmunitaria que se verá reflejada en la resiliencia y resistencia a los parásitos. Por ejemplo, la resistencia genética mediante la respuesta de la IgA controla la longitud del gusano (Stear *et al.*, 1999b) y, por ende, su fecundidad (Stear *et al.*, 1997). Los procesos adaptativos en el hospedador (e. g. anorexia, selección de dietas hiperproteicas, cambios en el TGI), resultantes de su propia regulación y de los parásitos, parecen ser los mecanismos subyacentes a su resiliencia y, a su vez, los que favorecen la supervivencia del parásito como parte de la coevolución de la relación hospedador-parásito (Hoste, 2001). El comportamiento del hospedador representa un rasgo angular en la epidemiología parasitaria al determinar tanto su supervivencia y reproducción frente a los parásitos (Hart, 1990; Hutchings *et al.*, 2001) como el riesgo de transmisión debido su comportamiento social, sexual (durante el apareamiento) (De Moraes *et al.*, 2010; Consalter *et al.*, 2017) y de forrajeo (Black y Kenney, 1984), aunque los parásitos como agentes selectivos en la personalidad también pueden influir en el comportamiento del hospedador de tal forma que incrementan la eficiencia de transmisión (Barber y Dingemanse, 2010) en lo que se conoce como “transmisión trófica aumentada por parásitos” (Lafferty, 1999).

Los *factores estresores ambientales* (Foreyt, 1990) en los que se encuentra sujeto el hospedador incluye el pasto contaminado con huevos o larvas (Uriarte *et al.*, 2003), la presencia de hospedadores intermedios (Choisy *et al.*, 2003; Jones *et*

al., 2015; Huson *et al.*, 2017), el pastoreo con rumiantes salvajes (Winter *et al.*, 2018) y si la madre gestante estaba infectada (Rodger *et al.*, 2006). La dieta (Valderrábano *et al.*, 2002), particularmente el suministro de proteína (Brown *et al.*, 1991; Coop *et al.*, 1995; van Houtert *et al.*, 1995; Steel, 2003; Bricarello *et al.*, 2005; Rocha *et al.*, 2011) y minerales (Coop y Holmes, 1996; Sykes y Coop, 2001), es otro factor que influye en la calidad de la respuesta inmunitaria del hospedador.

1.1.3 Patología

La mayoría de los signos de la infección por nemátodos, trematodos y protozoarios son inespecíficos: la pérdida de peso, las reducciones en la producción de leche y masa muscular, el crecimiento de lana y la ingesta de alimentos, alteraciones en el crecimiento corporal, diarrea, deshidratación, edemas en varias zonas del cuerpo, anemia, membranas mucosas pálidas, depresión, debilidad, muerte, etc. Sin embargo, pueden distinguirse algunas particularidades; en la infección por helmintos se puede observar una reducción del volumen de células empaquetadas (VCE), eosinofilia (Lawrence, 1980; Yacob *et al.*, 2009), ulceración, inflamación y hemorragia en varias regiones del TGI (Dargie, 1980), pero solo en la nematodiasis gastrointestinal se han encontrado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (Cortés *et al.*, 2020; Mamun *et al.*, 2020), mientras que los trematodos provocan abortos, mortinatos, necrosis (Dargie, 1987), hiperemia, protrusiones nodulares y otras lesiones tisulares en el intestino delgado (Tehrani *et al.*, 2015). La coccidiosis provoca abomasitis proliferativa (Maratea y Miller, 2007), lesiones en mucosa del abomaso (Ammar *et al.*, 2018), intestino delgado y grueso (Andrews, 2013), tenesmo, prolapso rectal, enteritis hemorrágica y muerte resultado de la destrucción masiva de células intestinales (Foreyt, 1990). En la infección por *Trypanosoma spp.*, por ejemplo, se presenta la pérdida de lana, alopecia con formación de costras, hipopión, abortos, disnea, muertes neonatales, nistagmo, presión en la cabeza, torsión lateral de la cabeza, pérdida de la sensibilidad facial, opacidad corneal, queratinización de la conjuntiva, signos nerviosos (e. g. paresia, incoordinación, temblores, torticolis, hiperexcitabilidad, rechinar de dientes,

decúbito lateral con remo, coma terminal) y lesiones e inflamación en varios órganos (Ikede y Losos, 1972; Ikede y Losos, 1975; Galiza *et al.*, 2011) resultado del tropismo tisular propio de su ciclo de vida (Silva-Pereira *et al.*, 2019). El parásito *Toxoplasma gondii* provoca apatía, letargo, presión en la cabeza, anorexia, lesiones en cerebro, cerebelo y otros órganos, hipotermia (Consalter *et al.*, 2017), hipertermia, reabsorción embrionaria (De Moraes *et al.*, 2010), muerte fetal y aborto con lesiones en cotiledones y otros órganos (Stelzer *et al.*, 2019).

Los signos típicos se pueden explicar en base a la interrelación de los mecanismos subyacentes a la infección. Está bien documentado que los NGI perjudican la productividad o rendimiento animal (e. g. ganancia de peso vivo, producción de lana y leche (Bermingham *et al.*, 2000; Greer *et al.*, 2005a; Louie *et al.*, 2007; Mavrot *et al.*, 2015) y crecimiento corporal (Stear *et al.*, 2003)) debido a la reducción de nutrientes disponibles, fundamentalmente de la proteína (deficiencia proteica) (Stear *et al.*, 2003), como resultado de los efectos del daño tisular y los requerimientos de la respuesta inmunitaria que reducen la eficiencia de conversión de alimento, mediante reducciones en la ingesta voluntaria de alimento, la eficiencia en la utilización de energía metabolizable (EM) (i. e. utilización de nutrientes disponibles) (Coop y Kyriazakis, 1999) y la digestión de alimento (principalmente proteína), y al incremento en la demanda nutricional (Sykes, 1994).

El daño tisular de las mucosas del TGI (Barker, 1973; Roy *et al.*, 2004), como el aumento en la permeabilidad vascular y la disrupción de la integridad epitelial, provoca la pérdida de sangre, conduciendo a anemia severa (Rowe *et al.*, 1988) y la fuga de proteínas plasmáticas (Barker, 1975; Stear *et al.*, 2003; Vaughan *et al.*, 2006), que induce una deficiencia proteica la cual limita la retención de nitrógeno (N) y la eficiencia en la utilización de EM para el crecimiento (Brown *et al.*, 1991). La deficiencia proteica también surge del incremento de la demanda nutricional de proteína (Stear *et al.*, 2003) y de aminoácidos, como la metionina (Met) (Liu *et al.*, 2002), dirigida a la síntesis proteica para mantener la integridad y función de los tejidos y montar una respuesta inmunitaria efectiva (Louie *et al.*, 2007). La respuesta inmunitaria se caracteriza por el incremento de la concentración de elementos involucrados en mecanismos inmunológicos (Curtain y Anderson, 1972; Alba-

Hurtado y Muñoz-Guzmán, 2013) y reducciones en la ingesta voluntaria de alimento (anorexia), la eficiencia en la utilización de EM (Greer, 2005) y el rendimiento (Greer *et al.*, 2005a; Greer *et al.*, 2005b). Kyriazakis *et al.* (1998) proponen a la anorexia como un resultado del mecanismo inmunológico de reconocimiento del patógeno, pero al parecer podría estar modulada por el agente etiológico para promover su transmisión a costa de su virulencia (Rao *et al.*, 2017; Hite y Cressler, 2019) o ser resultado de una sensación de saciedad provocada por la carga parasitaria en el intestino (Symons y Hennessy, 1981). La anorexia y la interrupción del metabolismo del nitrógeno (N), mientras que al mismo tiempo ocurre una pronunciada eosinofilia, provocan un control en la tasa de crecimiento (Kimambo *et al.*, 1988). La reducción en la ingesta voluntaria de alimento y del metabolismo y la retención del N (Poppi *et al.*, 1986) influyen en la selección de una dieta alta en proteína cruda (PC) para satisfacer la demanda proteica resultante de la infección (Kyriazakis *et al.*, 1994; Kyriazakis *et al.*, 1996).

1.1.4 Métodos de control

El método químico más recurrido es la administración profiláctica y terapéutica de antihelmínticos para interrumpir el ciclo de vida de nemátodos (Reinemeyer, 2016), trematodos y cestodos (Holden-Dye y Walker, 2014; Moreno y Lanusse, 2017) y de coccidiostatos en el caso de los coccidios (Dasenaki y Thomaidis, 2017), entre otros antiprotozoarios. Sin embargo, las malas prácticas de control (e. g. alta frecuencia y acción prolongada del tratamiento, *drench-and-shift* (Falzon *et al.*, 2014) hacia pastos con poblaciones pequeñas de nemátodos *in refugia*, rotación anual de grupos de antihelmínticos, infradosificación (Sargison *et al.*, 2007) o sobredosificación, entre otros (Niciura *et al.*, 2012)), probablemente por la falta de capacitación a productores de animales (Odden *et al.*, 2017; Mphahlele *et al.*, 2018) y el incumplimiento de lineamientos preventivos (e. g. ingesta diaria aceptable (IDA), límite máximo de residuos (LMR) (Saltmarsh, 2013), tiempo de espera (Fanning *et al.*, 2014)), provocaron problemas veterinarios, sanitarios y ecológicos a través de la generación de residuos de antimicrobianos (RA) (Beynon, 2012; Tsiboukis *et al.*,

2013; Dasenaki y Thomaidis, 2017; Moreno y Lanusse, 2017) y la emergencia de la resistencia a antimicrobianos (RAM) (Beyene, 2016), incluidos los antihelmínticos y anticoccidios, en parásitos de origen animal (Papadopoulos, 2008; Kotze y Prichard, 2016; Odden *et al.*, 2018a; Odden *et al.*, 2018b) y zoonóticos (Beesley *et al.*, 2017; Montazeri *et al.*, 2018; Fairweather *et al.*, 2020; Hasan *et al.*, 2021).

Debido a esto, se han usado los tratamientos selectivos dirigidos, basados en algunos indicadores clínicos y de producción (Gallidis *et al.*, 2009; Cornelius *et al.*, 2014; Schwarz *et al.*, 2020), en conjunto con prácticas sostenibles de manejo (Sayers y Sweeney, 2005; Maqbool *et al.*, 2016), incluida la implementación de diversas técnicas de pastoreo (Eysker *et al.*, 2005; Marley *et al.*, 2006), la introducción de parásitos susceptibles a antihelmínticos en ovejas, la suplementación de proteína y minerales, la aplicación de agentes de control biológico (e. g. escarabajos, hongos nematófagos, virus) (Soares *et al.*, 2020), vacunas (Newton y Meeusen, 2003; Vercruysse *et al.*, 2004; Dicker *et al.*, 2014; Britton *et al.*, 2020; Claerebout y Geldhof, 2020), nuevos antihelmínticos de amplio espectro, extractos vegetales (Athanasiadou *et al.*, 2001; Priya y Veerakumarim, 2017; Rajesh *et al.*, 2017) y la selección de animales resistentes y resilientes (Bisset y Morris, 1996; Bisset *et al.*, 2001; Greer, 2008; Aguerre *et al.*, 2018; Al Kalalkeh *et al.*, 2019) a partir de biomarcadores fisiológicos y genéticos (Pal y Chakravarty, 2020). Además, se ha demostrado la utilidad del tratamiento con corticosteroides como preventivo (Greer *et al.*, 2005b; Vaughan *et al.*, 2006) y de la suplementación de cobre y selenio como auxiliar y promotor de crecimiento (Fausto *et al.*, 2014).

1.1.5 Diagnóstico

Los métodos para diagnosticar la infección parasitaria comprenden diversas técnicas en función del tipo de muestra (e. g. sangre, suero, leche, heces fecales), el tipo de parásito (nemátodo, trematodo, protozooario), si se requiere o no el sacrificio del animal (pruebas *ante mortem* o *post mortem*) y el tipo de examinación (cuantitativa o cualitativa) para estimar la gravedad de la infección en el hospedador.

Los métodos *ante mortem* incluyen la evaluación de signos clínicos (e. g. comportamiento, pérdida de peso (Preston *et al.*, 2014), anorexia, anemia y edema submandibular asociado, diarrea (Eysker y Ploeger, 2000), puntaje de condición corporal (CC) (Cornelius *et al.*, 2014), producción de leche (Gallidis *et al.*, 2009; Schwarz *et al.*, 2020)) y la parasitológica fecal. El nivel de anemia provocada principalmente por los hábitos alimenticios de nemátodos hematófagos se puede estimar por la pérdida de sangre en la cantidad detectada en heces, la evaluación del color de las membranas mucosas, mediante el método FAMACHA, y los valores de glóbulos rojos (e. g. hematocrito (Hto) o VCE) (Eysker y Ploeger, 2000; Preston *et al.*, 2014).

La parasitología fecal comprende la examinación del olor, color, consistencia, presencia de sangre, moco y parásitos visibles, el conteo de larvas en pasto, el cultivo de larvas, la detección de huevos, larvas, quistes u ooquistes por técnicas de flotación, el recuento de huevos de gusanos fecales o conteo de huevos fecales (reportado como huevos por gramo de heces, [HPG]) (Eysker y Ploeger, 2000; Ballweber, 2006; Preston *et al.*, 2014), útil para confirmar la diarrea como signo de la parasitosis (Jacobson *et al.*, 2020) mediante la técnica cuantitativa McMaster (Cringoli *et al.*, 2004), y la identificación del género o especie mediante técnicas moleculares en base a los huevos u ooquistes recuperados de las heces (Le *et al.*, 2012; Roeber *et al.*, 2017; Trejo-Huitrón *et al.*, 2020).

En muestras de sangre generalmente se evalúan los niveles de pepsinógeno, gastrina, grelina, eosinofilia, biomarcadores de células inmunes y de inmunocompetencia y anticuerpos, mediante la prueba ELISA y de aglutinación modificada (Al-Adhami *et al.*, 2016), los cuales también son detectables en saliva y heces fecales (Eysker y Ploeger, 2000; Preston *et al.*, 2014). Además, se están utilizando herramientas estadísticas para la predicción del número y longitud de gusanos basados en rasgos cuantificados en animales vivos (Mair *et al.*, 2015).

Por otro lado, la examinación *post mortem* generalmente comprende la cuantificación del número y peso de los gusanos adultos recuperados del TGI (Eysker y Ploeger, 2000; Preston *et al.*, 2014).

1.2 Metabolómica

La metabolómica (o fenotipado metabólico) es el estudio sistemático dirigido o no dirigido del metaboloma, es decir, las concentraciones del conjunto completo de metabolitos de bajo peso molecular (generalmente <1.5 kDa) presentes en una muestra biológica (e. g. orina, plasma, leche, líquido cefalorraquídeo (LCR) (Teunissen *et al.*, 2018)) en cierto momento y condición (e. g. diferencias genéticas, enfermedades (Manchester y Anand, 2017), tratamientos, dietas, estímulos ambientales (O'Shea-Stone *et al.*, 2021)) como una huella química única resultante de procesos metabólicos específicos donde los metabolitos actúan como productos intermedios y finales (Altaf-UI-Amin *et al.*, 2018), a través del estudio de un perfil metabólico obtenido por tecnologías y plataformas analíticas que permiten identificar, cuantificar, procesar y analizar la información relativa a dichos metabolitos (Burgess *et al.*, 2014; Kaluarachchi *et al.*, 2017).

2. ANTECEDENTES

2.1 Estudios metabolómicos en rumiantes

Diversas investigaciones han demostrado la utilidad del enfoque metabolómico para estudiar la influencia de los factores intrínsecos y extrínsecos a los que están sujetos los pequeños rumiantes a partir de la identificación de los metabolitos más representativos en cada escenario como biomarcadores metabólicos en diversos tipos de muestras.

De hecho, autores interesados en copilar datos metabolómicos de una gran cantidad de especies han creado bases de datos electrónicas gratuitas, como Metabolomics Workbench (Sud *et al.*, 2015) y MetaboLights (Haug *et al.*, 2019), donde se puede encontrar todo tipo de información relacionada con un metabolito en particular a través de la redirección al trabajo original donde se detalla aún más la información. Goldansaz *et al.* (2017), interesados en analizar el estado de la metabolómica en las principales especies de ganado, generaron la base de datos electrónica LMDB (*livestock metabolome database*, disponible en <http://www.lmdb.ca>), que contiene información detallada (e. g. descripción, localización en biofluidos y tejidos, concentración, condición fisiológica, plataforma

analítica) de diversos metabolitos. Sin embargo, a pesar de ser una base bastante completa, al igual que las antes citadas, no dispone de información metabolómica en ovinos bajo condición de PGI.

2.2 Metabolitos en ovinos con PGI

Recientemente Whitman *et al.* (2021) propusieron la investigación del metaboloma en infecciones por helmintos en distintas áreas estratégicas, siendo la de mayor interés los metabolitos, y derivados de estos, como biomarcadores de la infección provenientes tanto de los parásitos como de la respuesta del hospedador. De manera general se sabe que la infección por helmintos, por ejemplo, provoca cambios en los niveles séricos de ciertos metabolitos y elementos en el hospedador, reflejándose en una hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e hiper- o hipoproteinemia, aumento en la excreción de N urinario y en los niveles séricos de pepsinógeno o enzimas derivadas de hígado en infecciones abomasales o hepáticas y, particularmente, en la nematodiasis gastrointestinal se ha documentado el aumento de colecistoquinina (CCK) y la disminución de ácidos grasos volátiles (AGV) en el rumen (Dargie, 1980). No obstante, se va a expresar una combinación determinada de estos cambios en una cierta infección.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metaboloma refleja el estado metabólico de un organismo debido a que los metabolitos son los productos intermedios y finales de los distintos procesos celulares en respuesta a una condición externa o interna al organismo. En ovinos se han observado cambios en el metaboloma del tejido del músculo esquelético y hepático por la pérdida de peso (Palma *et al.*, 2016) y cambios en el metaboloma ruminal en distintas condiciones de pastoreo (Zhang *et al.*, 2019; Scano *et al.*, 2020) y en función de la edad y requerimiento nutricional (Li *et al.*, 2020). En otras especies, incluido el humano, se han descrito cambios en metabolitos séricos y en otros tejidos asociados con la anorexia nerviosa (Föcker *et al.*, 2020), el cambio de peso corporal (Vijay y Valdes, 2019; Bihlmeyer *et al.*, 2021) y la lesión tisular en

órganos correspondientes inducida por patologías cardíacas (Bai *et al.*, 2020), trastornos degenerativos (Southan *et al.*, 2020), sepsis (Cui *et al.*, 2020) y otros mecanismos relacionados con la respuesta inmunitaria a infecciones y vacunas (Gray *et al.*, 2015; Diray-Arce *et al.*, 2020). Los efectos de la PGI incluyen pérdida de peso, anorexia, lesiones tisulares en el TGI e inducción de la respuesta inmunitaria del hospedador (ver 1.1.3 *Epidemiología*). Debido a esto, es posible que el metaboloma en suero experimente una variación en su composición en ovejas con PGI, resultado de los efectos de esta.

3. 1 Pregunta de investigación

¿Los efectos de la PGI modifican la composición del metaboloma sérico en ovinos?

4. JUSTIFICACIÓN

En México, entre los estudios en ovinos, se ha documentado la prevalencia de ciertos parásitos helmintos, como *H. contortus*, *T. colubriformis*, *S. papillosus*, *T. ovis* y *F. hepatica*, en relación con el mes de sacrificio, el origen (González-Garduño *et al.*, 2011a), la edad, el sexo y el estado fisiológico de las ovejas (López-Ruvalcaba *et al.*, 2013); la identificación de algunas especies como *T. actinoides* (Alvarado *et al.*, 2011) y once miembros de coccidios *Eimeria* spp. mediante técnicas moleculares (Trejo-Huitrón *et al.*, 2020); el diseño de tratamientos antihelmínticos que reduzcan el desarrollo de resistencia (Alcalá-Canto *et al.*, 2017); el hallazgo de una variación elevada en la resistencia a parásitos GI en la raza Katahdin x Pelibuey y el conteo de HPG como un buen indicador para estimar la carga parasitaria de *H. contortus* (González-Garduño *et al.*, 2013b) y el uso de *G. ulmifolia* como suplemento alimenticio (Le Bodo *et al.*, 2020). Incluso se ha estudiado la prevalencia de parásitos GI en caballos (Romero *et al.*, 2020). Sin embargo, no hay documentación a cerca de los efectos de la PGI en el metaboloma sérico de ovinos infectados bajo ninguna condición.

Además, la PGI ocasiona grandes pérdidas económicas en todo el mundo desde hace décadas (Bisset, 1994; Corwin, 1997; Sackett *et al.*, 2006; Pandian *et*

al., 2015; Charlier *et al.*, 2020; Hajipour *et al.*, 2020) debido a la inversión financiera en tratamientos para el control de parásitos, el decomiso de productos infectados y la reducción de la productividad animal. En 2017, Rodríguez-Vivas *et al.*, calcularon en México una pérdida económica anual de \$599.79 dólares americanos debido a las pérdidas en el rendimiento productivo en bovinos no tratados contra parásitos nemátodos (US\$445.10), coccidios *Eimeria* spp. (US\$23.78) y trematodos hepáticos *F. hepatica* (US\$ 231.67). Por otro lado, la PGI es un inminente problema sanitario debido a que algunos parásitos zoonóticos: *Ascaris* sp. *Cryptosporidium* sp., *Giardia* sp., *Taenia* spp., *Toxoplasma* sp., *Trichinella* spp., *Fasciola* spp., *Echinococcus* spp. y *Balantidium* sp. son fácilmente transmitidos mediante la red trófica y ecológica y las actividades antropogénicas (Slifko *et al.*, 2000; Chalmers, 2014; Rahman *et al.*, 2020).

Analizar la composición y variación del metaboloma sérico en ovejas con PGI permitirá conocer la influencia que tienen sus efectos en conjunto sobre el metabolismo y fisiología del hospedador y, por ende, conocer más acerca de la interacción parásito-hospedador, la epidemiología y la patología parasitaria. Además, el reconocimiento de los metabolitos como biomarcadores patológicos sensitivos contribuirá en la elaboración de perfiles metabólicos que podrían utilizarse como un nuevo método de diagnóstico, concomitante con la diagnosis clásica, de diversas infecciones parasitarias y, por consiguiente, diseñar medidas de control sustentables que mejoren la producción del ganado ovino, ya que es una actividad económica de fácil manejo, ciclo generacional corto y altas tasas de reproducción y, por otro lado, que reduzcan significativamente la tasa de infección por parásitos zoonóticos.

5. HIPÓTESIS

Los ovinos parasitados expresan una variación compositiva, en términos de concentración, en el metaboloma sérico como resultado de los efectos de la PGI. Esta variación depende de la raza de la oveja y la especie de parásito.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la concentración de los metabolitos séricos en ovejas de la raza Criolla y Dorper naturalmente parasitadas con cada especie o género de parásito GI identificado.

6.1. Objetivos específicos

1. Identificar los cambios en el porcentaje de Hto y las concentraciones de metabolitos séricos y la enzima FA en ovejas parasitadas en comparación con los ACS de ambas razas de ovejas.
2. Determinar la influencia de la raza de la oveja en los cambios en el metaboloma sérico y, por consiguiente, identificar la raza más resistente a parásitos GI.
3. Determinar la relación entre los parámetros fisiológicos, parasitológicos y metabolómicos en ovejas parasitadas.
4. Evaluar viabilidad de la utilización de biomarcadores, como un enfoque metabolómico, para el diagnóstico de la PGI.

7. MATERIALES Y METODOLOGÍA

7.1 Animales

El estudio consistió en la selección y muestreo mensual, durante 48 meses consecutivos, de ovejas hembra de dos razas: Criolla (n = 83) y Dorper (n=100), provenientes de diferentes zonas ecológicas de los Estados de Puebla y Tlaxcala, con un rango de edad entre 14 a 26 meses. Estos animales se sometieron a un sistema de pastoreo semi-intensivo; las ovejas Dorper pastoreaban todo el día y las de la raza Criolla pastoreaban dos veces al día, y las ovejas de ambas razas bebían agua estancada en charcas ubicadas en las orillas del camino, así como de riachuelos. Por otro lado, el lugar donde descansaban y permanecían encerrados cuando no estaban pastoreando estaba lleno de su propio estiércol y se les alimentaba con alfalfa (cuando estaba disponible), granos de maíz y plantas de maíz

secas; además, disponían de suficiente agua durante el día. La infestación de los ovinos fue de tipo natural.

7.2 Parámetros fenotípicos, parasitológico y metabólico

Los parámetros fenotípicos que se evaluaron fueron: FAMACHA, puntaje de Condición Corporal (CC) y Hematocrito (%); como parámetro parasitológico se consideró el conteo de huevos por gramo de heces fecales (HPG) y para el estudio metabólico, para elaborar el perfil metabólico, se colectaron 183 muestras de sangre cada trimestre durante 24 meses, es decir, 8 muestras por oveja de ambas razas. Cabe señalar que para *Eimeria* spp. solamente reportamos lo correspondiente al perfil metabólico. La evaluación de los parámetros fenotípicos y la parasitología fecal fue mensualmente, es decir, 24 muestras por oveja de ambas razas durante los años 2018 y 2019.

7.2.1 Método de FAMACHA

Este sistema consistió en estimar el grado de anemia de cada oveja a partir de la comparación del color de la conjuntiva ocular con la escala de cinco categorías establecida en la tabla de color de ojos (rojo= no anémico, rojo-rosa= no anémico, rosa = levemente anémico, blanco-rosa=anémico, blanco=severamente anémico), correlacionando el grado de palidez conjuntival con la gravedad de la anemia (van Wyk y Bath, 2002). Considerando este rango de coloración como de 1 a 5 en orden de tonalidad, por ejemplo, 3 es el valor intermedio donde el ganadero decide o no desparasitar y 5 refleja el grado más severo de anemia y, por lo tanto, la oveja debe de ser desparasitada. Este método es utilizado en ovinos con haemonchosis.

7.2.2 Medición de la condición corporal en ovinos

El puntaje de CC estima la condición muscular y el desarrollo del tejido adiposo a través de la palpación de estos tejidos en la región lumbar sobre y alrededor de las vértebras del lomo, específicamente en las apófisis óseas espinosas y transversas, estableciendo como referencia cinco condiciones (1-5): emaciado, delgado,

promedio, gordo y obeso, de acuerdo con la agudez y prominencia que se palpen las apófisis, la llenura del área del músculo ocular y su grado de cobertura de tejido adiposo entre las apófisis espinosas y transversas y la accesibilidad al tejido muscular y adiposo por debajo de las apófisis transversas (Russel, 1984; Thompson y Meyer, 1994). El puntaje de CC es una herramienta muy útil para determinar aspectos óptimos relacionados con el rendimiento reproductivo (Russel, 1984; Yilmaz *et al.*, 2011; Cranston *et al.*, 2017), superar las diferencias en el peso vivo y la raza (McHugh *et al.*, 2018) y como indicador selectivo para el tratamiento selectivo dirigido en el control de nemátodos (Cornelius *et al.*, 2014). Recientemente se ha sugerido predecir el puntaje de CC en ovejas, mediante el método de regresión lineal, tomando en cuenta la relación entre el antecedente del puntaje de CC y el peso vivo registrado a lo largo de la vida del animal (Semakula *et al.*, 2020).

7.2.3 Hematocrito (%)

El Hto, también conocido como VCE, corresponde al volumen concentrado de glóbulos rojos en relación con la sangre total y se expresa porcentualmente. Es uno de los parámetros sanguíneos característico en un conteo de sangre completo que se evalúan para diagnosticar la anemia, policitemia, estado de hidratación, entre otros (Kundrapu *et al.*, 2018; Mondal y Budh, 2019). Este parámetro se determinó por cada oveja mediante la centrifugación de sangre de la arteria yugular en tubos capilares que contenían EDTA (ácido etilendiaminotetraacético-anticoagulante) durante 5 minutos a 12000 rpm en una centrífuga de micro-hematocrito (centrífuga de hematocrito, velocidad 200-14000 rpm, Modelo MD1424; Científica SENNA). Los tubos se leyeron conforme a la tabla de porcentaje de Hto.

7.2.4 Conteo de huevos por gramo de heces fecales (HPG)

La parasitología fecal consistió en coleccionar materia fecal y cuantificar por cada oveja durante 24 meses consecutivos el número de HPG, mediante la cámara de McMaster modificada. Las heces fecales se diluyeron en una concentración saturada de NaCl (1 gramo de heces/30 ml), con una densidad de 1.020,

permitiendo una susceptibilidad de 100, es decir, al observar un huevo en la muestra equivale a un contenido de 100 HPG. Las muestras se observaron al microscopio de la marca Olympus (Japan) con aumento de 10x.

7.2.5 Metabolómica o perfil metabólico

Se realizó un estudio sistemático del perfil de los metabolitos en muestras de sangre de la arteria yugular, las cuales se tomaron cada trimestre durante 48 meses, obteniéndose en total 8 muestras de sangre por cada oveja. Estas muestras de sangre fueron centrifugadas durante 15 minutos a 3000 rpm y los sueros obtenidos fueron preservados en tubos Eppendorf a -20°C, hasta el posterior análisis de los siguientes metabolitos: Glucosa (Glu) (mg/dL), Proteína total (PT) (mg/dL), Albúmina (Alb) (mg/dL), Creatinina (Cr) (mg/dL), Bilirrubina (BR) (mg/dL) y la enzima Fosfatasa alcalina (FA) (U/L). El análisis se llevó a cabo mediante kits listos para su uso de las marcas LICON Stanbio (Stanbio Laboratory-Boerne-Texas, USA) y Biosystem (Biosystems S.A., Barcelona-España). Cada metabolito se midió a una absorbancia distinta en un espectrofotómetro (Spectronic 20).

7.3 Análisis estadístico

Los datos de los parámetros fenotípicos y la parasitología fecal obtenidos mensualmente fueron agrupados trimestralmente y las muestras de sangre para la elaboración del perfil metabólico, ya obtenidas por trimestre, fueron analizadas directamente. Estos datos se agruparon en 8 réplicas independientes en cada muestreo por oveja y se analizaron mediante análisis de varianza, seguido de la prueba de rango múltiple de Duncan's entre más de dos medias y la prueba de t-Student entre ocho medias.

8. RESULTADOS

8.1 Animales

La alimentación de las ovejas de ambas razas fue muy irregular debido a que, en la época seca, entre los meses de febrero a mayo, hay escases de alimento por la

falta de lluvias, las cuales suelen presentarse entre los meses de mayo a octubre o, incluso, principios de noviembre. Por esto, los ganaderos recurren al pastoreo y a la trashumancia debido a que los pastos son insuficientes y muy fibrosos con bajo contenido nutricional para las ovejas.

Durante el periodo de estudio muchos animales murieron por la falta de tratamientos adecuados para controlar las cargas de los parásitos GI, especialmente las hembras gestantes y postparturientas de la raza Dorper a causa de la infección por *H. contortus* y *F. hepatica*, ya que la mayoría de las ovejas fueron tratadas con Ivermectina. Las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *Fasciola hepatica* diseminaron el parásito a otras ovejas a través de la alimentación con alfalfa contaminada con metacercarias. Esto se controló con la administración de Closantel (5 mg/kg) (N-{5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil}-2-hidroxi-3,5 diyodebenzamide) y multivitamínicos, estos para incrementar la capacidad de la respuesta inmunitaria de las ovejas parasitadas, reduciendo la mortalidad por fascioliasis a un total de 0.3%. Las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Oesophagostomum* spp. también sufrieron decesos a pesar de la baja prevalencia de este parásito.

Tabla 2. Promedio del conteo de HPG y el error estándar de cada muestra (promedio \pm EE) agrupada por trimestre correspondiente a 24 meses consecutivos por especie de parásito GI y la prevalencia (%) de cada uno de estos.

Especie de parásito	Mes de muestreo de HPG					Prevalencia (%)
	Enero	Abril	Julio	Octubre	Promedio	
<i>Ascaris</i> spp.	300.0 \pm 31.5	450.0 \pm 37.5	750.0 \pm 61.2	850.5 \pm 71.3	587.5 \pm 50.4	1.56
<i>Trichostrongylus</i> spp.	300.0 \pm 12.4	400.0 \pm 62.7	1200.0 \pm 98.7	1800.0 \pm 111.2	925.0 \pm 71.7	32.91
<i>Strongylus</i> spp.	800.0 \pm 62.1	1100.0 \pm 34.8	600.0 \pm 78.5	1800.0 \pm 21.1	1075.0 \pm 46.8	38.15
<i>Trichuris ovis</i>	200.0 \pm 23.7	100.0 \pm 9.5	600.0 \pm 37.9	800.0 \pm 56.2	425.0 \pm 31.9	7.69
<i>Oesophagostomum</i> spp.	500.0 \pm 39.1	400.0 \pm 41.7	800.0 \pm 90.3	1100.0 \pm 98.3	700.0 \pm 31.6	2.56
<i>Haemonchus contortus</i>	1200.0 \pm 67.5	2000.0 \pm 234.1	1400.0 \pm 134.6	1100.0 \pm 87.8	1425.0 \pm 131.0	21.25
<i>Fasciola hepatica</i>	900.0 \pm 10.5	1100.0 \pm 10.9	800.0 \pm 60.0	1800.0 \pm 15.0	1150.0 \pm 29.2	1.32

Los parásitos GI identificados con mayor prevalencia fueron: *Strongylus* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Haemonchus contortus*, mientras que *Ascaris* spp. y *Fasciola hepatica* fueron las especies con menor prevalencia (Tabla 2). Cabe señalar que las especies *H. contortus* y *F. hepatica* infectaron particularmente a las

ovejas de la raza Dorper, mientras que *Oesophagostomum* spp. solamente se encontró en ovejas de la raza Criolla (Tabla 3).

8.2 FAMACHA

El grado de anemia más severo lo presentaron ovejas de la raza Dorper parasitadas con *H. contortus*, seguido de las ovejas de esta misma raza parasitadas con *F. hepatica* y de las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Oesophagostomum* spp. Las ovejas de ambas razas parasitadas con *Ascaris* spp. obtuvieron un valor intermedio (Tabla 3).

8.3 Condición corporal

El puntaje de CC más bajo fue observado en ovejas de la raza Dorper parasitadas con *H. contortus*, seguido de las ovejas de esta misma raza parasitadas con *F. hepatica* y de las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Strongylus* spp. (Tabla 3). En un CC disminuido no debe descartarse que sea resultado, además, de desnutrición y enfermedades producidas por otros agentes etiológicos distintos a los parásitos.

8.4 Hematocrito (%)

Como era de esperarse, debido a la estrecha relación inversa entre el valor de FAMACHA y el porcentaje de Hto, las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *H. contortus* y *F. hepatica* y las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Oesophagostomum* spp. exhibieron los porcentajes de Hto más disminuidos. Interesantemente, las ovejas de ambas razas parasitadas con *Ascaris* spp. también exhibieron un porcentaje disminuido, aunque tuvieron un valor de FAMACHA intermedio (Tabla 3).

Tabla 3. Promedio y error estándar (promedio \pm EE) de cada muestra agrupada por trimestre correspondiente a 24 meses consecutivos de los valores de parámetros FAMACHA, CC y HPG por especie de parásito GI y por raza ovina.

Especie de parásito	Parámetro				Raza ovina
	FAMACHA	CC	Hto (%)	HPG	
<i>Ascaris</i> spp.	3.0 \pm 0.1	2.8 \pm 0.3	23.5 \pm 1.6	587.5 \pm 50.4	Dorper/Criolla
<i>Trichostrongylus</i> spp.	3.1 \pm 0.2	2.5 \pm 0.6	29.5 \pm 3.1	925.0 \pm 71.2	Dorper/Criolla
<i>Strongylus</i> spp.	3.2 \pm 0.1	2.4 \pm 0.01	28.4 \pm 2.4	1075.0 \pm 46.8	Dorper/Criolla
<i>Trichuris ovis</i>	3.3 \pm 0.2	3.9 \pm 0.3	25.1 \pm 0.5	425.0 \pm 31.8	Dorper/Criolla
<i>Oesophagostomum</i> spp.	4.2 \pm 0.4	3.2 \pm 0.4	23.4 \pm 1.6	700.0 \pm 88.3	Criolla
<i>Haemonchus contortus</i>	4.6 \pm 0.3	2.0 \pm 0.8	16.3 \pm 1.2	1425.5 \pm 131.0	Dorper
<i>Fasciola hepatica</i>	4.5 \pm 0.6	2.2 \pm 0.2	20.5 \pm 2.0	1150.0 \pm 29.2	Dorper

8.5 Conteo de huevos por gramo de heces fecales (HPG)

El valor de HPG varió en función de la especie de parásito y el trimestre promediado de muestreo. El valor más alto de HPG para la mayoría de los parásitos fue durante el último trimestre de la temporada de lluvias que corresponde al valor asentado en el mes de octubre, excepto para *H. contortus* que el valor más alto se obtuvo en el trimestre correspondiente al valor asentado en el mes de abril. Las especies con mayor prevalencia también obtuvieron los valores más altos en el promedio de HPG: *H. contortus*, *Strongylus* spp., *Trichostrongylus* spp. y *F. hepatica* a pesar de ser la especie con menor prevalencia (Tabla 2).

A partir de los valores obtenidos en los parámetros previamente mencionados observamos una correlación negativa entre el valor de FAMACHA y el puntaje de CC y el porcentaje de Hto, mientras que FAMACHA tiene una correlación positiva con HPG (Tabla 3).

8.5 Metabolómica

La variación de los valores en el porcentaje de Hto y en la concentración de los metabolitos de interés y la enzima FA, así como su diferencia significativa, entre los animales clínicamente sanos (ACS) y las ovejas parasitadas de la raza Dorper y Criolla, se resumen en las tablas 4 y 5 respectivamente. Las gráficas 1 a la 16 evidencian visualmente esta variación.

Las ovejas parasitadas de ambas razas expresaron un decremento significativo en el porcentaje de Hto, siendo las parasitadas con *Trichostrongylus* spp. y *Strongylus* spp. las menos afectadas, mientras que las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *F. hepatica* y *H. contortus* (Gráfica 1) y las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Ascaris* spp. y *Oesophagostomum* spp. (Gráfica 2) mostraron un decremento más significativo.

La concentración de Glu en ovejas parasitadas de ambas razas incrementó significativamente, especialmente por *Strongylus* spp., mientras que las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *F. hepatica* y *H. contortus* (Gráfica 3) y las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Oesophagostomum* spp. (Gráfica 4) expresaron un decremento significativo.

Tabla 4. Medidas y errores estándar (promedio±EE) de los valores séricos de Hto, cinco metabolitos y la enzima FA de ovejas de la raza Dorper respecto a la especie de parásito GI y en contraste con los ACS. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* p<0.05 y ** p<0.01) entre ovinos con parásitos GI y ACS.

Especie de parásito	Hematocrito (%)	Glucosa (mg/dL)	Proteína total (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Bilirrubina (mg/dL)	Fosfatasa alcalina (U/L)
ACS	38.0±0.2	75.8±8.2	7.8±1.1	3.5±0.1	0.95±0.01	0.2±0.01	37.2±0.8
<i>Ascaris</i> spp.	23.5±1.6**	105.4±5.1**	11.7±0.8*	7.7±1.2**	6.9±0.7**	11.5±0.3**	14.6±1.6**
<i>Trichostrongylus</i> spp.	29.5±3.1**	103.1±9.4**	11.6±0.9*	6.3±1.3**	10.5±0.1**	11.9±1.5**	38.4±1.4
<i>Strongylus</i> spp.	28.4±2.4**	118.3±3.1**	11.8±1.0*	7.2±0.5**	9.8±0.7**	10.7±0.9**	56.6±2.1**
<i>Trichuris ovis</i>	25.1±0.5**	85.4±2.9**	10.4±0.9*	7.8±0.2**	10.5±1.6**	11.8±0.4**	2.3±0.6**
<i>Haemonchus contortus</i>	16.3±1.2**	39.4±1.8**	8.5±0.7	0.4±0.0**	10.4±0.29**	9.5±0.3**	3.1±0.2**
<i>Fasciola hepatica</i>	20.5±2.0**	56.2±3.5**	9.3±0.5*	9.5±0.3**	9.1±0.3**	10.2±0.4**	8.7±1.3**
<i>Eimeria</i> spp.	27.5±1.4**	104.4±5.4**	11.4±1.2*	7.4±1.6**	6.4±0.9**	12.2±1.2**	5.9±1.2**

La mayoría de los parásitos provocaron un incremento significativo en la concentración de PT en ovejas de ambas razas, excepto *H. contortus* que no provocó un cambio significativo en las ovejas de la raza Dorper, mismas que expresaron un mayor incremento al estar parasitadas con *Strongylus* spp., *Ascaris* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Eimeria* spp. (Gráfica 5) al igual que las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Oesophagostomum* spp. y *Strongylus* spp. (Gráfica 6).

La concentración de Alb experimentó un incremento significativo en ovejas parasitadas de ambas razas, excepto en las ovejas Dorper parasitadas con *H. contortus* que expresaron un decremento significativo (Gráfica 7). El incremento fue

mayor en las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *F. hepatica* (Gráfica 7), mientras que en las ovejas de la raza Criolla fue similar entre casi todas las especies de parásitos, excepto por *Oesophagostomum* spp. (Gráfica 8).

Las ovejas parasitadas de ambas razas expresaron un incremento significativo en la concentración de Cr, excepto las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *H. contortus* (Gráfica 9) que experimentaron un decremento significativo. Las ovejas Dorper parasitadas con *F. hepatica* (Gráfica 9) y las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Trichostrongylus* spp., *Oesophagostomum* spp. y *Eimeria* spp. expresaron un mayor incremento (Gráfica 10).

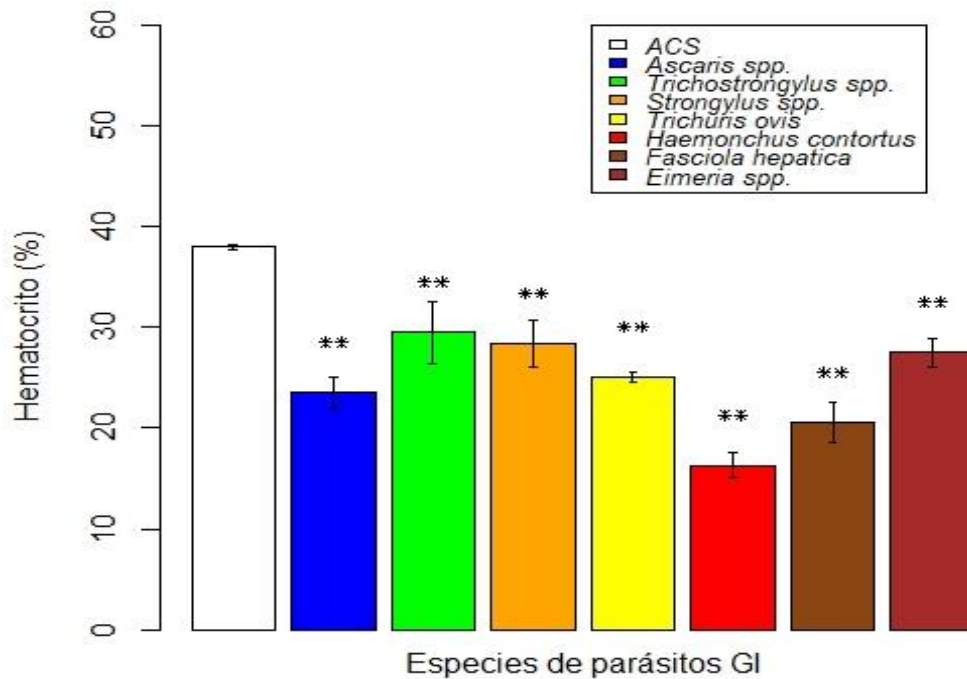
Tabla 5. Medidas y errores estándar (promedio±EE) de los valores séricos de Hto, cinco metabolitos y la enzima FA de ovejas de la raza Criolla respecto a la especie de parásito GI y en contraste con los ACS. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* p<0.05 y ** p<0.01) entre ovinos con parásitos GI y ACS.

Especie de parásito	Hematocrito (%)	Glucosa (mg/dL)	Proteína total (mg/dL)	Albumina (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Bilirrubina (mg/dL)	Fosfatasa alcalina (U/L)
ACS	38.0±3.2	78.4±1.4	7.6±1.5	3.7±0.0	1.1±0.1	0.2±0.01	25.6±3.9
<i>Ascaris</i> spp.	23.5±0.5**	98.7±3.4**	10.1±2.2*	6.8±0.4**	2.9±0.1**	0.5±0.1**	17.4±2.1**
<i>Trichostrongylus</i> spp.	29.5±3.1**	108.2±4.3**	10.7±2.1*	6.5±0.3**	6.1±0.4**	2.2±0.1**	32.4±0.9**
<i>Strongylus</i> spp.	28.4±2.4*	118.6±3.9**	11.8±1.0*	6.6±0.2**	4.3±0.4**	2.5±0.9**	11.2±1.0**
<i>Trichuris ovis</i>	25.0±1.7**	113.2±6.7**	9.6±0.8*	6.7±0.5**	1.9±0.1*	0.4±0.1**	19.4±1.1**
<i>Oesophagostomum</i> spp.	23.4±0.8**	61.4±7.2**	12.3±0.5**	4.5±0.2*	6.2±2.1**	9.6±1.1**	12.7±0.8**
<i>Eimeria</i> spp.	24±2.8**	112.3±3.6**	10.9±2.4*	6.8±0.4**	6.0±0.1**	3.2±1.2**	26.4±3.7

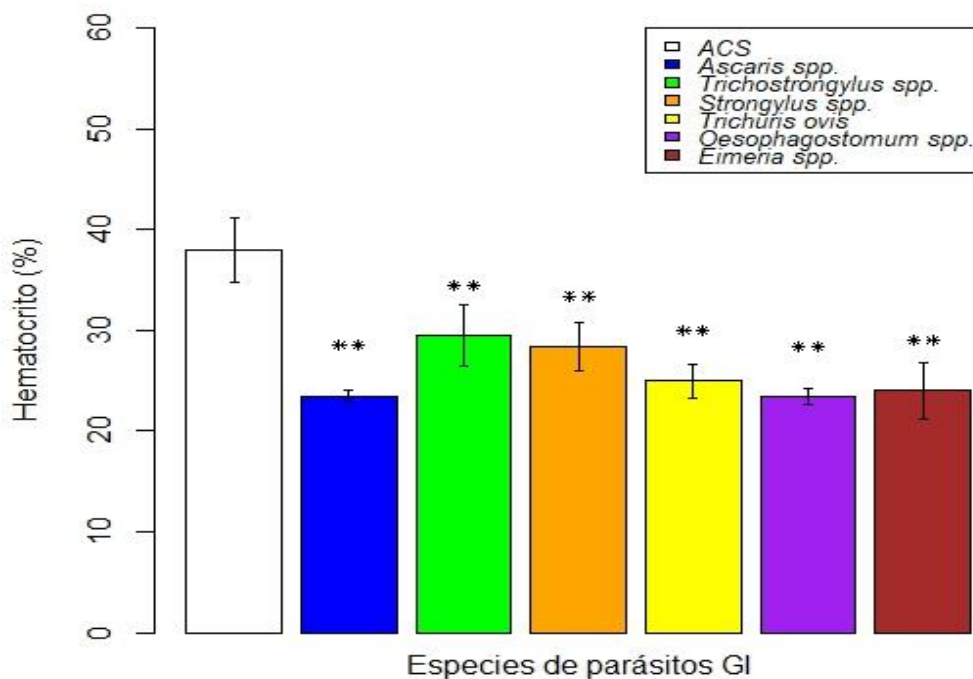
Las ovejas parasitadas de ambas razas expresaron un incremento significativo en la concentración de BR; sin embargo, los valores observados en ovejas de la raza Dorper (Gráfica 11) fueron similares entre sí y más elevados que los observados en ovejas de la raza Criolla, las cuales expresaron un incremento significativo mayor cuando estaban parasitadas con *Oesophagostomum* spp. (Gráfica 12).

La concentración de la enzima FA disminuyó en las ovejas parasitadas de ambas razas, especialmente en las ovejas de la raza Dorper y Criolla parasitadas con *Trichuris ovis* (Gráfica 13) y *Strongylus* spp. (Gráfica 14), mientras que las ovejas parasitadas con *Trichostrongylus* spp. (Gráfica 13) y *Eimeria* spp. (Gráfica 14) no presentaron cambios significativos y las ovejas parasitadas con *Strongylus*

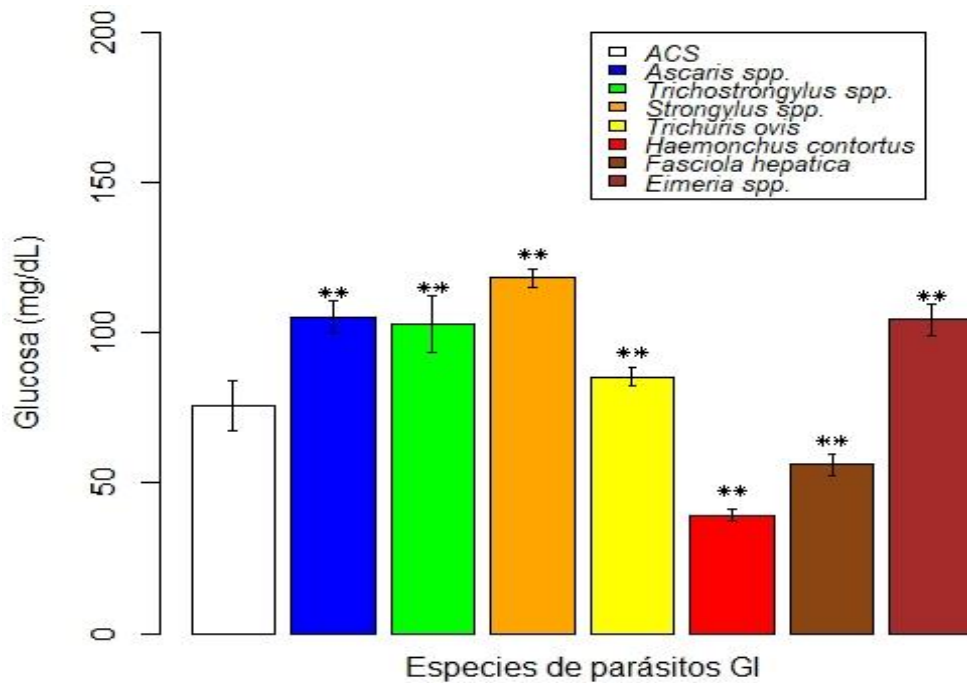
spp. (Gráfica 13) y *Trichostrongylus* spp. (Gráfica 14) expresaron un incremento significativo respectivamente en ese mismo orden de raza.



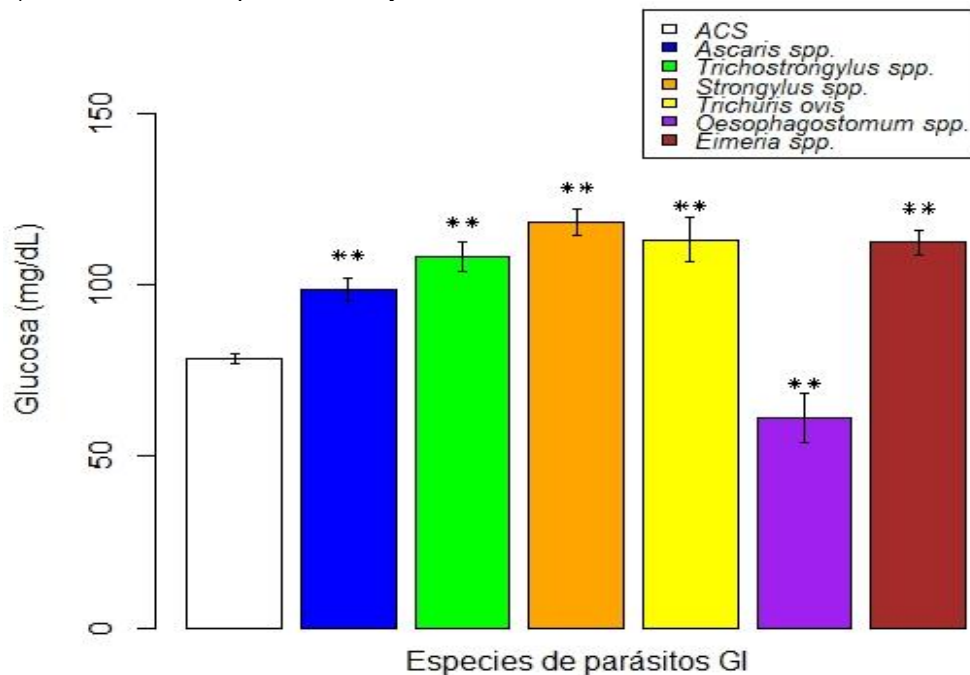
Gráfica 1. Representación gráfica de las medidas y errores estándar del porcentaje de Hto en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



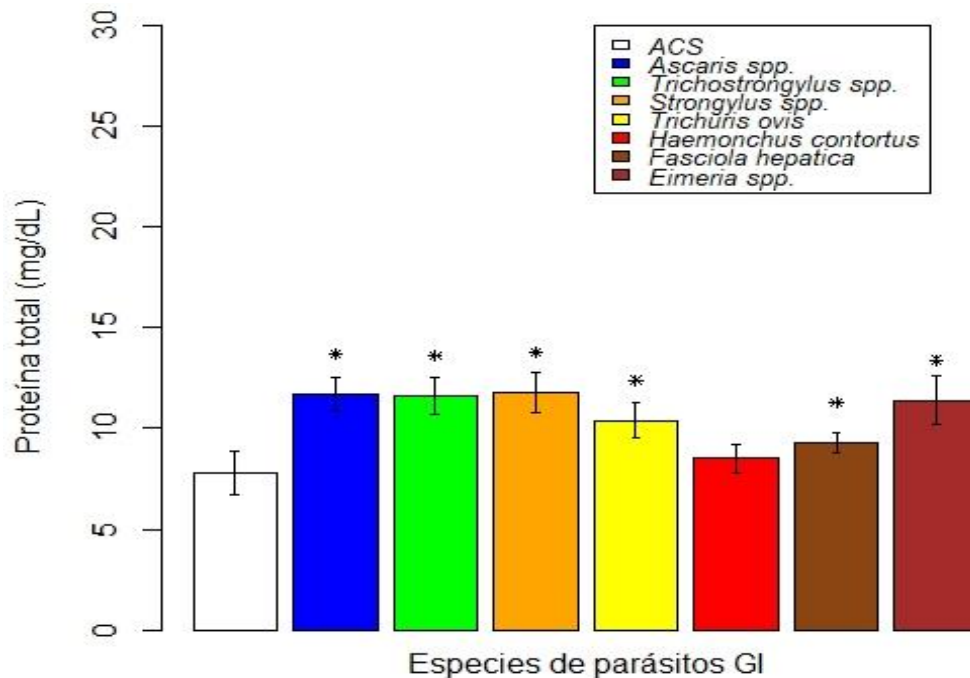
Gráfica 2. Representación gráfica de las medidas y errores estándar del porcentaje de Hto en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



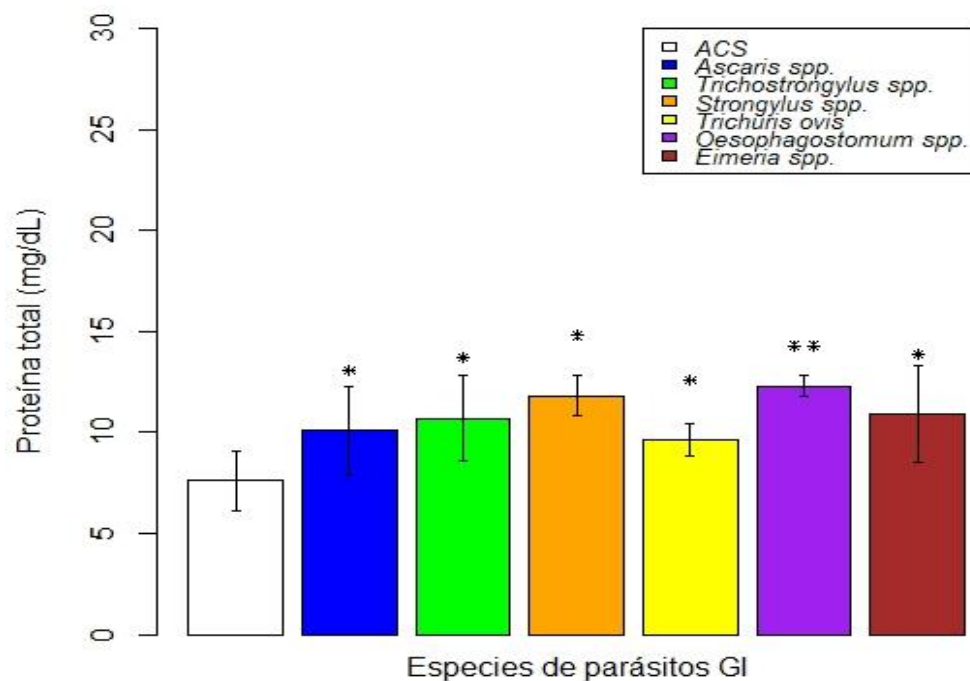
Gráfica 3. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Glu (mg/dL) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



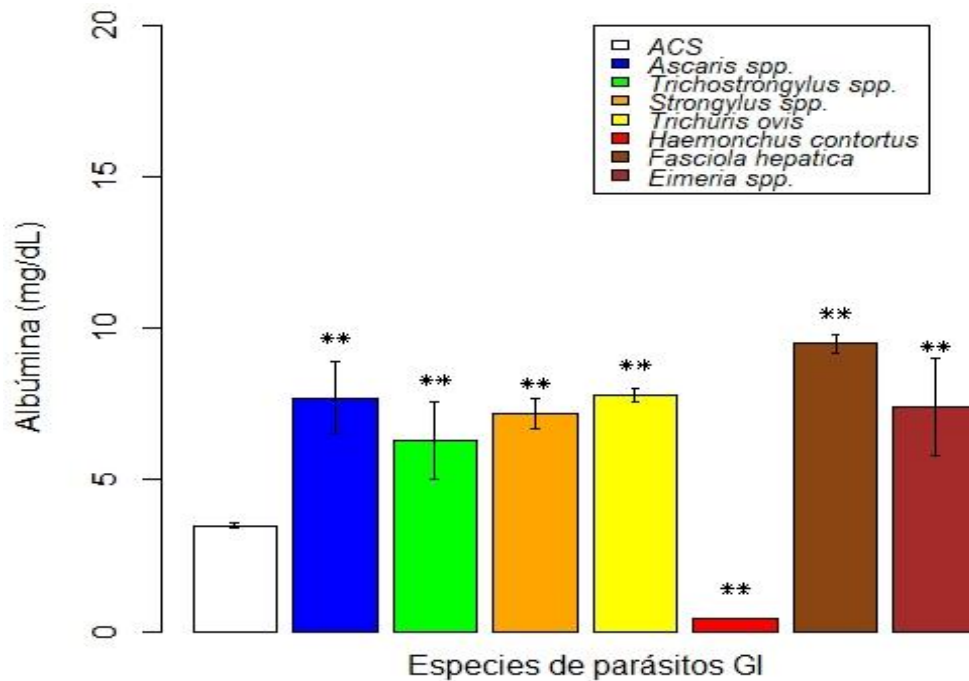
Gráfica 4. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Glu (mg/dL) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



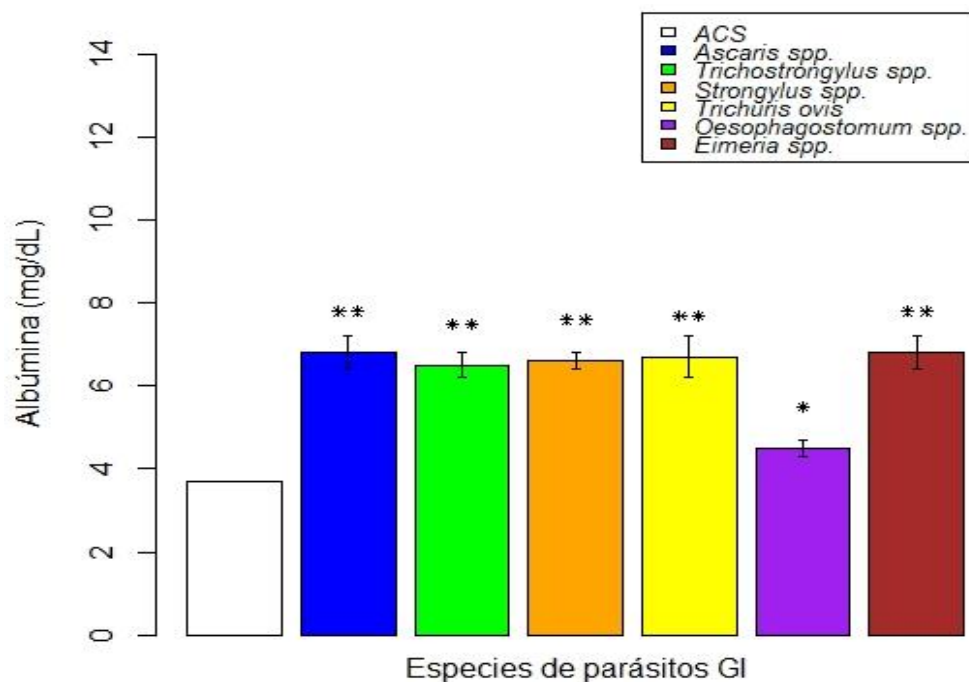
Gráfica 5. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de PT (mg/dL) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



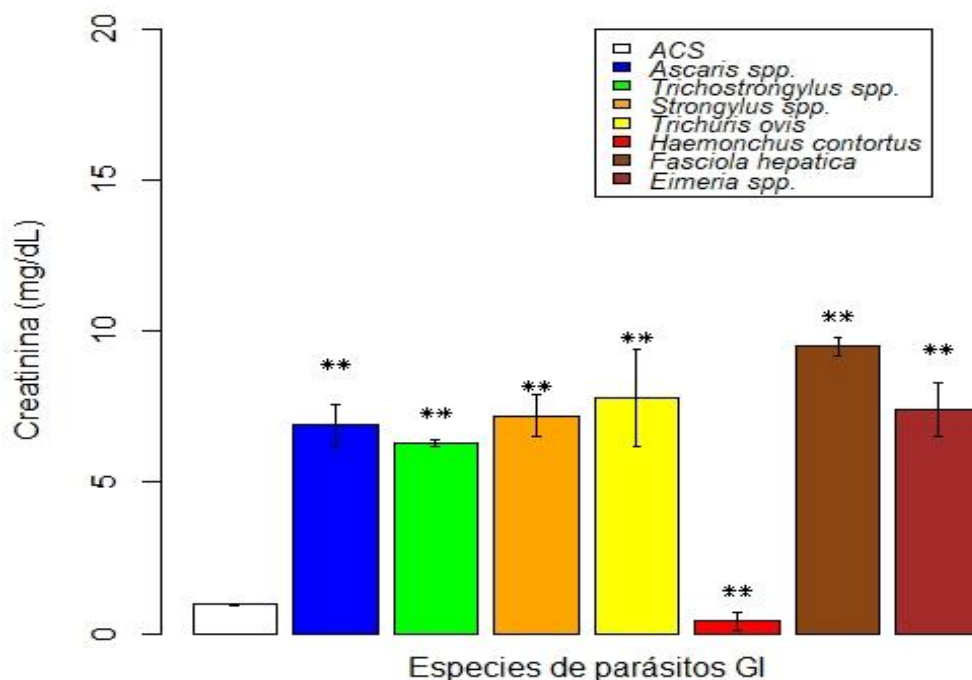
Gráfica 6. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de PT (mg/dL) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



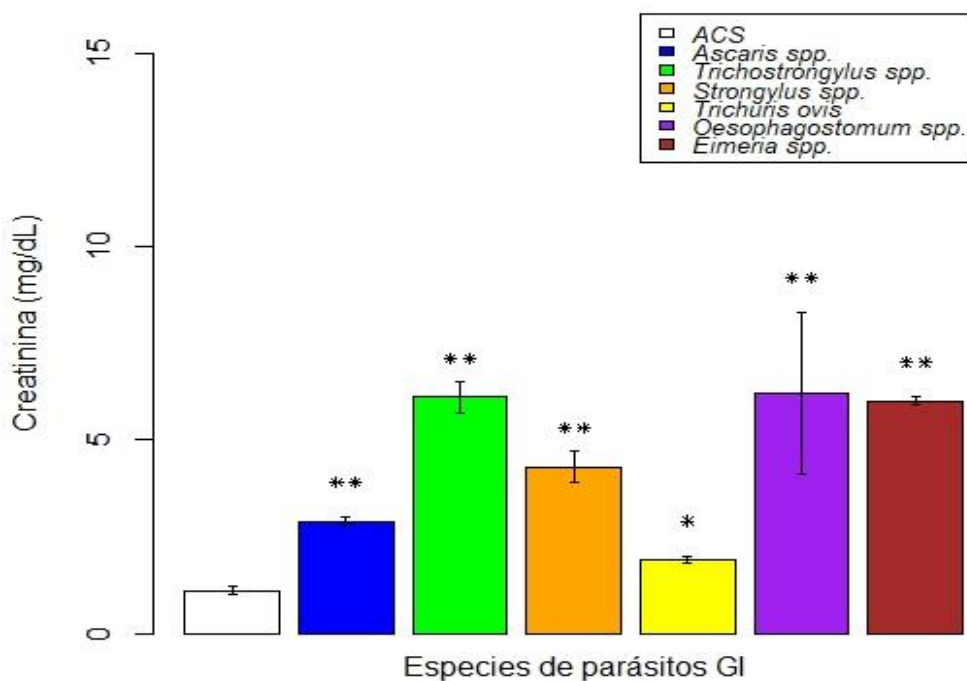
Gráfica 7. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Alb (mg/dL) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



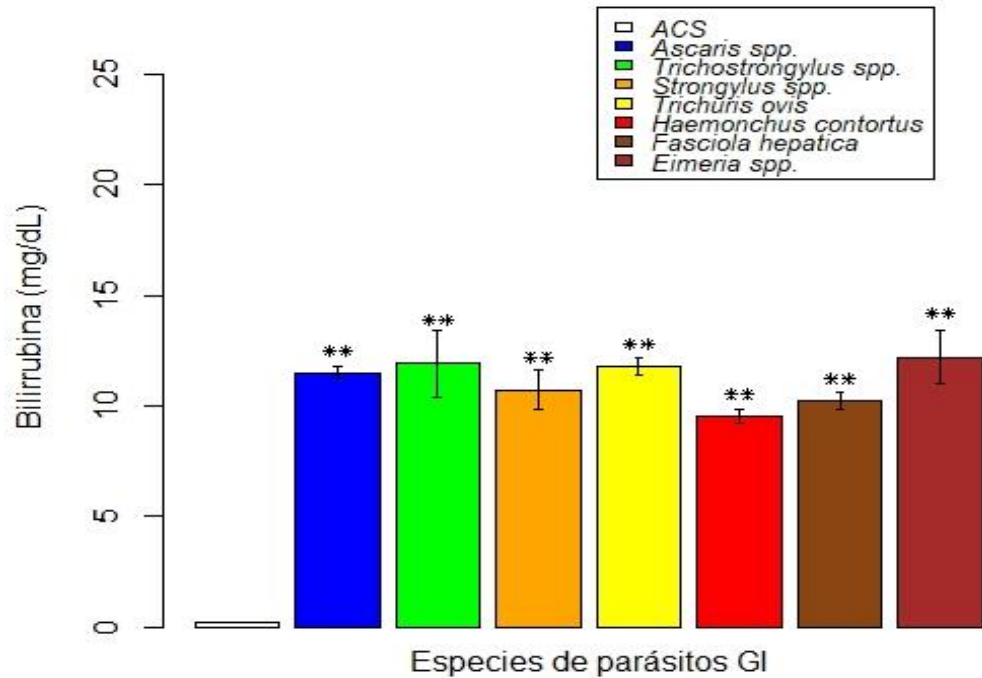
Gráfica 8. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Alb (mg/dL) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



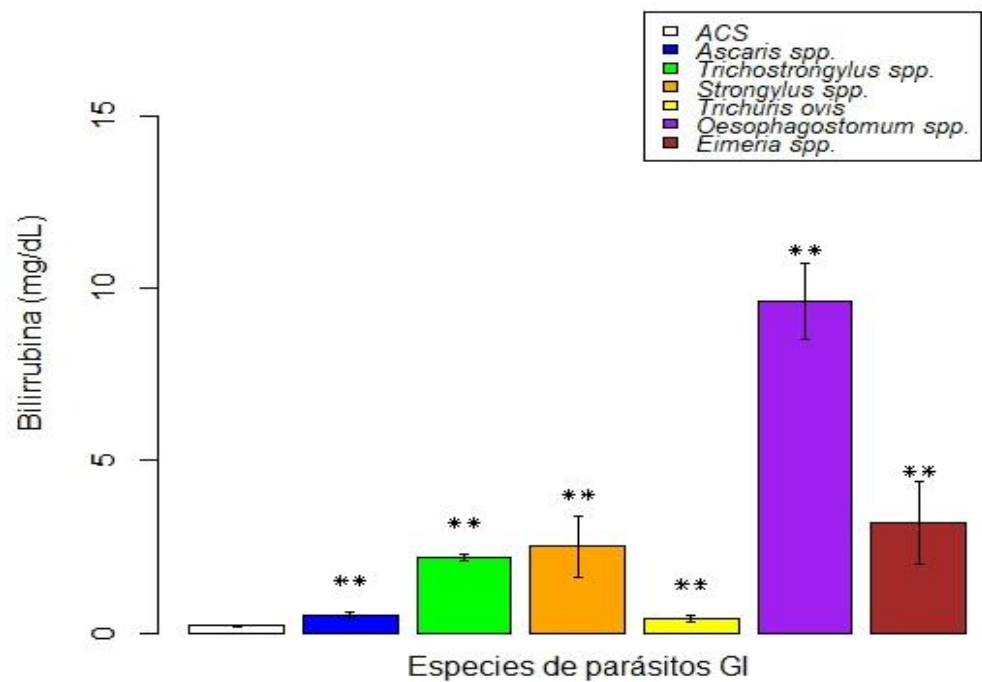
Gráfica 9. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Cr (mg/dL) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



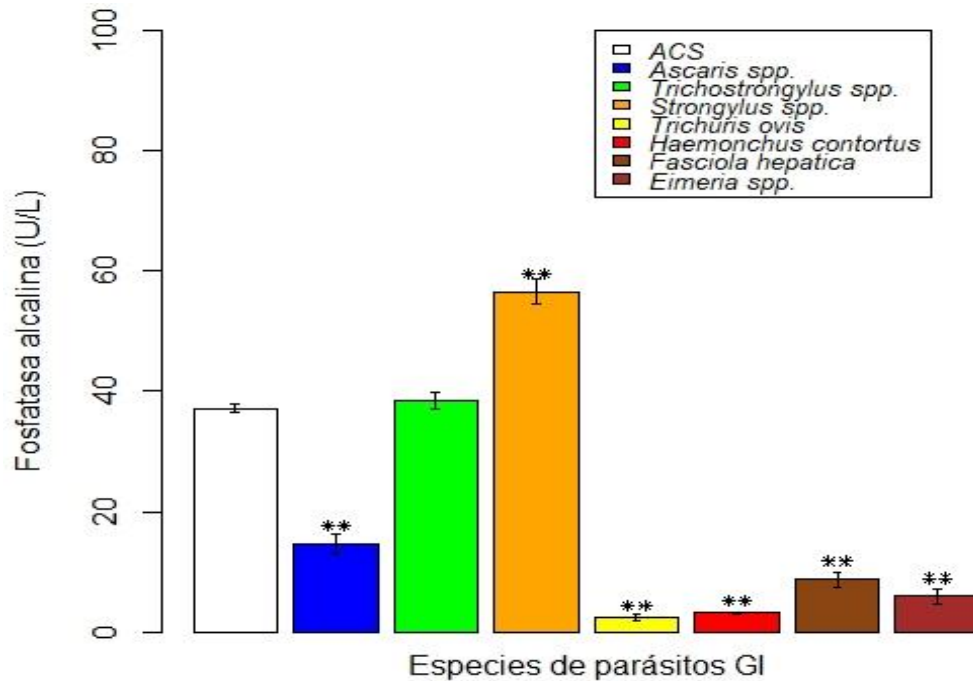
Gráfica 10. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de Cr (mg/dL) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



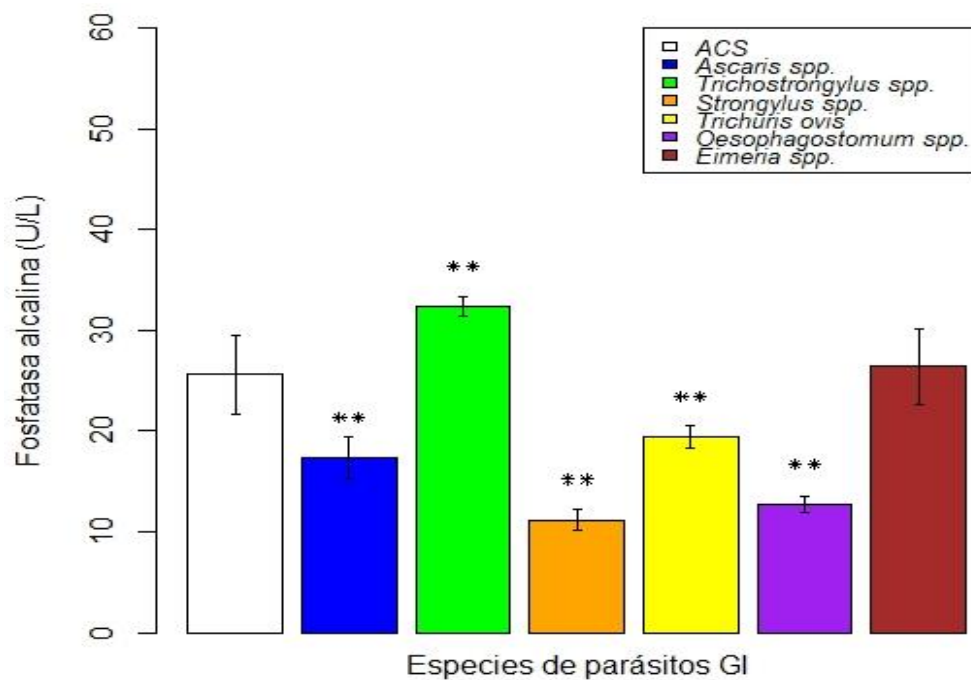
Gráfica 11. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de BR (mg/dL) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



Gráfica 12. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de BR (mg/dL) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



Gráfica 13. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de FA (U/L) en ovejas de la raza Dorper. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.



Gráfica 14. Representación gráfica de las medidas y errores estándar de la concentración de FA (U/L) en ovejas de la raza Criolla. Los asteriscos indican una diferencia significativa (* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$) entre ovinos con parásitos GI y ACS.

9. DISCUSIÓN

La severidad de la infección por parásitos GI puede variar según la raza, la dieta (Valderrábano *et al.*, 2002; Bricarello *et al.*, 2005; Rocha *et al.*, 2011; Baptistioli *et al.*, 2018; Zaragoza-Vera *et al.*, 2021) y la variación genética (Stear *et al.*, 2007) de la oveja debido a que estos factores determinan la calidad de la respuesta inmunitaria, a través de las respuestas antioxidante (Betteridge, 2000; Celi, 2010; Casas-Grajales y Muriel, 2017; Pizzino *et al.*, 2017; Sies, 2019) e inflamatoria (Chen *et al.*, 2017; Hannoodee y Nasuruddin, 2020), ante la presencia del parásito y al daño tisular en las distintas porciones del TGI ocasionado por este.

Las características ambientales de la época seca tienen un papel importante en la epidemiología parasitaria debido a que fuerzan a los ganaderos a implementar la trashumancia, la cual favorece la diseminación de los parásitos GI o la adquisición de nuevas especies de otros pastos en la región, por ejemplo, por la presencia de hospedadores intermedios de ciertos parásitos y por la interacción de las ovejas con animales salvajes (Eckert y Hertzberg, 1994; Macpherson, 1995; Vasileiou *et al.*, 2015). Además, los parásitos como *F. hepatica* pueden infectar a los animales cuando provienen de pastos de otras regiones que los ganaderos compran.

Las correlaciones negativas entre el valor de FAMACHA y el puntaje de CC y el porcentaje de Hto y entre el puntaje de CC y el valor de HPG y, a su vez, la correlación positiva entre el valor de FAMACHA y HPG que encontramos concuerdan con lo reportado previamente por varios autores en infecciones provocadas por *H. contortus* (Kaplan *et al.*, 2004; Idika *et al.*, 2012b; Schwarz *et al.*, 2020) y *H. contortus* con *Trichostrongylus* spp. (Idika *et al.*, 2012a) y otras especies de parásitos GI (Seyoum *et al.*, 2018). A pesar de que el método FAMACHA se considera útil exclusivamente para animales parasitados con *H. contortus* (Selver, 2006), en este estudio demostramos que también es útil para estimar el grado de anemia ocasionada por los efectos de *F. hepatica*. El puntaje de CC disminuido y los valores elevados de HPG pueden ser indicadores de una carga parasitaria elevada, así como el desafío fisiológico que implica, como pudimos observar en las ovejas parasitadas con *H. contortus* y *F. hepatica*. El valor de HPG, además de

variar con la carga parasitaria, evidentemente varía en función de la especie de parásito y a la región del TGI en donde tiende a establecerse.

En nuestros resultados encontramos un decremento significativo en el porcentaje de Hto en ambas razas de ovejas, principalmente en las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *H. contortus* y *F. hepatica* a pesar de que este último no es un parásito hematófago e, incluso, para algunos autores no es considerado un parásito GI. Angulo-Cubillán *et al.* (2010) demostraron que la patogenicidad de tres distintos aislados de *H. contortus* incluye la reducción significativa de Hto. Zaragoza-Vera *et al.* (2021) también observaron una reducción de los valores hemáticos por la presencia de *H. contortus* como parte de una infección natural mixta de helmintos. En otro estudio, en el cual se infectaron experimentalmente y después de forma natural a ovejas Red Maasai y Dorper con *H. contortus*, también se observaron reducciones en el porcentaje de Hto en ambas razas, pero se evidenció la capacidad reducida de las ovejas Dorper para enfrentar la infección natural en comparación con sus contrapartes de la raza Red Maasai (Wanyangu *et al.*, 1997). De hecho, como en la raza Pelibuey se ha encontrado una relación positiva entre el porcentaje de Hto y la resistencia a nemátodos gastrointestinales (Salgado-Moreno *et al.*, 2017), nos hace pensar que las ovejas Dorper son menos resistentes a parásitos que las ovejas Criollas. Esta disminución en el porcentaje de Hto puede ser principalmente provocada por los hábitos hematófagos de *H. contortus* (Naeem *et al.*, 2020), debido a que cada nemátodo consume en promedio aproximadamente 0.05 ml del volumen sanguíneo total diariamente (Clark *et al.*, 1962). Por otro lado, el estrés oxidativo juega un papel muy importante en la destrucción de eritrocitos a causa de la peroxidación lipídica de la membrana plasmática (Fibach y Rachmilewitz, 2008; Chaudhary y Katharia, 2012). Además, los factores que causan la hipoperfusión reversible del riñón (e. g. hemorragia gastrointestinal, diarrea, deshidratación) y las alteraciones en el intestino y de la microbiota son capaces de provocar la lesión renal aguda (LRA) (Kellum *et al.*, 2012; Goyal *et al.*, 2021), anteriormente conocida como insuficiencia renal aguda (ARF) (Makris y Spanou, 2016), la cual está relacionada con el decremento en el porcentaje de Hto (Hsu *et al.*, 2001; Dorgalaleh *et al.*, 2013) a través de la

disminución en la síntesis de eritropoyetina (Epo) por el daño renal (Morgera *et al.*, 1997). En otro asunto, debido a que se ha demostrado la expresión de anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) por la alteración de la absorción de hierro a través de los tejidos inflamados (Kaitha *et al.*, 2015), probablemente este escenario sea una de las causas del decremento de Hto debido a la inflamación a lo largo del TGI provocada por los parásitos.

La Glu es una molécula que proporciona energía, permite llevar a cabo el proceso de respiración celular aeróbica y anaeróbica y cuya homeostasis está regulada por diversas glándulas y hormonas (Hantzidiamantis y Lappin, 2019). La concentración de Glu en sangre proviene de su absorción en el intestino delgado (Harmon y Swanson, 2020), su síntesis y liberación por el hígado (Loncke *et al.*, 2020) y su reabsorción en los túbulos renales (Constable *et al.*, 2017). El principal incremento que observamos estuvo dado por *Strongylus* spp. y el decremento por *F. hepatica*, *H. contortus* y *Oesophagostomum* spp. Según Kumari *et al.* (2013), quienes también observaron hipoglucemia en la infección por *H. contortus*, argumentan que fue resultado del rápido consumo de esta molécula durante la fase de desarrollo del parásito y el agotamiento de las reservas de glucógeno en el hospedador debido a la carga parasitaria. Además de esto, sugerimos que la hipoglucemia pudo resultar de la sepsis (Miller *et al.*, 1980; Jan *et al.*, 2009) provocada por la disbiosis entérica (Liu *et al.*, 2019), misma que ha sido caracterizada en la infección por *H. contortus* (Mamun *et al.*, 2020), *T. circumcincta* (Cortés *et al.*, 2020) y, en general, por otros helmintos GI en ganado (Peachey *et al.*, 2019). Phiri *et al.* (2007), al igual que nosotros, observaron concentraciones de Glu disminuidas en ovejas parasitadas con *F. hepatica* y sugieren que fue consecuencia de la depresión de las vías glucogénicas hepáticas y de la ingesta voluntaria de alimento; además, encontraron una importante correlación positiva entre el número de metacercarias ingeridas y el nivel de hipoglucemia. La sugerencia de estos autores la podemos justificar porque la homeostasis de la Glu se ve afectada cuando existen daños hepáticos (Arky, 1989), los cuales son característicos de la patología de *F. hepatica*, probablemente por alteraciones en la

vía de gluconeogénesis como se han observado en pacientes con cirrosis hepática (Changani *et al.*, 2001), y una restricción alimenticia severa (Mehler y Brown, 2015).

La hiperglucemia puede ser inducida directamente por el estrés, en este caso el daño tisular producido por el parásito y por la presencia de este *per se*, a través de la señalización celular de hormonas y citocinas circulantes y tisulares (McCowen *et al.*, 2001; Marik y Bellomo, 2013). También puede ser resultado de una lesión en los túbulos renales como parte de la LRA (Gordillo *et al.*, 2016) provocada por ciertos efectos de la PGI mencionados anteriormente. Por otro lado, el incremento en la concentración sérica de ácido úrico, un producto del catabolismo de las purinas constituyentes de las moléculas de la señalización purinérgica como parte de la respuesta inflamatoria ante los efectos de la infección (Eltzschig *et al.*, 2012; Yuan *et al.*, 2021), también podría propiciar la hiperglucemia, e incluso la hipertrigliceridemia de haberse presentado, debido a que las enzimas asociadas al metabolismo de la Glu y los lípidos se pueden ver afectadas por el ácido úrico (Lima *et al.*, 2015), pero al mismo tiempo la hiperglucemia puede favorecer el proceso de estrés oxidativo, debido a que la Glu está involucrada en vías metabólicas cuyos productos intermedios son oxidativos (Ighodaro, 2018; Hantzidiamantis y Lappin, 2019), conduciendo al incremento del ácido úrico en su papel de antioxidante endógeno (Sautin y Johnson, 2008). Siguiendo este razonamiento, resulta congruente que en la infección por *H. contortus*, por ejemplo, no observamos una hiperglucemia inducida por ácido úrico, ya que la hipouricemia es característica en esta infección por alteraciones digestivas (Rowe *et al.*, 1988), regulación enzimática relacionada con el estrés oxidativo (Glantzounis *et al.*, 2005; Baptistioli *et al.*, 2018) y la respuesta inflamatoria (Gressler *et al.*, 2014). Sin embargo, debido a que en el presente estudio no se evaluó la concentración de ácido úrico no se logró confirmar esta hipótesis.

La PT sérica, principalmente sintetizada por el hígado, está constituida por la cantidad de Alb, globulinas y fibrinógeno (Mayer y Donnelly, 2013b). Un aumento significativo en la concentración de PT fue observado en ovejas de ambas razas, excepto en aquellas parasitadas con *H. contortus* que no provocó un incremento significativo. Esto probablemente sea resultado del aumento en la permeabilidad

intestinal inducida por el daño tisular provocado por los hábitos alimenticios, la migración a través de los tejidos como parte del ciclo de vida del parásito y los productos excretorios/secretorios (ES) liberados por algunos helmintos (McKay *et al.*, 2017). Por ejemplo, en la infección mixta de *T. columbriformis* y *T. circumcincta* se observó una fuga de proteínas plasmáticas a través del TGI (Vaughan *et al.*, 2006) y se han reportado hiperpepsinogenemia e hipergastrinemia en infecciones por *T. circumcincta* por el aumento en la permeabilidad de la mucosa abomasal (Valderrábano *et al.*, 2002; Stear *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2017). El aumento de la permeabilidad intestinal también ha sido observado en pacientes infectados con protozoarios (Dagci *et al.*, 2002). Sin embargo, nuestros resultados difieren a lo observado en la infección experimental con *H. contortus* donde hubo una reducción en los niveles de PT (Angulo-Cubillán *et al.*, 2010) y en una infección natural mixta donde *H. contortus* fue la especie prevalente, en la cual se encontró una correlación positiva entre el porcentaje de Hto, que disminuyó, y la concentración de proteína plasmática (Zaragoza-Vera *et al.*, 2021).

La Alb es uno de los principales antioxidantes endógenos extracelulares al capturar radicales libres mediante sus múltiples sitios de unión y por la actividad de sus grupos sulfhidrilo (-SH) o tiol redox (Roche *et al.*, 2008; Taverna *et al.*, 2013); además, es una proteína de fase aguda (PFA) negativa, es decir, que tiende a disminuir su síntesis por el hígado en la respuesta de fase aguda (RFA) de la inflamación en respuesta al daño tisular y traumático para disponer de aminoácidos para las PFA positivas (Gulhar *et al.*, 2020). En el presente estudio la mayoría de los parásitos provocó un incremento significativo en la concentración de Alb en ovejas de ambas razas, a excepción de las ovejas Dorper parasitadas con *H. contortus* que expresaron una disminución significativa. La hiperalbuminemia podría estar estrechamente relacionada con el incremento en la permeabilidad intestinal, como previamente se mencionó en la PT, y la hemoconcentración provocada por el estado de deshidratación de las ovejas, signo común de la parasitosis, debido a que en el caso contrario de sobrehidratación conduce a la hemodilución y, por lo tanto, a concentraciones bajas de Alb (Jones *et al.*, 2002). Por otro lado, la hipoalbuminemia ha sido previamente registrada en infecciones por *T. circumcincta*

(Lightbody *et al.*, 2001; Stear *et al.*, 2003), *T. colubriformis* (Greer *et al.*, 2005a) y *Schistosoma mattheei* (Lawrence, 1980) e infecciones mixtas por *T. circumcincta* y *T. vitrinus* (Roy *et al.*, 2004) y por *T. columbriformis* y *T. circumcincta* (Vaughan *et al.*, 2006). Esta puede ser explicada por el agotamiento de la Alb como captador de radicales libres durante la infección y una reducción de su síntesis y secreción hepática.

La Cr es un compuesto nitrogenado no proteico resultado del catabolismo de la creatina muscular (Xue *et al.*, 1988; Washington y Van Hoosier, 2012; Taegtmeier y Ingwall, 2013; Turner y Gant, 2014). Observamos un incremento significativo en la concentración de Cr en ovejas de ambas razas, pero particularmente en las ovejas de la raza Dorper parasitadas con *F. hepatica*, mientras que las parasitadas con *H. contortus* expresaron un decremento significativo. Dado que la concentración de Cr guarda una relación directamente proporcional con la masa muscular (Thongprayoon *et al.*, 2016), como queda demostrado en algunas afecciones musculares (Alves *et al.*, 2019), y el puntaje de CC de las ovejas parasitadas con *F. hepatica* y *H. contortus* fueron los valores significativos más bajos, se esperaría que también mostraran un decremento similar en la concentración de Cr. Sin embargo, esto solo explica los efectos en la concentración de Cr provocada por *H. contortus* debido a que nuestros hallazgos respecto a los efectos de *F. hepatica* no concuerdan con lo reportado por Matanović *et al.* (2007). A partir de esto, suponemos que el incremento está principalmente relacionado con el estado de deshidratación de las ovejas (Mayer y Donnelly, 2013a) más que con una alteración metabólica de la masa muscular, contrario a lo que se pudiera pensar por la disminución porcentual que sufre durante la PGI. Por otro lado, la LRA que probablemente se produjo por los efectos de la PGI está estrechamente relacionada con el incremento de Cr (Kellum *et al.*, 2012; Dorgalaleh *et al.*, 2013; Goyal *et al.*, 2021).

La BR es un metabolito derivado de la descomposición de la hemoglobina en los eritrocitos senescentes y células eritroides y de la renovación de proteínas que contienen grupo hemo principalmente presentes en músculo e hígado. En condiciones normales la BR se encuentra unida a la albúmina (BR conjugada), pero

en condiciones de hipoalbuminemia la unión se puede dar con lipoproteínas de alta densidad (Kalakonda *et al.*, 2017). Este metabolito tiene actividad prooxidante y antioxidante (Asad *et al.*, 2001), y este último efecto se ha propuesto como consecuencia del reciclaje de biliverdina-bilirrubina que involucra reacciones de reducción y deshidrogenación (McDonagh, 2010). En este trabajo observamos un incremento significativo en la concentración de BR no conjugada en ambas razas de ovinos, especialmente en ovejas de la raza Dorper. Debido a que el incremento de BR guarda una relación positiva con el daño hepático (Méndez-Sánchez *et al.*, 2017), sería factible que este se haya producido en las ovejas por distintas patologías según la especie de parásito. El incremento que observamos en las ovejas Dorper parasitadas con *F. hepatica* coincide con los hallazgos registrados por Hodžić *et al.* (2013) donde encontraron una consistencia entre el aumento de BR y los cambios patológicos en el sistema vascular y biliar hepático durante la infección temprana de este trematodo. Por otro lado, el incremento de BR en ovejas parasitadas con parásitos no hepáticos es probable que sea resultado del daño hepático inducido por la anorexia mediante la autofagia de hepatocitos y agotamiento de glucógeno hepático (Rautou *et al.*, 2008; Restellini *et al.*, 2013). Vale la pena señalar que existe un reporte previo de Schafer *et al.* (1995) donde se relaciona el daño hepático en cabras parasitadas con coccidios del género *Eimeria*, pero no hay registros similares en ovejas. El estrés oxidativo es otro factor que también pudo contribuir en el incremento de BR mediante el incremento de la degradación de hemoglobina por la lisis de los eritrocitos (Kaplan *et al.*, 2014). De hecho, el incremento de BR que observamos en las ovejas parasitadas con *H. contortus*, por ejemplo, parece ser parte de una respuesta temprana al estrés oxidativo (Baptistioli *et al.*, 2018).

La FA sérica es una isoenzima inespecífica de tejido que cataliza la hidrólisis de ésteres de fosfato orgánicos ubicados en el espacio extracelular (Lowe *et al.*, 2021) y su concentración se ve afectada por la contribución relativa de tejidos específicos como riñón, sistema esquelético, hígado e intestino (Healy, 1974). Encontramos principalmente concentraciones significativamente disminuidas de FA en ovejas parasitadas de ambas razas, mientras que el incremento significativo en

ovejas de la raza Dorper y Criolla estuvo dado por *Strongylus* spp. y *Trichostrongylus* spp., respectivamente. La disminución significativa de FA que observamos en ovejas Dorper parasitadas con *F. hepatica*, por ejemplo, difiere a lo que Thorpe y Ford (1969) reportaron previamente con un incremento en la actividad de esta enzima en suero. Entonces, la disminución de FA podría estar relacionada con la deficiencia de zinc, un elemento traza con efecto pro-antioxidante y antiinflamatorio (Jarosz *et al.*, 2017; Prasad y Bao, 2019) cuya disminución, tal como Samadieh *et al.* (2017) documentaron en la infección por *D. dendriticum*, podría ser resultado de su agotamiento como molécula coadyuvante antioxidante. Por otro lado, el incremento de FA puede ser atribuido a un desorden hepatobiliar, ya que se ha demostrado el aumento en la traducción de mRNA de FA, por el aumento de la concentración de ácidos biliares, y el incremento de su secreción sérica por la fuga canalicular hacia el sinusoides hepático (Lowe *et al.*, 2021). Sin embargo, dado que las especies del género *Strongylus* no causan un daño hepático significativo durante sus ciclos de vida migratorios en etapas larvarias a través del hígado (Cullinane *et al.*, 2006; Gonzales-Viera *et al.*, 2019), es probable que el daño hepático haya sido provocado por la anorexia generalizada como parte de la infección, como discutimos anteriormente. Además, el incremento también podría estar dado por el aumento en la fuga de FA específica del intestino hacia el torrente sanguíneo a través del daño a la mucosa intestinal provocada por la penetración de la larva de *Strongylus* (Marchiondo *et al.*, 2019). Por otro lado, el incremento de FA en las ovejas de la raza Criolla parasitadas con *Trichostrongylus* spp. podría confirmarse con la hipofosfatemia observada previamente en la infección por *T. vitrinus* (Roy *et al.*, 2004), ya que se ha relacionado la hipofosfatemia con los niveles elevados de FA total (Imel y Econs, 2012) y con una pobre ingesta de alimento (Nishioka *et al.*, 2019).

Finalmente, analizando estudios similares donde también se evaluaron los niveles séricos de diversos metabolitos o el porcentaje de Hto o ambos simultáneamente, confirmamos que la raza de oveja, el tipo de infección (natural/experimental) y de muestra biológica, el momento en que se tomaron las muestras post infección (Raadsma *et al.*, 2007; Rioux *et al.*, 2008; Kozat y Denizhan,

2010; Bordoloi *et al.*, 2012; Ruiz-Campillo *et al.*, 2017), la especie de parásito (Esmaeilnejad *et al.*, 2012; Heidarpour *et al.*, 2012; Irak *et al.*, 2018), el número de especies de parásitos involucrados en la infección y el origen de las ovejas (Matanović *et al.*, 2007) son factores que influyen en los datos sobre la composición del metaboloma y el porcentaje de Hto, pues las diferencias en la expresión genética que estos factores pueden inducir son determinantes en las diferencias de los metabolitos como lo sugieren Caboni *et al.* (2018) y, por lo tanto, los datos obtenidos en un determinado estudio difícilmente se podrán extrapolar a cualquier otro estudio llevado a cabo bajo otras condiciones. Sin embargo, esto en absoluto resta confiabilidad en la utilización de estos biomarcadores para conocer más acerca de los efectos de la PGI en la homeostasis del hospedador, pues está bien documentada la correlación entre la patología de ciertas enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn (Su *et al.*, 2019; Petagna *et al.*, 2020) y el síndrome de radiación aguda gastrointestinal (Jones *et al.*, 2019), con los metabolitos circulantes de interés. Prueba de esto, llevando más allá los límites de la investigación metabolómica hasta el área de aplicación, se ve reflejado en las propuestas del uso de biomarcadores en pequeños rumiantes para conservar la eficacia de los tratamientos antihelmínticos, la cría selectiva (Preston *et al.*, 2014), el diseño de vacunas (Gray *et al.*, 2015), como marcadores fenotípicos (e. g. correlación entre la concentración de pepsinógeno plasmático y el tamaño promedio del nemátodo adulto hembra en el abomaso (Stear *et al.*, 1999a)) y como herramienta predictiva en la industria láctea (Caboni *et al.*, 2018).

10. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la variación en la composición del metaboloma sérico en ovejas parasitadas naturalmente con nemátodos, trematodos y protozoarios se debe principalmente a la actividad concomitante de las moléculas producidas tanto por los daños patológicos como por la respuesta inmunitaria, específicamente las respuestas antioxidante e inflamatoria, que varía con la raza del hospedador. Resultados como el porcentaje de Hto, el valor de HPG y las concentraciones de Alb y BR nos invitan a concluir que las ovejas de la raza Criolla son más resistentes

a los parásitos en comparación con las ovejas de la raza Dorper y que el método FAMACHA también puede ser útil en la detección de *F. hepatica*. Además, evidenciamos que el tipo de manejo es un factor importante en la epidemiología parasitaria en cuanto a la administración de antihelmínticos y la diseminación de parásitos y se argumenta de forma válida el potencial del enfoque metabólico como método de diagnóstico por el elevado valor descriptivo, predictivo y explicativo de los resultados para obtener información acerca de la influencia de los efectos de la PGI en la homeostasis del hospedador. Sin embargo, la metabólica aún es experimental y está lejos de incorporarse a los métodos de diagnóstico en fincas de producción animal. Asimismo, el nulo apoyo económico para la adquisición de herramientas moleculares adecuadas y la capacitación técnica para los ovinocultores complica el control sustentable de los parásitos GI en este sector productivo.

11. BIBLIOGRAFÍA

Abbott, K., Hynd, P., De Graaf, S., Leahy, T., & Larsen, J. (2018). Helminth diseases of sheep. In K. Abbott (Ed.), *The Practice of Sheep Veterinary Medicine* (pp. 265-319). University of Adelaide Press. <http://www.jstor.org/stable/j.ctvb4bssr.13>.

Achi, Y. L., Zinsstag, J., Yao, K., Yeo, N., Dorchies, P., & Jacquiet, P. (2003). Host specificity of *Haemonchus* spp. for domestic ruminants in the savanna in northern Ivory Coast. *Veterinary Parasitology*, *116*(2), 151–158. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(03)00258-9).

Aguerre, S., Jacquiet, P., Brodier, H., Bournazel, J. P., Grisez, C., Prévot, F., Moreno, C. R. (2018). Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. *Veterinary Parasitology*, *256*, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.04.004>.

Ai, S., Zhang, Z., Wang, X., Zhang, Q., Yin, W., & Duan, Z. (2021). The first survey and molecular identification of *Entamoeba* spp. in farm animals on Qinghai-Tibetan Plateau of China. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *75*, 101607. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101607>.

Al Kalaldehy, M., Gibson, J., Lee, S. H., Gondro, C., & van der Werf, J. H. J. (2019). Detection of genomic regions underlying resistance to gastrointestinal parasites in Australian sheep. *Genetics Selection Evolution*, 51(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0479-1>.

Al-Adhami, B. H., Simard, M., Hernández-Ortiz, A., Boireau, C., & Gajadhar, A. A. (2016). Development and evaluation of a modified agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection using tachyzoites cultivated in cell culture. *Food and Waterborne Parasitology*, 2, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2015.12.001>.

Alba-Hurtado, F., & Muñoz-Guzmán, M. A. (2013). Immune Responses Associated with Resistance to Haemonchosis in Sheep. *BioMed Research International*, 2013, 162158. <https://doi.org/10.1155/2013/162158>.

Alcalá-Canto, Y., Sumano-López, H., Ocampo-Camberos, L., Gutiérrez, L., & Tapia-Pérez, G. (2017). Anthelmintic resistance status of gastrointestinal nematodes of sheep to the single or combined administration of benzimidazoles and closantel in three localities in Mexico. *Veterinaria México*, 3(4). <https://doi.org/10.21753/vmoa.3.4.374>.

Altaf-UI-Amin, M., Mohamed-Hussein, Z.-A., & Kanaya, S. (2018). Investigating Metabolic Pathways and Networks. En S. Ranganathan, M. Gribskov, K. Nakai & C. Schönbach, *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology* (Vol. 3, pp. 489-503). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20140-4>.

Alvarado, B. C. A., Cedillo, C. J. R., Molina, B. R. M., y Munguía, X. J. A. (2011). Presencia de *Thysanosoma actinoides* en ovinos con fines cinegéticos en el sur del estado de Sonora. *AbanicoVet*. 1(2), 34-37. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=45617>.

Alves, C., Zhang, R., Johnstone, A. J., Garner, R., Nwe, P. H., Siranosian, J. J., & Swoboda, K. J. (2020). Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(9), 921–931. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008762>.

Ammar, S. I., Watson, A. M., Craig, L. E., Cope, E. R., Schaefer, J. J., Mulliniks, J. T., & Gerhold, R. W. (2019). *Eimeria gilruthi*-associated abomasitis in a group of ewes. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 31(1), 128–132. <https://doi.org/10.1177/1040638718814109>.

Andrews, A. H. (2013). Some aspects of coccidiosis in sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 110(2-3), 93–95. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.11.011>.

Angulo-Cubillán, F. J., García-Coiradas, L., Alunda, J. M., Cuquerella, M., & de la Fuente, C. (2010). Biological characterization and pathogenicity of three *Haemonchus contortus* isolates in primary infections in lambs. *Veterinary Parasitology*, 171(1-2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.004>.

Arky, R. A. (1989). Hypoglycemia Associated with Liver Disease and Ethanol. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 18(1), 75–90. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30389-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30389-X).

Asad, S. F., Singh, S., Ahmad, A., Khan, N. U., & Hadi, S. (2001). Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure–activity study. *Chemico-Biological Interactions*, 137(1), 59–74. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(01\)00209-5](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(01)00209-5).

Athanasiadou, S., Kyriazakis, I., Jackson, F., & Coop, R. (2001). Direct anthelmintic effects of condensed tannins towards different gastrointestinal nematodes of sheep: in vitro and in vivo studies. *Veterinary Parasitology*, 99(3), 205–219. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(01\)00467-8](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(01)00467-8).

Attias, M., Teixeira, D. E., Benchimol, M., Vommaro, R. C., Crepaldi, P. H., & De Souza, W. (2020). The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasites & Vectors*, 13(1), 588. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04445-z>.

Bai, H., Sun, K., Wu, J.-H., Zhong, Z.-H., Xu, S.-L., Zhang, H.-R., ... Lu, S.-F. (2020). Proteomic and metabolomic characterization of cardiac tissue in acute myocardial ischemia injury rats. *PLOS ONE*, 15(5), e0231797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231797>.

Ballweber, L. R. (2006). Diagnostic Methods for Parasitic Infections in Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 22(3), 695–705. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2006.06.001>.

Baptistioli, L., Narciso, L. G., Almeida, B., Bosco, A. M., Souza, J. C., Torrecilha, R., Pereira, P. P., Figueiredo, R. N., Garcia, J. F., Kaneto, C. N., & Ciarlini, P. C. (2018). Systemic oxidative stress in Suffolk and Santa Ines sheep experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Acta Parasitologica*, 63(3), 504–514. <https://doi.org/10.1515/ap-2018-0060>.

Barber, I., & Dingemans, N. J. (2010). Parasitism and the evolutionary ecology of animal personality. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1560), 4077–4088. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0182>.

Barker, I. K. (1973). Scanning electron microscopy of the duodenal mucosa of lambs infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *Parasitology*, 67(03), 307-314. <https://doi.org/10.1017/s0031182000046539>.

Barker, I. K. (1975). Intestinal pathology associated with *Trichostrongylus colubriformis* infection in sheep: vascular permeability and ultrastructure of the mucosa. *Parasitology*, 70(2), 173-180. <https://doi.org/10.1017/s0031182000049635>.

Beesley, N. J., Williams, D. J. L., Paterson, S., & Hodgkinson, J. (2017). *Fasciola hepatica* demonstrates high levels of genetic diversity, a lack of population structure and high gene flow: possible implications for drug resistance. *International Journal for Parasitology*, 47(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.09.007>.

Bermingham, E. N., McNabb, W. C., Reynolds, G. W., Waghorn, G. C., Sutherland, I. A., Revell, D. K., & Roy, N. C. (2000). Whole-body irreversible loss rate of cysteine and valine in sheep with or without a *Trichostrongylus colubriformis* infection. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 13, 196-199. https://www.researchgate.net/publication/228829806_Whole-body_irreversible_loss_rate_of_cysteine_and_valine_in_sheep_with_or_without_a_Trichostrongylus_colubriformis_infection.

Berry, A. S. F., Salazar-Sánchez, R., Castillo-Neyra, R., Borrini-Mayorí, K., Chipana-Ramos, C., Vargas-Maquera, M., Ancca-Juarez, J., Náquira-Velarde, C., Levy, M. Z., Brisson, D., & Chagas Disease Working Group in Arequipa (2019). Sexual reproduction in a natural *Trypanosoma cruzi* population. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(5), e0007392. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007392>.

Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(2), 3–8. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)80077-3).

Beyene, T. (2016). Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 7(1), 1-7. <https://www.hilarispublisher.com/open-access/veterinary-drug-residues-in-foodanimal-products-its-risk-factors-andpotential-effects-on-public-health-2157-7579-1000285.pdf>.

Beynon, S. A. (2012). Potential environmental consequences of administration of anthelmintics to sheep. *Veterinary Parasitology*, 189(1), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.040>.

Bihlmeyer, N. A., Kwee, L. C., Clish, C. B., Deik, A. A., Gerszten, R. E., Pagidipati, N. J., Laferrère, B., Svetkey, L. P., Newgard, C. B., Kraus, W. E., & Shah, S. H. (2021). Metabolomic profiling identifies complex lipid species and amino acid analogues associated with response to weight loss interventions. *Plos one*, 16(5), e0240764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240764>.

Bisset, S. A. (1994). Helminth parasites of economic importance in cattle in New Zealand. *New Zealand Journal of Zoology*, 21(1), 9–22. <https://doi.org/10.1080/03014223.1994.9517972>.

Bisset, S. A., & Morris, C. A. (1996). Feasibility and implications of breeding sheep for resilience to nematode challenge. *International Journal for Parasitology*, 26(8-9), 857–868. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(96\)80056-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(96)80056-7).

Bisset, S., Morris, C., McEwan, J., & Vlassof, A. (2001). Breeding sheep in New Zealand that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity. *New Zealand Veterinary Journal*, 49(6), 236–246. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36238>.

Black, J. L., & Kenney, P. A. (1984). Factors affecting diet selection by sheep. 2. Height and density of pasture. *Australian Journal of Agricultural Research*, 35(4), 565-578. <https://doi.org/10.1071/AR9840565>.

Blaxter, M. (2009). Nematodes (*Nematoda*). In S. B. Hedges & S. Kumar (Eds.), *The timetree of life* (pp. 247-250). Oxford University Press. <http://www.timetree.org/public/data/pdf/Blaxter2009Chap28.pdf>.

Blaxter, M. L., De Ley, P., Garey, J. R., Liu, L. X., Scheldeman, P., Vierstraete, A., Vanfleteren, J. R., Mackey, L. Y., Dorris, M., Frisse, L. M., Vida, J. T., & Thomas, W. K. (1998). A molecular evolutionary framework for the phylum *Nematoda*. *Nature*, 392(6671), 71–75. <https://doi.org/10.1038/32160>.

Blaxter, M., & Koutsovoulos, G. (2014). The evolution of parasitism in *Nematoda*. *Parasitology*, 142(1), 26–39. <https://doi.org/10.1017/S0031182014000791>.

Bordoloi, G., Jas, R., & Ghosh, J. D. (2011). Changes in the haemato-biochemical pattern due to experimentally induced haemonchosis in Sahabadi sheep. *Journal of Parasitic Diseases*, 36(1), 101–105. <https://doi.org/10.1007/s12639-011-0079-7>.

Bouzig, M., Hunter, P. R., Chalmers, R. M., & Tyler, K. M. (2013). *Cryptosporidium* pathogenicity and virulence. *Clinical microbiology reviews*, 26(1), 115–134. <https://doi.org/10.1128/CMR.00076-12>.

Bricarello, P. A., Amarante, A. F., Rocha, R. A., Cabral Filho, S. L., Huntley, J. F., Houdijk, J. G., Abdalla, A. L., & Gennari, S. M. (2005). Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and Santa Ines lambs. *Veterinary Parasitology*, 134(1-2), 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.068>.

Brik, K., Hassouni, T., Youssir, S., Baroud, S., Elkharrim, K., & Belghyti, D. (2018). Epidemiological study of *Echinococcus granulosus* in sheep in the Gharb plain (North-West of Morocco). *Journal of parasitic diseases: official organ of the Indian Society for Parasitology*, 42(4), 505–510. <https://doi.org/10.1007/s12639-018-1026-7>.

Britton, C., Emery, D. L., McNeilly, T. N., Nisbet, A. J., & Stear, M. J. (2020). The potential for vaccines against scour worms of small ruminants. *International Journal for Parasitology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.04.003>.

Brown, MD, Poppi, DP & Sykes, AR. (1991). The effect of post-ruminal infusion of protein or energy on the pathophysiology of *Trichostrongylus colubriformis* infection and body composition in lambs. *Australian Journal of Agricultural Research*, 42(2), 253-267. <https://doi.org/10.1071/AR9910253>.

Burgess, K., Rankin, N., & Weidt, S. (2014). Metabolomics. In S. Padmanabhan (Ed.), *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 181–205). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00010-4>.

Caboni, P., Murgia, A., Porcu, A., Manis, C., Ibbá, I., Contu, M., & Scano, P. (2018). A metabolomics comparison between sheep's and goat's milk. *Food Research International*, 119, 869-875. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.071>.

Casas-Grajales, S., & Muriel, P. (2017). The Liver, Oxidative Stress, and Antioxidants. In P. Muriel (Ed.), *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants* (pp. 583–604). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00043-6>.

Celi, P. (2010). Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 33(2), 233–240. <https://doi.org/10.3109/08923973.2010.514917>.

Chalmers, R. M. (2014). *Balantidium coli*. In S. L. Percival, M. V. Yates, D. W. Williams, R. M. Chalmers & N. F. Gray (Eds.), *Microbiology of Waterborne Diseases: Microbiological Aspects and Risks* (2nd ed., pp. 277–286). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415846-7.00015-9>.

Changani, K. K., Jalan, R., Cox, I. J., Ala-Korpela, M., Bhakoo, K., Taylor-Robinson, S. D., & Bell, J. D. (2001). Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Gut*, 49(4), 557–564. <https://doi.org/10.1136/gut.49.4.557>.

Charlier, J., Rinaldi, L., Musella, V., Ploeger, H. W., Chartier, C., Vineer, H. R., Hinney, B., von Samson-Himmelstjerna, G., Băcescu, B., Mickiewicz, M., Mateus, T. L., Martinez-Valladares, M., Quealy, S., Azaizeh, H., Sekovska, B.,

Akkari, H., Petkevicius, S., Hektoen, L., Höglund, J., ... Claerebout, E. (2020). Initial assessment of the economic burden of major parasitic helminth infections to the ruminant livestock industry in Europe. *Preventive Veterinary Medicine*, 182(105103). <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105103>.

Chaudhary, R., & Katharia, R. (2012). Oxidative injury as contributory factor for red cells storage lesion during twenty eight days of storage. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 10(1), 59–62. <https://doi.org/10.2450/2011.0107-10>.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.

Choisy, M., Brown, S. P., Lafferty, K. D., & Thomas, F. (2003). Evolution of Trophic Transmission in Parasites: Why Add Intermediate Hosts? *The American Naturalist*, 162(2), 172–181. <https://doi.org/10.1086/375681>.

Claerebout, E., & Geldhof, P. (2020). Helminth Vaccines in Ruminants: From Development to Application. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 36(1), 159–171. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.10.001>.

Clark, C. H., Kiesel, G. K., & Goby, C. H. (1962). Measurements of blood loss caused by *Haemonchus contortus* infection in sheep. *American journal of veterinary research*, 23, 977–980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13879671/>.

Consalter, A., Silva, A. F., Frazão-Teixeira, E., Matos, L. F., de Oliveira, F. C. R., Leite, J. S., Silva, F. B. F., & Ferreira, A. M. R. (2017). *Toxoplasma gondii* transmission by artificial insemination in sheep with experimentally contaminated frozen semen. *Theriogenology*, 90, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.12.004>.

Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2017). Diseases of the Urinary System. In P. D. Constable, K. W. Hinchcliff, S. H. Done & W. Grünberg (Eds.), *Veterinary medicine-e-book: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats* (11th ed., pp. 1095-1154). Elsevier Health Sciences. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5246-0.00013-9>.

Coop, R. L., & Holmes, P. H. (1996). Nutrition and parasite interaction. *International Journal for Parasitology*, 26(8-9), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(96\)80070-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(96)80070-1).

Coop, R. L., & Kyriazakis, I. (1999). Nutrition–parasite interaction. *Veterinary Parasitology*, 84(3-4), 187–204. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(99\)00070-9](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(99)00070-9).

Coop, R. L., & Sykes, A. R. (2002). Interactions between Gastrointestinal Parasites and Nutrients. In M. Freer & H. Dove (Eds.), *Sheep Nutrition* (pp. 313 – 331). Csiro Publishing. <http://sherekashmir.informaticspublishing.com/477/1/9780851995953.pdf>.

Coop, R. L., Huntley, J. F., & Smith, W. D. (1995). Effect of dietary protein supplementation on the development of immunity to *Ostertagia circumcincta* in growing lambs. *Research in Veterinary Science*, 59(1), 24–29. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90025-x](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90025-x).

Coop, R. L., Sykes, A. R., & Angus, K. W. (1976). Subclinical trichostrongylosis in growing lambs produced by continuous larval dosing. The effect on performance and certain plasma constituents. *Research in Veterinary Science*, 21(3), 253–258. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)33332-0](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)33332-0).

Cornelius, M. P., Jacobson, C., & Besier, R. B. (2014). Body condition score as a selection tool for targeted selective treatment-based nematode control strategies in Merino ewes. *Veterinary Parasitology*, 206(3-4), 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.10.031>.

Cortés, A., Wills, J., Su, X., Hewitt, R. E., Robertson, J., Scotti, R., Price, D., Bartley, Y., McNeilly, T. N., Krause, L., Powell, J. J., Nisbet, A. J., & Cantacessi, C. (2020). Infection with the sheep gastrointestinal nematode *Teladorsagia circumcincta* increases luminal pathobionts. *Microbiome*, 8(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00818-9>.

Corwin, R. M. (1997). Economics of gastrointestinal parasitism of cattle. *Veterinary Parasitology*, 72(3-4), 451–460. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(97\)00110-6](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(97)00110-6).

Craig, T. M. (2009a). Gastrointestinal Protozoal Infections in Ruminants. In D. E. Anderson & D. M. Rings (Eds.), *Food Animal Practice: Current veterinary therapy*

(5th ed., pp. 91 – 95). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-141603591-6.10023-5>.

Craig, T. M. (2009b). Helminth Parasites of the Ruminant Gastrointestinal Tract. In D. E. Anderson & D. M. Rings (Eds.), *Food Animal Practice: Current veterinary therapy* (5th ed., pp. 78 – 91). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-141603591-6.10022-3>.

Cranston, L. M., Kenyon, P. R., Corner-Thomas, R. A., & Morris, S. T. (2017). The potential interaction between ewe body condition score and nutrition during very late pregnancy and lactation on the performance of twin-bearing ewes and their lambs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(9), 1270–1277. <https://doi.org/10.5713/ajas.16.0641>.

Cringoli, G., Rinaldi, L., Veneziano, V., Capelli, G., & Scala, A. (2004). The influence of flotation solution, sample dilution and the choice of McMaster slide area (volume) on the reliability of the McMaster technique in estimating the faecal egg counts of gastrointestinal strongyles and *Dicrocoelium dendriticum* in sheep. *Veterinary Parasitology*, 123(1-2), 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.05.021>.

Cui, Y., Liu, S., Zhang, X., Ding, X., Duan, X., Zhu, Z., Zhang, J., Liang, H., Wang, D., Zhang, G., Yu, Z., Yang, J., & Sun, T. (2020). Metabolomic analysis of the effects of adipose-derived mesenchymal stem cell treatment on rats with sepsis-induced acute lung injury. *Frontiers in pharmacology*, 11, 902. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00902>.

Cullinane, A. A., Barr, B., Bernard, W., Duncan, J. L., Mulcahy, G., Smith, I. M., & Timoney, J. F. (2006). Infectious diseases. In A. J. Higgins & J. R. Snyder (Eds.), *The Equine Manual* (2nd ed., pp. 1–111). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2769-7.50006-X>.

Curtain, C. C., & Anderson, N. (1972). Parasite antigens and host antibodies in *Ostertagia circumcincta* infection of the sheep. *International Journal for Parasitology*, 2(4), 449–457. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(72\)90090-2](https://doi.org/10.1016/0020-7519(72)90090-2).

Dagci, H., Ustun, S., Taner, M. S., Ersoz, G., Karacasu, F., & Budak, S. (2002). Protozoon infections and intestinal permeability. *Acta tropica*, 81(1), 1-5. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(01\)00191-7](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(01)00191-7).

Dargie, J. D. (1980). The pathophysiological effects of gastrointestinal and liver parasites in sheep. In Y. Ruckebusch & P. Thivend (Eds.), *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants* (pp. 349-371). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-011-8067-2_17.

Dargie, J. D. (1987). The impact on production and mechanisms of pathogenesis of trematode infections in cattle and sheep. *International Journal for Parasitology*, 17(2), 453–463. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(87\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0020-7519(87)90121-4).

Dasenaki, M. E., & Thomaidis, N. S. (2017). Meat Safety: II Residues and Contaminants. In F. Toldra (Ed.), *Lawrie's Meat Science* (8th ed., pp. 553–583). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100694-8.00018-2>.

De Moraes, É. P. B. X., Batista, A. M., Faria, E. B., Freire, R. L., Freitas, A. C., Silva, M. A. R., Braga, V. A., & Mota, R. A. (2010). Experimental infection by *Toxoplasma gondii* using contaminated semen containing different doses of tachyzoites in sheep. *Veterinary Parasitology*, 170(3-4), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.02.017>.

Dehority, B. A. (2002). Gastrointestinal Tracts of Herbivores, Particularly the Ruminant: Anatomy, Physiology and Microbial Digestion of Plants. *Journal of Applied Animal Research*, 21(2), 145–160. <https://doi.org/10.1080/09712119.2002.9706367>.

Desquesnes, M. (2004). *Livestock trypanosomoses and their vectors in Latin America*. OIE (World organization for animal health). <https://umr-intertryp.cirad.fr/en/content/download/4580/34514/version/1/file/Livestock+Trypanosomoses+and+their+Vectors+in+Latin+America.pdf>.

Dicker, A. J., Inglis, N. F., Manson, E. D. T., Subhadra, S., Illangopathy, M., Muthusamy, R., & Knox, D. P. (2014). Proteomic Analysis of *Mecistocirrus digitatus* and *Haemonchus contortus* Intestinal Protein Extracts and Subsequent Efficacy Testing in a Vaccine Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(6), e2909. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002909>.

Diray-Arce, J., Conti, M. G., Petrova, B., Kanarek, N., Angelidou, A., & Levy, O. (2020). Integrative Metabolomics to Identify Molecular Signatures of Responses to Vaccines and Infections. *Metabolites*, *10*(12), 492. <https://doi.org/10.3390/metabo10120492>.

Dorgalaleh, A., Mahmudi, M., Tabibian, S., Khatib, Z. K., Tamaddon, G. H., Moghaddam, E. S., Bamedi, T., Alizadeh, S., & Moradi, E. (2013). Anemia and thrombocytopenia in acute and chronic renal failure. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, *7*(4), 34–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915422/>.

Dubey, J. (1998). Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*, *28*(7), 1019–1024. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(98\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(98)00023-X).

Durie, PH. (1953). The paramphistomes (*Trematoda*) of Australian ruminants. *Australian Journal of Zoology*, *1*(2), 193-222. <https://doi.org/10.1071/ZO9530193>.

Eckert, J., & Hertzberg, H. (1994). Parasite control in transhumant situations. *Veterinary Parasitology*, *54*(1-3), 103–125. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)90086-8](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)90086-8).

Eltzschig, H. K., Sitkovsky, M. V., & Robson, S. C. (2012). Purinergic signaling during inflammation. *The New England journal of medicine*, *367*(24), 2322–2333. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1205750>.

Esch, G. W. (2002). The Transmission of Digenetic Trematodes: Style, Elegance, Complexity. *Integrative and Comparative Biology*, *42*(2), 304–
<https://doi.org/10.1093/icb/42.2.304>.

Esmailnejad, B., Tavassoli, M., & Asri-Rezaei, S. (2012). Investigation of hematological and biochemical parameters in small ruminants naturally infected with *Babesia ovis*. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*, *3*(1), 31–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312816/>.

Eysker, M., & Ploeger, H. W. (2000). Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Parasitology*, *120*(7), 109–119. <https://doi.org/10.1017/s0031182099005752>.

Eysker, M., Bakker, N., Kooyman, F. N. J., & Ploeger, H. W. (2005). The possibilities and limitations of evasive grazing as a control measure for parasitic gastroenteritis in small ruminants in temperate climates. *Veterinary Parasitology*, 129(1-2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.12.022>.

Fairweather, I., Brennan, G. P., Hanna, R. E. B., Robinson, M. W., & Skuce, P. J. (2020). Drug resistance in liver flukes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 12, 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.003>.

Falzon, L. C., O'Neill, T. J., Menzies, P. I., Peregrine, A. S., Jones-Bitton, A., & Mederos, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. *Preventive veterinary medicine*, 117(2), 388-402. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.07.003>.

Fanning, S., Wang, J., & Leonard, N. (2014). Veterinary Drugs Residues: Antibacterials. In Y. Motarjemi (Ed.), *Encyclopedia of Food Safety* (Vol. 3, pp. 39–44). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378612-8.00242-0>.

Fausto, G. C., Pivoto, F. L., Costa, M. M., dos Anjos Lopes, S. T., França, R. T., Molento, M. B., Minervino, A. H., da Rocha, J. B., & Leal, M. L. (2014). Protein profile of lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus* and supplemented with selenium and copper. *Parasites & Vectors*, 7(1), 355. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-355>.

Fernando, S. T. (1965). Morphology, Systematics, and Geographic Distribution of *Mecistocirrus digitatus*, a Trichostrongylid Parasite of Ruminants. *The Journal of Parasitology*, 51(2), 149-155. <https://doi.org/10.2307/3276069>.

Fibach, E., & Rachmilewitz, E. (2008). The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Current molecular medicine*, 8(7), 609–619. <https://doi.org/10.2174/156652408786241384>.

Föcker, M., Cecil, A., Prehn, C., Adamski, J., Albrecht, M., Adams, F., Hinney, A., Libuda, L., Bühlmeier, J., Hebebrand, J., Peters, T., & Antel, J. (2020). Evaluation of Metabolic Profiles of Patients with Anorexia Nervosa at Inpatient Admission, Short- and Long-Term Weight Regain—Descriptive and Pattern Analysis. *Metabolites*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.3390/metabo11010007>.

Foreyt, W. J. (1990). Coccidiosis and Cryptosporidiosis in Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 6(3), 655–670. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30838-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30838-0).

Foreyt, W. J. (2013). *Veterinary parasitology reference manual*. (5th ed.). Wiley-Blackwell. <https://www.thewashingmachine.it/sites/default/files/webform/pdf-veterinary-parasitology-reference-manual-william-j-foreyt-pdf-download-free-book-5cb3e3c.pdf>.

Gadahi, J. A., Arshed, M. J., Ali, Q., Javaid, S. B., & Shah, S. I. (2009). Prevalence of gastrointestinal parasites of sheep and goat in and around Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Veterinary World*, 2(2), 51-53. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.302.1093&rep=rep1&type=pdf#:~:text=Among%20the%20samples%20from%20sheep,per%20cent%20respectively%20in%20sheep.>

Galiza, G. J. N., Garcia, H. A., Assis, A. C. O., Oliveira, D. M., Pimentel, L. A., Dantas, A. F. M., Simões, S. V. D., Texeira, M. M. G., & Riet-Correa, F. (2011). High mortality and lesions of the central nervous system in Trypanosomosis by *Trypanosoma vivax* in Brazilian hair sheep. *Veterinary Parasitology*, 182(2-4), 359–363. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.016>.

Gallidis, E., Papadopoulos, E., Ptochos, S., & Arsenos, G. (2009). The use of targeted selective treatments against gastrointestinal nematodes in milking sheep and goats in Greece based on parasitological and performance criteria. *Veterinary Parasitology*, 164(1), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.011>.

Glantzounis, G., Tsimoyiannis, E., Kappas, A., & Galaris, D. (2005). Uric Acid and Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design*, 11(32), 4145–4151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375736/>.

Goldansaz, S. A., Guo, A. C., Sajed, T., Steele, M. A., Plastow, G. S., & Wishart, D. S. (2017). Livestock metabolomics and the livestock metabolome: A systematic review. *PLOS ONE*, 12(5), e0177675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177675>.

Goldberg, A. (1952). Effects of the Nematode *Oesophagostomum venulosum* on Sheep and Goats. *The Journal of Parasitology*, 38(1), 35-47. <https://doi.org/10.2307/3274170>.

Gonzales-Viera, O., Fritz, H., & Mete, A. (2019). Fatal Peritoneal Migration of *Strongylus edentatus* in a Foal. *Journal of Comparative Pathology*, 172, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.09.004>.

González-Garduño, R., Córdova Pérez, C., Torres Hernández, G., Mendoza de Gives, P., & Arece García, J. (2011a). Prevalence of gastrointestinal parasites in slaughtered sheep at a slaughterhouse in Tabasco, Mexico. *Veterinaria Mexico*, 42(2), 125-135. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=30443>.

González-Garduño, R., Mendoza-de Gives, P., & Torres-Hernández, G. (2013b). Variability in the fecal egg count and the parasitic burden of hair sheep after grazing in nematode infected paddocks. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(4), 469-475. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000400010>.

Goodey, T. (1926). On the *Ascaris* from Sheep. *Journal of Helminthology*, 4(01), 1. <https://doi.org/10.1017/S0022149X00002091>.

Gordillo, R., Ahluwalia, T., & Woroniecki, R. (2016). Hyperglycemia and acute kidney injury in critically ill children. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 9, 201–204. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S115096>.

Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M. F., & Bashir, K. (2021). Acute kidney injury. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>.

Gray, D. W., Welsh, M. D., Doherty, S., Mansoor, F., Chevallier, O. P., Elliott, C. T., & Mooney, M. H. (2015). Identification of systemic immune response markers through metabolomic profiling of plasma from calves given an intra-nasally delivered respiratory vaccine. *Veterinary Research*, 46(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0138-z>.

Greer, A. W. (2005). Estimates of the nutritional cost of the development of immunity to gastrointestinal parasites in sheep [Doctoral (PhD) Theses, Doctoral

dissertation, Lincoln University].
<http://researcharchive.lincoln.ac.nz/handle/10182/11>.

Greer, A. W. (2008). Trade-offs and benefits: implications of promoting a strong immunity to gastrointestinal parasites in sheep. *Parasite Immunology*, 30(2), 123–132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2008.00998.x>.

Greer, A. W., Stankiewicz, M., Jay, N. P., McAnulty, R. W., & Sykes, A. R. (2005a). The effect of concurrent corticosteroid induced immuno-suppression and infection with the intestinal parasite *Trichostrongylus colubriformis* on food intake and utilization in both immunologically naïve and competent sheep. *Animal Science*, 80(01). <https://doi.org/10.1079/ASC41100089>.

Greer, A., McAnulty, R. W., Stankiewicz, M., & Sykes, A. R. (2005b). Corticosteroid treatment prevents the reduction in food intake and growth in lambs infected with abomasal parasite *Teladorsagia circumcincta*. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 65, 9-12. <https://www.nzsap.org/ym/ab05003.pdf>.

Gressler, L. T., Da Silva, A. S., Oliveira, C. B., Schafer, A. S., Aires, A. R., Rocha, J. F. X., Tonin, A. A., Schirmbeck, G. H., Casali, E. A., Lopes, S. T. A., Leal, M. L. R., & Monteiro, S. G. (2014). Experimental infection by *Haemonchus contortus* in lambs: influence of disease on purine levels in serum. *Parasitology*, 141(7), 898–903. <https://doi.org/10.1017/S0031182013002370>.

Gulhar, R., Ashraf, M. A., & Jialal, I. (2020). Physiology, acute phase reactants. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137854/>.

Gunathilaka, N., Niroshana, D., Amarasinghe, D., & Udayanga, L. (2018). Prevalence of Gastrointestinal Parasitic Infections and Assessment of Deworming Program among Cattle and Buffaloes in Gampaha District, Sri Lanka. *BioMed Research International*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/3048373>.

Hajipour, N., Allah Rashidzadeh, H., Ketzis, J., Esmaeili seraji, R., Azizi, H., Karimi, I., Bagherniaee, H., & Montazeri, R. (2020). *Taenia ovis* in Small Ruminants in Iran: Prevalence, Pathology, and Economic Loss. *Veterinary Sciences*, 7(1), 34. <https://doi.org/10.3390/vetsci7010034>.

Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2020). Acute inflammatory response. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>.

Hantzidiamantis, P. J., & Lappin, S. L. (2019). Physiology, Glucose. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545201/>.

Harmon, D. L., & Swanson, K. C. (2020). Review: Nutritional regulation of intestinal starch and protein assimilation in ruminants. *Animal, 14*(1), 17–28. <https://doi.org/10.1017/S1751731119003136>.

Hart, B. L. (1990). Behavioral adaptations to pathogens and parasites: Five strategies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 14*(3), 273–294. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80038-7](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80038-7).

Hasan, M. M., Stebbins, E. E., Choy, R., Gillespie, J. R., de Hostos, E. L., Miller, P., Mushtaq, A., Ranade, R. M., Teixeira, J. E., Verlinde, C., Sateriale, A., Zhang, Z., Osbourn, D. M., Griggs, D. W., Fan, E., Buckner, F. S., & Huston, C. D. (2021). Spontaneous Selection of *Cryptosporidium* Drug Resistance in a Calf Model of Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy, 65*(6), e00023-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00023-21>.

Haug, K., Cochrane, K., Nainala, V. C., Williams, M., Chang, J., Jayaseelan, K. V., & O'Donovan, C. (2020). MetaboLights: a resource evolving in response to the needs of its scientific community. *Nucleic acids research, 48*(1), 440–444. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1019>.

Healy P. J. (1974). Serum alkaline phosphatase activity in sheep. *The Australian journal of experimental biology and medical science, 52*(2), 375–385. <https://doi.org/10.1038/icb.1974.35>.

Heidarpour, M., Mohri, M., Borji, H., & Moghaddas, E. (2012). Oxidant/antioxidant balance and trace elements status in sheep with liver cystic echinococcosis. *Comparative Clinical Pathology, 22*(6), 1043–1049. <https://doi.org/10.1007/s00580-012-1523-5>.

Heyneman, D. (1996). Cestodes. In S. Baron (Ed.). *Medical Microbiology*. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8399/>.

Hite, J. L., & Cressler, C. E. (2019). Parasite-Mediated Anorexia and Nutrition Modulate Virulence Evolution. *Integrative and comparative biology*, 59(5), 1264–1274. <https://doi.org/10.1093/icb/icz100>.

Hodžić, A., Zuko, A., Avdić, R., Alić, A., Omeragić, J., & Jažić, A. (2013). Influence of *Fasciola hepatica* on Serum Biochemical Parameters and Vascular and Biliary System of Sheep Liver. *Iranian journal of parasitology*, 8(1), 92–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655246/>.

Holden-Dye, L., & Walker, R. J. (2014). Anthelmintic drugs and nematocides: studies in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook: the online review of C. elegans biology*, 1–29. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.143.2>.

Hooshyar, H., Rostamkhani, P., & Rezaeian, M. (2015). An Annotated Checklist of the Human and Animal *Entamoeba* (*Amoebida: Endamoebidae*) Species- A Review Article. *Iranian journal of parasitology*, 10(2), 146–156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522289/>.

Hoste, H. (2001). Adaptive physiological processes in the host during gastrointestinal parasitism. *International Journal for Parasitology*, 31(3), 231–244. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00167-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00167-3).

Hsu, C.-Y., Bates, D. W., Kuperman, G. J., & Curhan, G. C. (2001). Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney International*, 59(2), 725–731. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002725.x>.

Huson, K. M., Oliver, N. A. M., & Robinson, M. W. (2017). Paramphistomosis of Ruminants: An Emerging Parasitic Disease in Europe. *Trends in Parasitology*, 33(11), 836–844. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.07.002>.

Hutchings, M. R., Gordon, I. J., Kyriazakis, I., & Jackson, F. (2001). Sheep avoidance of faeces-contaminated patches leads to a trade-off between intake rate of forage and parasitism in subsequent foraging decisions. *Animal Behaviour*, 62(5), 955–964. <https://doi.org/10.1006/anbe.2001.1837>.

Idika, I. K., Chiejina, S. N., Mhomga, L. I., Nnadi, P. A., & Ngongeh, L. A. (2012a). Changes in the body condition scores of Nigerian West African Dwarf sheep experimentally infected with mixed infections of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary parasitology*, 188(1-2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.020>.

Idika, I. K., Iheagwam, C. N., Nwobi, L. G., & Nwosu, C. O. (2012b). Evaluation of anaemia in Nigerian goats using FAMACHA© eye colour chart: a preliminary study. *Comparative Clinical Pathology*, 22(4), 627–630. <https://doi.org/10.1007/s00580-012-1456-z>.

Ighodaro O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 108, 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>.

Ikede, B. O., & Losos, G. J. (1972). Pathology of the Disease in Sheep Produced Experimentally by *Trypanosoma brucei*. *Veterinary Pathology*, 9(4), 278–289. <https://doi.org/10.1177/030098587200900408>.

Ikede, B. O., & Losos, G. J. (1975). Pathogenesis of *Trypanosoma brucei* infection in sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 85(1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(75\)90080-8](https://doi.org/10.1016/0021-9975(75)90080-8).

Imel, E. A., & Econs, M. J. (2012). Approach to the hypophosphatemic Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 696–706. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1319>.

Irak, K., Çelik, B. A., Karakoç, Z., Çelik, Ö. Y., Mert, H., Mert, N., & Kaya, M. O. (2018). Oxidant/Antioxidant Status, PON1 and ARES Activities, Trace Element Levels, and Histological Alterations in Sheep with Cystic Echinococcosis. *Iranian journal of parasitology*, 13(3), 448–456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483337/>.

Jacobson, C., Larsen, J. W., Besier, R. B., Lloyd, J. B., & Kahn, L. P. (2020). Diarrhoea associated with gastrointestinal parasites in grazing sheep. *Veterinary Parasitology*, 282, 109139. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109139>.

Jan, I. S., Tsai, T. H., Chen, J. M., Jerng, J. S., Hsu, H. F., Hung, P. L., Hsueh, P. R., & Lee, L. N. (2009). Hypoglycemia associated with bacteremic pneumococcal infections. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the*

International Society for Infectious Diseases, 13(5), 570–576.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.08.026>.

Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>.

Jian, Y. N., Wang, G. P., Li, X. P., Zhang, X. Y., & Ma, L. Q. (2018). The First Case of Diarrhoea in Tibetan Sheep, *Ovis aries*, Caused by *Balantidium coli* in the Qinghai Tibetan Plateau Area, China. *The Korean journal of parasitology*, 56(6), 603–607. <https://doi.org/10.3347/kjp.2018.56.6.603>.

Jones, C. H., Akbani, H., Croft, D. C., & Worth, D. P. (2002). The relationship between serum albumin and hydration status in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 12(4), 209–212. <https://doi.org/10.1053/jren.2002.35295>.

Jones, J. W., Clifford, Z., Li, F., Tudor, G. L., Farese, A. M., Booth, C., MacVittie, T. J., & Kane, M. A. (2019). Targeted Metabolomics Reveals Metabolomic Signatures Correlating Gastrointestinal Tissue to Plasma in a Mouse Total-body Irradiation Model. *Health physics*, 116(4), 473–483. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000955>.

Jones, R. A., Williams, H. W., Dalesman, S., & Brophy, P. M. (2015). Confirmation of *Galba truncatula* as an intermediate host snail for *Calicophoron daubneyi* in Great Britain, with evidence of alternative snail species hosting *Fasciola hepatica*. *Parasites & vectors*, 8, 656. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1271-x>.

Kaitha, S., Bashir, M., & Ali, T. (2015). Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 6(3), 62–72. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i3.62>.

Kalakonda, A., Jenkins, B. A., & John, S. (2021). Physiology, Bilirubin. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>.

Kaluarachchi, M., Lewis, M. R., & Lindon, J. C. (2017). Standardized Protocols for MS-Based Metabolic Phenotyping. In J. C. Lindon, G. E. Tranter & D.

W. Koppenaal (Eds.), *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (3rd ed., pp. 224–231). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12134-1>.

Kaplan, M., Bromiker, R., & Hammerman, C. (2014). Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Seminars in perinatology*, 38(7), 429–437. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.006>.

Kaplan, R. M., Burke, J. M., Terrill, T. H., Miller, J. E., Getz, W. R., Mobini, S., Valencia, E., Williams, M. J., Williamson, L. H., Larsen, M., & Vatta, A. F. (2004). Validation of the FAMACHA eye color chart for detecting clinical anemia in sheep and goats on farms in the southern United States. *Veterinary parasitology*, 123(1-2), 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.06.005>.

Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. Ronco, C. Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 7, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>.

Kimambo, A. E., MacRae, J. C., Walker, A., Watt, C. F., & Coop, R. L. (1988). Effect of prolonged subclinical infection with *Trichostrongylus colubriformis* on the performance and nitrogen metabolism of growing lambs. *Veterinary parasitology*, 28(3), 191–203. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(88\)90107-0](https://doi.org/10.1016/0304-4017(88)90107-0).

Kipper, M., Andretta, I., Monteiro, S. G., Lovatto, P. A., & Lehnen, C. R. (2011). Meta-analysis of the effects of endoparasites on pig performance. *Veterinary Parasitology*, 181(2-4), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.029>.

Knoll, L. J., Tomita, T., & Weiss, L. M. (2013). Bradyzoite Development. In L. M. Weiss & K. Kim (Eds.), *Toxoplasma Gondii: The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods* (2nd ed., pp. 521-549). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396481-6.00015-5>.

Koinari, M., Karl, S., Ryan, U., & Lymbery, A. J. (2012). Infection levels of gastrointestinal parasites in sheep and goats in Papua New Guinea. *Journal of Helminthology*, 87(04), 409–415. <https://doi.org/10.1017/S0022149X12000594>.

Kotze, A. C., & Prichard, R. K. (2016). Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis. *Advances in Parasitology*, 93(1), 397–428. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.012>.

Kozat, S., & Denizhan, V. (2010). Glucose, Lipid, and Lipoprotein Levels in Sheep Naturally Infected with *Fasciola hepatica*. *Journal of Parasitology*, *96*(3), 657–659. <https://doi.org/10.1645/GE-2104.1>.

Kumari, S., Sinha, S. R. P., Sinha, S., Kumar, A., Kumar, P., & Ali, I. (2013). Haematobiochemical changes in sheep and goats during natural infection of *Haemonchus contortus*. *The Indian Journal of Field Veterinarians*, *8*(3), 43-46.

Kundrapu, S., & Noguez, J. (2018). Laboratory Assessment of Anemia. In G. S. Makowski (Ed.), *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 83, pp. 197–225). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.10.006>.

Kyriazakis, I., Anderson, D. H., Oldham, J. D., Coop, R. L., & Jackson, F. (1996). Long-term subclinical infection with *Trichostrongylus colubriformis*: effects on food intake, diet selection and performance of growing lambs. *Veterinary Parasitology*, *61*(3-4), 297–313. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00824-1](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00824-1).

Kyriazakis, I., Oldham, J. D., Coop, R. L., & Jackson, F. (1994). The effect of subclinical intestinal nematode infection on the diet selection of growing sheep. *British Journal of Nutrition*, *72*(5), 665. <https://doi.org/10.1079/BJN19940070>.

Kyriazakis, I., Tolkamp, B. J., & Hutchings, M. R. (1998). Towards a functional explanation for the occurrence of anorexia during parasitic infections. *Animal Behaviour*, *56*(2), 265–274. <https://doi.org/10.1006/anbe.1998.0761>.

Lafferty, K. D. (1999). The Evolution of Trophic Transmission. *Parasitology Today*, *15*(3), 111–115. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(99\)01397-6](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(99)01397-6).

Lawrence JA. (1980) The pathogenesis of *Schistosoma mattheei* in the sheep. *Res Vet Sci*. *29*(1),1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7455337/>.

Le Bodo, E., Hornick, J.-L., Moula, N., Zuñiga, S. A., & Martínez-Alfaro, J. C. (2020). Assessment of Gastrointestinal Parasites and Productive Parameters on Sheep Fed on a Ration Supplemented with *Guazuma ulmifolia* Leaves in Southern Mexico. *Animals*, *10*(9), 1617. <https://doi.org/10.3390/ani10091617>.

Le, T. H., Nguyen, K. T., Nguyen, N. T. B., Doan, H. T. T., Le, X. T. K., Hoang, C. T. M., & De, N. V. (2012). Development and Evaluation of a Single-Step Duplex PCR for Simultaneous Detection of *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica* (Family

Fasciolidae, Class *Trematoda*, Phylum *Platyhelminthes*). *Journal of Clinical Microbiology*, 50(8), 2720–2726. <https://doi.org/10.1128/JCM.00662-12>.

Li, H., Yu, Q., Li, T., Shao, L., Su, M., Zhou, H., & Qu, J. (2020). Rumen Microbiome and Metabolome of Tibetan Sheep (*Ovis aries*) Reflect Animal Age and Nutritional Requirement. *Frontiers in veterinary science*, 7, 609. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00609>.

Lightbody, J. H., Stevenson, L. M., Jackson, F., Donaldson, K., & Jones, D. G. (2001). Comparative Aspects of Plasma Antioxidant Status in Sheep and Goats, and the Influence of Experimental Abomasal Nematode Infection. *Journal of Comparative Pathology*, 124(2-3), 192–199. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0453>.

Lima, W. G., Martins-Santos, M. E. S., & Chaves, V. E. (2015). Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*, 116, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.025>.

Liu, S. M., Smith, T. L., Karlsson, L. J. E., Palmer, D. G., & Besier, R. B. (2005). The costs for protein and energy requirements by nematode infection and resistance in Merino sheep. *Livestock Production Science*, 97(2-3), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2005.03.007>.

Liu, S. M., Travendale, M., Bermingham, E. N., Roy, N. C., McNabb, W. C., & Lee, J. (2002). The effects of parasite infection on methionine metabolism in sheep. *Animal Production in Australia*, 24, 133-136. <http://livestocklibrary.com.au/handle/1234/9158>.

Liu, Z., Li, N., Fang, H., Chen, X., Guo, Y., Gong, S., ... Chen, P. (2019). Enteric dysbiosis is associated with sepsis in patients. *The FASEB Journal*, 33(11), 12299–12310. <https://doi.org/10.1096/fj.201900398RR>.

Loncke C, Nozière P, Vernet J, Lapierre H, Bahloul L, Al-Jammas M, Sauvart D, Ortigues-Marty I. (2020). Net hepatic release of glucose from precursor supply in ruminants: a meta-analysis. *Animal*, 14(7), 1422–1437. <https://doi.org/10.1017/S1751731119003410>.

López-Osorio, S., Chaparro-Gutiérrez, J. J., & Gómez-Osorio, L. M. (2020). Overview of Poultry *Eimeria* Life Cycle and Host-Parasite Interactions.

Frontiers in Veterinary Science, 7(384), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00384>.

López-Ruvalcaba, O. A., González-Garduño, R., Osorio-Arce, M. M., Aranda-Ibañez, E. y Díaz-Rivera, P. (2013). Cargas y especies prevalentes de nematodos gastrointestinales en ovinos de pelo destinados al abasto. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 4(2), 223-234. http://www.colpos.mx/wb_pdf/Veracruz/2013/20_13_12.pdf.

Louie, K., Vlassoff, A., & Mackay, A. D. (2007). Gastrointestinal nematode parasites of sheep: A dynamic model for their effect on liveweight gain. *International Journal for Parasitology*, 37(2), 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.09.013>.

Lowe, D., Sanvictores, T., & John, S. (2021). Alkaline phosphatase. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459201/>.

Macpherson, C. N. L. (1995). The effect of transhumance on the epidemiology of animal diseases. *Preventive Veterinary Medicine*, 25(2), 213–224. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(95\)00539-0](https://doi.org/10.1016/0167-5877(95)00539-0).

Maganga, G. D., Kombila, L. B., Boundenga, L., Kinga, I., Obame-Nkoghe, J., Tchoffo, H., Gbati, O. B., & Awah-Ndukum, J. (2019). Diversity and prevalence of gastrointestinal parasites in farmed pigs in Southeast Gabon, Central Africa. *Veterinary world*, 12(12), 1888–1896. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1888-1896>.

Mair, C., Matthews, L., De Cisneros, J. P. J., Stefan, T., & Stear, M. J. (2015). Multitrait indices to predict worm length and number in sheep with natural, mixed predominantly *Teladorsagia circumcincta* infection. *Parasitology*, 142(06), 773–782. <https://doi.org/10.1017/S0031182014001905>.

Maizels, R. M., & McSorley, H. J. (2016). Regulation of the host immune system by helminth parasites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 666–675. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.007>.

Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical biochemist. Reviews*, 37(2), 85–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198510/>.

Mamun, M. A. A., Sandeman, M., Rayment, P., Brook-Carter, P., Scholes, E., Kasinadhuni, N., Piedrafita, D., & Greenhill, A. R. (2020). Variation in gut bacterial composition is associated with *Haemonchus contortus* parasite infection of sheep. *Animal Microbiome*, 2(3). <https://doi.org/10.1186/s42523-020-0021-3>.

Manchester, M., & Anand, A. (2017). *Metabolomics. Advances in Virus Research*, 98, 57–81. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.02.001>.

Maqbool, I., Wani, Z. A., Shahardar, R. A., Allaie, I. M., & Shah, M. M. (2016). Integrated parasite management with special reference to gastro-intestinal nematodes. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12639-016-0765-6>.

Maratea, K. A., & Miller, M. A. (2007). Abomasal Coccidiosis Associated with Proliferative Abomasitis in a Sheep. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(1), 118–121. <https://doi.org/10.1177/104063870701900122>.

Marchiondo, A. A., Cruthers, L. R., & Reinemeyer, C. R. (2019). Nematoda. In A. A. Marchiondo, L. R. Cruthers & J. J. Fourie (Eds.), *Parasiticide Screening: In Vitro and In Vivo Tests with Relevant Parasite Rearing and Host Infection/Infestation Methods* (Vol. 2, pp. 135-335). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816577-5.00007-7>.

Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: an essential survival response!. *Critical care (London, England)*, 17(2), 305. <https://doi.org/10.1186/cc12514>.

Marley, C. L., Fraser, M. D., Davies, D. A., Rees, M. E., Vale, J. E., & Forbes, A. B. (2006). The effect of mixed or sequential grazing of cattle and sheep on the faecal egg counts and growth rates of weaned lambs when treated with anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 142(1-2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.06.030>.

Matanović, K., Severin, K., Martinković, F., Šimpraga, M., Janicki, Z., & Barišić, J. (2007). Hematological and biochemical changes in organically farmed

sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*, 101(6), 1657–1661. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0709-2>.

Mavrot, F., Hertzberg, H., & Torgerson, P. (2015). Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*, 8(557). <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1164-z>.

Mayer, J., & Donnelly, T. M. (2013a). Creatinine. In J. Mayer & T. M. Donnelly (Eds.), *Clinical Veterinary Advisor, birds and exotic pets* (pp. 615). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3969-3.00357-7>.

Mayer, J., & Donnelly, T. M. (2013b). Protein, Total. In J. Mayer & T. M. Donnelly (Eds.), *Clinical Veterinary Advisor, birds and exotic pets* (pp. 642–643). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3969-3.00372-3>.

McCowen, K. C., Malhotra, A., & Bistrain, B. R. (2001). Stress-Induced Hyperglycemia. *Critical Care Clinics*, 17(1), 107–124. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70154-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70154-8).

McDonagh, A. F. (2010). The biliverdin–bilirubin antioxidant cycle of cellular protection: Missing a wheel? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(5), 814–820. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.001>.

McHugh, N., McGovern, F., Creighton, P., Pabiou, T., McDermott, K., Wall, E., & Berry, D. P. (2018). Mean difference in live-weight per incremental difference in body condition score estimated in multiple sheep breeds and crossbreds. *Animal*, 13(3), 549–553. <https://doi.org/10.1017/S1751731118002148>.

McKay, D. M., Shute, A., & Lopes, F. (2017). Helminths and intestinal barrier function. *Tissue barriers*, 5(1), e1283385. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1283385>.

Mehler, P. S., & Brown, C. (2015). Anorexia nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders*, 3(1). 10.1186/s40337-015-0040-8.

Mehlhorn, H. (Ed.). (2008). *Encyclopedia of Parasitology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-48996-2>.

Méndez-Sánchez, N., Vítek, L., Aguilar-Olivos, N. E., & Uribe, M. (2017). Bilirubin as a Biomarker in Liver Disease. In V. B. Patel & V. R. Preedy (Eds.), *Biomarkers in Liver Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and*

Applications, (pp. 281-304). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_25.

Miller, S. I., Wallace, R. J., Musher, D. M., Septimus, E. J., Kohl, S., & Baughn, R. E. (1980). Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *The American Journal of Medicine*, 68(5), 649–654. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90250-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90250-8).

Mondal, H., & Budh, D. P. (2019). Hematocrit (HCT). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542276/>.

Montazeri, M., Mehrzadi, S., Sharif, M., Sarvi, S., Tanzifi, A., Aghayan, S. A., & Daryani, A. (2018). Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Frontiers in Microbiology*, 9(2587). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02587>.

Moreno, L., & Lanusse, C. (2017). Specific Veterinary Drug Residues of Concern in Meat Production. In P. P. Purslow (Ed.), *New Aspects of Meat Quality: From Genes to Ethics* (pp. 605–627). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00025-4>.

Morgera, S., Heering, P., Szentandrasei, T., Niederau, C., & Grabensee, B. (1997). Erythropoietin in patients with acute renal failure and continuous venovenous haemofiltration. *International Urology and Nephrology*, 29(2), 245–250. <https://doi.org/10.1007/BF02551350>.

Mphahlele, M., Tsotetsi-Khambule, A. M., Moerane, R., Mashiloane, M. L., & Thekiso, O. M. M. (2018). Risk factors associated with occurrence of anthelmintic resistance in sheep of resource-poor farmers in Limpopo province, South Africa. *Tropical Animal Health and Production*, 51, 555–563. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1724-2>.

Mpofu, T. J., Nephawe, K. A., & Mtileni, B. (2020). Prevalence of gastrointestinal parasites in communal goats from different agro-ecological zones of South Africa. *Veterinary world*, 13(1), 26–32. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.26-32>.

Naeem, M., Iqbal, Z., & Roohi, N. (2020). Ovine haemonchosis: a review. *Tropical Animal Health and Production*, 53(19). <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02439-8>.

Newton, S. E., & Meeusen, E. N. T. (2003). Progress and new technologies for developing vaccines against gastrointestinal nematode parasites of sheep. *Parasite Immunology*, 25(5), 283–296. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2003.00631.x>.

Niciura, S. C., Veríssimo, C. J., Gromboni, J. G., Rocha, M. I., de Mello, S. S., Barbosa, C. M., Chiebao, D. P., Cardoso, D., Silva, G. S., Otsuk, I. P., Pereira, J. R., Ambrosio, L. A., Nardon, R. F., Ueno, T. E., & Molento, M. B. (2012). F200Y polymorphism in the β -tubulin gene in field isolates of *Haemonchus contortus* and risk factors of sheep flock management practices related to anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 190(3-4), 608–612. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.07.016>.

Nishioka, H., Yoshizaki, A., Imai, Y., & Higashibeppu, N. (2019). Starvation-induced Liver Enzyme Elevation after Initiation of Feeding. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 58(5), 749–753. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1663-18>.

Noble, G. A., & Noble, E. R. (1952). *Entamoebae* in Farm Mammals. *The Journal of Parasitology*, 38(6), 571-595. <https://doi.org/10.2307/3273985>.

Nwafor, I. C., Roberts, H., & Fourie, P. (2019). Prevalence of gastrointestinal helminths and parasites in smallholder pigs reared in the central Free State Province. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 86(1). <https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1687>.

O'Shea-Stone, G., Lambert, R., Tripet, B., Berardinelli, J., Thomson, J., Copié, V., & Garrot, R. (2021). ¹H NMR based metabolic profiling distinguishes the differential impact of capture techniques on wild bighorn sheep. *Sci Rep* 11(11308). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90931-y>.

Odden, A., Denwood, M. J., Stuen, S., Robertson, L. J., Ruiz, A., Hamnes, I. S., Hektoen, L., & Enemark, H. L. (2018a). Field evaluation of anticoccidial efficacy: A novel approach demonstrates reduced efficacy of toltrazuril against ovine *Eimeria* spp. in Norway. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 8(2), 304–311. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.05.002>.

Odden, A., Enemark, H. L., Robertson, L. J., Ruiz, A., Hektoen, L., & Stuen, S. (2017). Treatment against coccidiosis in Norwegian lambs and potential risk

factors for development of anticoccidial resistance—a questionnaire-based study. *Parasitology Research*, 116(4), 1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5400-7>.

Odden, A., Enemark, H. L., Ruiz, A., Robertson, L. J., Ersdal, C., Nes, S. K., Tømmerberg, V., & Stuen, S. (2018b). Controlled efficacy trial confirming toltrazuril resistance in a field isolate of ovine *Eimeria* spp. *Parasites & Vectors*, 11(1), 394. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2976-4>.

Pacheco-Yépez, J., Martínez-Castillo, M., Cruz-Baquero, A., Serrano-Luna, J., & Shibayama, M. (2017). Role of Cytokines and Reactive Oxygen Species in the Amebic Liver Abscess Produced by *Entamoeba histolytica*. *Liver Pathophysiology*, 187–197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00014-X>.

Pal, A., & Chakravarty, A. K. (2020). Disease-resistant traits—analytic tools and indicator traits. In A. Pal & A. K. Chakravarty (Eds.), *Genetics and Breeding for Disease Resistance of Livestock* (pp. 85–94). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816406-8.00003-6>.

Palma, M., Scanlon, T., Kilminster, T., Milton, J., Oldham, C., Greeff, J., Matzapetakis, M. & Almeida, A. M. (2016). The hepatic and skeletal muscle ovine metabolomes as affected by weight loss: a study in three sheep breeds using NMR-metabolomics. *Scientific Reports*, 6(39120). <https://doi.org/10.1038/srep39120>.

Pandian, A., Theepika, S., & Dhanalakshmi, J. R. (2015). Economic losses due to diseases in sheep farms. *The Indian Journal of Veterinary Research*, 24(2), 21-23.

https://www.researchgate.net/publication/312947488_Economic_losses_due_to_diseases_in_sheep_farms.

Papadopoulos, E. (2008). Anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Small Ruminant Research*, 76(1-2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2007.12.012>.

Peachey, L. E., Castro, C., Molena, R. A., Jenkins, T. P., Griffin, J. L., & Cantacessi, C. (2019). Dysbiosis associated with acute helminth infections in herbivorous youngstock – observations and implications. *Scientific Reports*, 9(11121). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47204-6>.

Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A. M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology direct*, *15*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>.

Phiri, I. K., Phiri, A. M., & Harrison, L. J. S. (2007). The serum glucose and β -hydroxybutyrate levels in sheep with experimental *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica* infection. *Veterinary Parasitology*, *143*(3-4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.001>.

Pinilla-León, J. C., Delgado, N. U., & Florez, A. A. (2019). Prevalence of gastrointestinal parasites in cattle and sheep in three municipalities in the Colombian Northeastern Mountain. *Veterinary world*, *12*(1), 48–54. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.48-54>.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). *Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.

Poppi, D. P., Macrae, J. C., Brewer, A., & Coop, R. L. (1986). Nitrogen transactions in the digestive tract of lambs exposed to the intestinal parasite, *Trichostrongylus colubriformis*. *British Journal of Nutrition*, *55*(3), 593–602. <https://doi.org/10.1079/BJN19860064>.

Prasad, A. S., & Bao, B. (2019). Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *8*(6), 164. <https://doi.org/10.3390/antiox8060164>.

Preston, S. J. M., Sandeman, M., Gonzalez, J., & Piedrafita, D. (2014). Current Status for Gastrointestinal Nematode Diagnosis in Small Ruminants: Where Are We and Where Are We Going? *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2014/210350>.

Priya, P., & Veerakumari, L. (2017). Morphological and histological analysis of *Cotylophoron cotylophorum* treated with *Acacia concinna*. *Tropical parasitology*, *7*(2), 92–97. https://doi.org/10.4103/tp.TP_65_16.

Raadsma, H. W., Kingsford, N. M., Suharyanta, Spithill, T. W., & Piedrafita, D. (2007). Host responses during experimental infection with *Fasciola gigantica* or *Fasciola hepatica* in Merino sheep. *Veterinary Parasitology*, 143(3-4), 275–286. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.008>.

Raffel, T. R., Martin, L. B., & Rohr, J. R. (2008). Parasites as predators: unifying natural enemy ecology. *Trends in Ecology & Evolution*, 23(11), 610–618. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.06.015>.

Rahman, M. T., Sobur, M. A., Islam, M. S., Levy, S., Hossain, M. J., El Zowalaty, M. E., Rahman, A. T., & Ashour, H. M. (2020). Zoonotic Diseases: Etiology, Impact, and Control. *Microorganisms*, 8(9), 1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091405>.

Rajesh, K. D., Subramani, V., Annamalai, P., Nakulan V., R., Narayanaperumal, J., Ponraj, P., & Durai, R. (2017). *Gastrothylax crumenifer*: Ultrastructure and histopathology study of in vitro trematocidal action of *Marattia fraxinea* (Sm.). *Clinical Phytoscience*, 3(3). <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0039-y>.

Rao, S., Schieber, A. M. P., O'Connor, C. P., Leblanc, M., Michel, D., & Ayres, J. S. (2017). Pathogen-Mediated Inhibition of Anorexia Promotes Host Survival and Transmission. *Cell*, 168(3), 503–516.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.006>.

Rashid, S., & Irshadullah, M. (2020). Evaluation of antioxidant and oxidant status of goats (*Capra aegagrus hircus*) naturally infected with *Haemonchus contortus*. *Journal of Helminthology*, 94, e36. <https://doi.org/10.1017/S0022149X19000117>.

Rautou, P. E., Cazals-Hatem, D., Moreau, R., Francoz, C., Feldmann, G., Lebrech, D., Ogier-Denis, E., Bedossa, P., Valla, D., & Durand, F. (2008). Acute Liver Cell Damage in Patients With Anorexia Nervosa: A Possible Role of Starvation-Induced Hepatocyte Autophagy. *Gastroenterology*, 135(3), 840–848.e8483. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.055>.

Reinemeyer, C. R. (2016). Formulations and Clinical Uses of Pyrimidine Compounds in Domestic Animals. In A. A. Machiondo (Ed.), *Pyrantel Parasiticide*

Therapy in Humans and Domestic Animals (pp. 67–107). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801449-3.00015-6>.

Restellini, S., Spahr, L., & Rubbia Brandt, L. (2013). Severe Starvation-Induced Hepatocyte Autophagy as a Cause of Acute Liver Injury in Anorexia Nervosa: A Case Report. *Case Reports in Hepatology*, 2013, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2013/749169>.

Rinaldi, L., Catelan, D., Musella, V., Cecconi, L., Hertzberg, H., Torgerson, P. R., Mavrot, F., De Waal, T., Selemetas, N., Coll, T., Bosco, A., Biggeri, A., & Cringoli, G. (2015). *Haemonchus contortus*: spatial risk distribution for infection in sheep in Europe. *Geospatial Health*, 9(2), 325. <https://doi.org/10.4081/gh.2015.355>.

Rioux, M. C., Carmona, C., Acosta, D., Ward, B., Ndao, M., Gibbs, B. F., Bennett, H. P., & Spithill, T. W. (2008). Discovery and validation of serum biomarkers expressed over the first twelve weeks of *Fasciola hepatica* infection in sheep. *International Journal for Parasitology*, 38(1), 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.07.017>.

Rocha, R. A., Bricarello, P. A., Silva, M. B., Houdijk, J. G. M., Almeida, F. A., Cardia, D. F. F., & Amarante, A. F. T. (2011). Influence of protein supplementation during late pregnancy and lactation on the resistance of Santa Ines and Ile de France ewes to *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*, 181(2-4), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.03.055>.

Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Letters*, 582(13), 1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>.

Rodger, S. M., Maley, S. W., Wright, S. E., Mackellar, A., Wesley, F., Sales, J., & Buxton, D. (2006). Role of endogenous transplacental transmission in toxoplasmosis in sheep. *Veterinary Record*, 159(23), 768-771. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142624/>.

Rodríguez-Sáenz, A. Y. (2015). Factores de riesgo del parasitismo intestinal en niños escolarizados de una institución educativa del municipio de Soracá-Boyacá, Colombia. *Universidad y Salud*, 17(1), 112-120.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-71072015000100010&script=sci_abstract&lng=es.

Rodríguez-Vivas, R. I., Grisi, L., Pérez de León, A. A., Villela, H. S., Torres-Acosta, J. F. D. J., Fragoso-Sánchez, H., Romero-Salas, D. Rosario-Cruz. R., Saldierna, F., & García-Carrasco, D. (2017). Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico. Review. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 8(1), 61-74. <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcp/v8n1/2448-6698-rmcp-8-01-00061.pdf>.

Roeber, F., Jex, A. R., & Gasser, R. B. (2013). Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance - an Australian perspective. *Parasites & vectors*, 6, 153. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-153>.

Roeber, F., Morrison, A., Casaert, S., Smith, L., Claerebout, E., & Skuce, P. (2017). Multiplexed-tandem PCR for the specific diagnosis of gastrointestinal nematode infections in sheep: an European validation study. *Parasites & Vectors*, 10(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2165-x>.

Romero, C., Heredia, R., Miranda, L. and Arredondo, M. (2020) Prevalence of Gastrointestinal Parasites in Horses of Central Mexico. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 10, 117-125. <https://doi.org/10.4236/ojvm.2020.108010>.

Rowe, J. B., Nolan, J. V., de Chaneet, G., Teleni, E., & Holmes, P. H. (1988). The effect of haemonchosis and blood loss into the abomasum on digestion in sheep. *British Journal of Nutrition*, 59(1), 125. <https://doi.org/10.1079/BJN19880016>.

Roy, E. A., Hoste, H., & Beveridge, I. (2004). The effects of concurrent experimental infections of sheep with *Trichostrongylus colubriformis* and *T. vitrinus* on nematode distributions, numbers and on pathological changes. *Parasite*, 11(3), 293–300. <https://doi.org/10.1051/parasite/2004113293>.

Ruiz-Campillo, M. T., Molina Hernandez, V., Escamilla, A., Stevenson, M., Perez, J., Martinez-Moreno, A., Donnelly, S., Dalton, J. P., & Cwiklinski, K. (2017). Immune signatures of pathogenesis in the peritoneal compartment during

early infection of sheep with *Fasciola hepatica*. *Scientific Reports*, 7(1), 2782. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03094-0>.

Russel, A. (1984). Body condition scoring of sheep. *In Practice*, 6(3), 91–93. <https://doi.org/10.1136/inpract.6.3.91>.

Sackett, D., Holmes, P., Abbott, K., Jephcott, S., & Barber, M. (2006). Assessing the economic cost of endemic disease on the profitability of Australian beef cattle and sheep producers. *MLA Report AHW*, 87. <https://www.mla.com.au/research-and-development/reports/2007/assessing-the-economic-cost-of-endemic-disease-on-the-profitability-of-australian-beef-cattle-and-sheep-producers/#>.

Salgado-Moreno, S., Carrillo-Díaz, F., Escalera-Valente, F. y Delgado-Camarena, C. (2017). Pruebas para identificar ovinos resistentes a parásitos gastrointestinales en San Pedro Lagunillas Nayarit. *Abanico veterinario*, 7(3), 63-71. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-61322017000300063.

Saltmarsh, M. (2013). Food Safety: Pesticides. In B. Caballero (Ed.), *Encyclopedia of Human Nutrition* (3rd ed., pp. 347–352). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00123-9>.

Samadieh, H., Mohammadi, G. R., Maleki, M., Borji, H., Azizzadeh, M., & Heidarpour, M. (2017). Relationships between Oxidative Stress, Liver, and Erythrocyte Injury, Trace Elements and Parasite Burden in Sheep Naturally Infected with *Dicrocoelium dendriticum*. *Iranian journal of parasitology*, 12(1), 46–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761460/>.

Sanna, G., Varcasia, A., Serra, S., Salis, F., Sanabria, R., Pipia, A. P., Dore, F., & Scala, A. (2016). *Calicophoron daubneyi* in sheep and cattle of Sardinia, Italy. *Helminthologia*, 53(1), 87–93. <https://doi.org/10.1515/helmin-2015-0069>.

Sargison, N. D., Jackson, F., Bartley, D. J., Wilson, D. J., Stenhouse, L. J., & Penny, C. D. (2007). Observations on the emergence of multiple anthelmintic resistance in sheep flocks in the south-east of Scotland. *Veterinary Parasitology*, 145(1-2), 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.10.024>.

Sautin, Y. Y., & Johnson, R. J. (2008). Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 27(6-7), 608–619. <https://doi.org/10.1080/15257770802138558>.

Sayers, G., & Sweeney, T. (2005). Gastrointestinal nematode infection in sheep – a review of the alternatives to anthelmintics in parasite control. *Animal Health Research Reviews*, 6(2), 159–171. <https://doi.org/10.1079/ahr2005108>.

Scano, P., Carta, P., Ibba, I., Manis, C., & Caboni, P. (2020). An untargeted metabolomic comparison of milk composition from sheep kept under different grazing systems. *Dairy*, 1(1), 30-41. <https://doi.org/10.3390/dairy1010004>.

Schafer, K. A., Stevenson, G. W., & Kazacos, K. R. (1995). Hepatic coccidiosis associated with hepatic necrosis in a goat. *Veterinary pathology*, 32(6), 723–727. <https://doi.org/10.1177/030098589503200618>.

Schmid-Hempel, P. (2009). Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for “macroscopic phenomena” such as virulence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1513), 85–98. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0157>.

Schoch, C. L., Ciufo, S., Domrachev, M., Hotton, C. L., Kannan, S., Khovanskaya, R., Leipe, D., Mcveigh, R., O'Neill, K., Robbertse, B., Sharma, S., Soussov, V., Sullivan, J. P., Sun, L., Turner, S., & Karsch-Mizrachi, I. (2020). NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database: the journal of biological databases and curation*, 2020, baaa062. <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>.

Schwabl, P., Imamura, H., Van den Broeck, F., Costales, J. A., Maignashca-Sánchez, J., Miles, M. A., Andersson, B., Grijalva, M. J., & Llewellyn, M. S. (2019). Meiotic sex in Chagas disease parasite *Trypanosoma cruzi*. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11771-z>.

Schwarz, K., Bapst, B., Holinger, M., Thüer, S., Schleip, I., & Werne, S. (2020). Potentials of using milk performance data and FAMACHA score as indicators for Targeted Selective Treatment in Lacaune dairy sheep in Switzerland. *Veterinary Parasitology: X*, 4, 100030. <https://doi.org/10.1016/j.vpoa.2020.100030>.

Scott, I., Umair, S., Savoian, M. S., & Simpson, H. V. (2017). Abomasal dysfunction and cellular and mucin changes during infection of sheep with larval or adult *Teladorsagia circumcincta*. *PloS one*, 12(10), e0186752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186752>.

Selver, M. (2006). *Haemonchus contortus*'un kontrolünde yeni bir yöntem: FAMACHA [A new control method for *Haemonchus contortus*: FAMACHA]. *Turkiye parazitolojii dergisi*, 30(1), 46–49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106855/>.

Semakula, J., Corner-Thomas, R. A., Morris, S. T., Blair, H. T., & Kenyon, P. R. (2020). Predicting Ewe Body Condition Score Using Lifetime Liveweight and Liveweight Change, and Previous Body Condition Score Record. *Animals*, 10(7), 1182. <https://doi.org/10.3390/ani10071182>.

Seyoum, Z., Getnet, K., Chanie, M., Derso, S., & Fentahun, S. (2018). Morbidity Parameters Associated with Gastrointestinal Tract Nematodes in Sheep in Dabat District, Northwest Ethiopia. *BioMed research international*, 2018, 9247439. <https://doi.org/10.1155/2018/9247439>.

Shah, H. L. (1963). *Coccidia (Protozoa: Eimeriidae)* of Domestic Sheep in the United States, with Descriptions of the Sporulated Oocysts of Six Species. *The Journal of Parasitology*, 49(5), 799-807. <https://doi.org/10.2307/3275925>.

Sies, H. (2019). *Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis*. In G. Fink (Ed.), *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*, (Vol. 3, pp. 153–163). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00013-8>.

Silva-Pereira, S., Trindade, S., De Niz, M., & Figueiredo, L. M. (2019). Tissue tropism in parasitic diseases. *Open biology*, 9(5), 190036. <https://doi.org/10.1098/rsob.190036>.

Slifko, T. R., Smith, H. V., & Rose, J. B. (2000). Emerging parasite zoonoses associated with water and food. *International Journal for Parasitology*, 30(12-13), 1379–1393. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00128-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00128-4).

Soares, F. E. de F., Gôlo, P. S., & Fernandes, É. K. K. (2020). Nematophagous and entomopathogenic fungi: new insights into the beneficial fungus-plant interaction. In V. Sharma, R. Salwan & L. K. T. Al-Ani (Eds.),

Molecular Aspects of Plant Beneficial Microbes in Agriculture (pp. 295–304). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818469-1.00024-9>.

Sorci, G., & Garnier, S. (2018). Evolutionary Ecology: Evolution of Parasitism. In B. Fath (Ed.), *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences* (2nd ed., Vol. 2, pp. 304-309). Elsevier B. V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11094-2>.

Southan, J., McHugh, E., Walker, H., & Ismail, H. M. (2020). Metabolic signature of articular cartilage following mechanical injury: An integrated transcriptomics and metabolomics analysis. *Frontiers in molecular biosciences*, 7(592905). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.592905>.

Stear, M. J., Bairden, K., Bishop, S. C., Gettinby, G., McKellar, Q. A., Park, M., & Wallace, D. S. (1998). The processes influencing the distribution of parasitic nematodes among naturally infected lambs. *Parasitology*, 117(2), 165–171. <https://doi.org/10.1017/S0031182098002868>.

Stear, M. J., Bairden, K., Duncan, J. L., Holmes, P. H., McKellar, Q. A., Park, M., & Gettinby, G. (1997). *How hosts control worms*. *Nature*, 389(6646), 27–27. <https://doi.org/10.1038/37895>.

Stear, M. J., Bairden, K., McKellar, Q. A., Scott, I., Strain, S., & Bishop, S. C. (1999a). The relationship between the number and size of nematodes in the abomasum and the concentration of pepsinogen in ovine plasma. *Research in Veterinary Science*, 67(1), 89–92. <https://doi.org/10.1053/rvsc.1998.0301>.

Stear, M. J., Bishop, S. C., Henderson, N. G., & Scott, I. (2003). A key mechanism of pathogenesis in sheep infected with the nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Animal Health Research Reviews*, 4(1), 45–52. <https://doi.org/10.1079/AHRR200351>.

Stear, M. J., Fitton, L., Innocent, G. T., Murphy, L., Rennie, K., & Matthews, L. (2007). The dynamic influence of genetic variation on the susceptibility of sheep to gastrointestinal nematode infection. *Journal of The Royal Society Interface*, 4(16), 767–776. <https://doi.org/10.1098/rsif.2007.1104>.

Stear, M. J., Strain, S., & Bishop, S. C. (1999b). *Mechanisms underlying resistance to nematode infection. International Journal for Parasitology*, 29(1), 51–56. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(98\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(98)00179-9).

Steel, J. W. (2003). Effects of protein supplementation of young sheep on resistance development and resilience to parasitic nematodes. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 43(12), 1469-1476. <https://doi.org/10.1071/EA03004>.

Stelzer, S., Basso, W., Benavides Silván, J., Ortega-Mora, L. M., Maksimov, P., Gethmann, J., Conraths, F. J., & Schares, G. (2019). *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in farm animals: Risk factors and economic impact. *Food and Waterborne Parasitology*, 15, e00037. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00037>.

Stensvold, C. R., Lebbad, M., & Clark, C. G. (2010). Genetic characterisation of uninucleated cyst-producing *Entamoeba* spp. from ruminants. *International Journal for Parasitology*, 40(7), 775–778. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.03.003>.

Su, Q., Li, X., Mo, W., & Yang, Z. (2019). Low serum bilirubin, albumin, and uric acid levels in patients with Crohn's disease. *Medicine*, 98(19), e15664. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015664>.

Sud, M., Fahy, E., Cotter, D., Azam, K., Vadivelu, I., Burant, C., Edison, A., Fiehn, O., Higashi, R., Nair, K. S., Sumner, S., & Subramaniam, S. (2015). Metabolomics Workbench: An international repository for metabolomics data and metadata, metabolite standards, protocols, tutorials and training, and analysis tools. *Nucleic Acids Research*, 44(1), 463–470. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1042>.

Sultan, K., Elmonir, W., & Hegazy, Y. (2016). Gastrointestinal parasites of sheep in Kafrelsheikh governorate, Egypt: Prevalence, control and public health implications. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2015.12.001>.

Sykes, A. R. (1994). Parasitism and production in farm animals. *Animal Production*, 59(2), 155–172. <https://doi.org/10.1017/S0003356100007649>.

Sykes, A., & Coop, R. L. (2001). Interaction between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, *49*(6), 222–226. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36236>.

Symons, L., & Hennessy, D. (1981). Cholecystokinin and anorexia in sheep infected by the intestinal nematode *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology*, *11*(1), 55–58. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(81\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0020-7519(81)90025-4).

Taegtmeyer, H., & Ingwall, J. S. (2013). Creatine--a dispensable metabolite?. *Circulation research*, *112*(6), 878–880. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300974>.

Taverna, M., Marie, A.-L., Mira, J.-P., & Guidet, B. (2013). Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of Intensive Care*, *3*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-4>.

Taylor, M. A., Coop, R. L., & Wall, R. L. (2015). *Veterinary parasitology*. (4th ed.) John Wiley & Sons.

Tehrani, A., Javanbakht, J., Khani, F., Hassan, M. A., Khadivar, F., Dadashi, F., Alimohammadi, S., & Amani, A. (2015). Prevalence and pathological study of *Paramphistomum* infection in the small intestine of slaughtered ovine. *Journal of parasitic diseases: official organ of the Indian Society for Parasitology*, *39*(1), 100–106. <https://doi.org/10.1007/s12639-013-0287-4>.

Telford, M. J., Bourlat, S. J., Economou, A., Papillon, D., & Rota-Stabelli, O. (2008). The evolution of the *Ecdysozoa*. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *363*(1496), 1529–1537. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2243>.

Teunissen, C. E., Verheul, C., & Willemsse, E. (2017). The use of cerebrospinal fluid in biomarker studies. *Handbook of clinical neurology*, *146*, 3–20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804279-3.00001-0>.

Thompson, J. M., & Meyer, H. H. (1994). Body condition scoring of sheep. <https://agsci.oregonstate.edu/sites/agscid7/files/ec1433.pdf>.

Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., & Kashani, K. (2016). Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill

patients. *Journal of thoracic disease*, 8(5), 305–311. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.62>.

Thorpe, E., & Ford, E. J. H. (1969). Serum enzyme and hepatic changes in sheep infested with *Fasciola hepatica*. *The Journal of Pathology*, 97(4), 619–629. <https://doi.org/10.1002/path.1710970406>.

Trejo-Huitrón, G., Bautista-Gómez, L. G., Martínez-Castañeda, J. S., Romero-Núñez, C., Trejo-Castro, L., & Espinosa-Ayala, E. (2020). Morphological characterization and first molecular identification of the eleven *Eimeria* species that infect sheep from Mexico. *Parasitol Res.* 119(1), 115-122. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06477-6>.

Tsiboukis, D., Sazakli, E., Jelastopulu, E., & Leotsinidis, M. (2013). Anthelmintics residues in raw milk. Assessing intake by a children population. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(1), 85–91. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2013-0012>.

Turner, C. E., & Gant, N. (2014). The Biochemistry of Creatine. In C. Stagg & D. Rothman (Eds.), *Magnetic Resonance Spectroscopy: Tools for Neuroscience Research and Emerging Clinical Applications* (pp. 91–103). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-401688-0.00007-0>.

Uriarte, J., Llorente, M., & Valderrábano, J. (2003). Seasonal changes of gastrointestinal nematode burden in sheep under an intensive grazing system. *Veterinary Parasitology*, 118(1-2), 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.07.030>.

Valderrábano, J., Delfa, R., & Uriarte, J. (2002). Effect of level of feed intake on the development of gastrointestinal parasitism in growing lambs. *Veterinary Parasitology*, 104(4), 327–338. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(01\)00638-0](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(01)00638-0).

van Houtert, M. F. J., Barger, I. A., Steel, J. W., Windon, R. G., & Emery, D. L. (1995). Effects of dietary protein intake on responses of young sheep to infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, 56(1-3), 163–180. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)00668-3](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)00668-3).

van Wyk, J. A., & Bath, G. F. (2002). The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for

treatment. *Veterinary research*, 33(5), 509–529.
<https://doi.org/10.1051/vetres:2002036>.

Vasileiou, N. G. C., Fthenakis, G. C., & Papadopoulos, E. (2015). Dissemination of parasites by animal movements in small ruminant farms. *Veterinary Parasitology*, 213(1-2), 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.04.031>.

Vaughan, A. L., Greer, A. W., McAnulty, R. W., & Sykes, A. R. (2006). Plasma protein loss in lambs during a mixed infection of *Trichostrongylus colubriformis* and *Teladorsagia circumcincta* – a consequence of the immune response? *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 66, 83–87. <http://www.nzsap.org/system/files/proceedings/ab06016.pdf>.

Vercruyse, J., Knox, D. P., Schetters, T. P. M., & Willadsen, P. (2004). Veterinary parasitic vaccines: pitfalls and future directions. *Trends in Parasitology*, 20(10), 488–492. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.07.009>.

Vijay, A., & Valdes, A. M. (2019). The Metabolomic Signatures of Weight Change. *Metabolites*, 9(4), 67. <https://doi.org/10.3390/metabo9040067>.

Vlassoff, A., Leathwick, D., & Heath, A. (2001). The epidemiology of nematode infections of sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 49(6), 213–221. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36235>.

Wanyangu, S. W., Mugambi, J. M., Bain, R. K., Duncan, J. L., Murray, M., & Stear, M. J. (1997). Response to artificial and subsequent natural infection with *Haemonchus contortus* in red Maasai and Dorper ewes. *Veterinary Parasitology*, 69(3-4), 275–282. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(96\)01129-6](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(96)01129-6).

Washington, I. M., & Van Hoosier, G. (2012). Clinical Biochemistry and Hematology. In M. A. Suckow, K. A. Stevens & R. P. Wilson (Eds.), *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 57–116). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00003-1>.

Wharton, D. A. (1986). Life Cycle. In P. Calow (Ed.), *A Functional Biology of Nematodes. Functional Biology Series.* (pp. 118–148). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8516-9_6.

Whitman, J. D., Sakanari, J. A., & Mitreva, M. (2021). Areas of Metabolomic Exploration for Helminth Infections. *ACS Infectious Diseases*, 7(2), 206-214. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00658>.

Winter, J., Rehbein, S., & Joachim, A. (2018). Transmission of Helminths between Species of Ruminants in Austria Appears More Likely to Occur than Generally Assumed. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 30. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00030>.

Wu, Y. (2017). The Living Environment of Periphyton. In Y. Wu (Ed.), *Periphyton* (pp. 35–70). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801077-8.00002-8>.

Xue, G. P., Snoswell, A. M., & Fishlock, R. C. (1988). Quantitative study on creatine metabolism in sheep tissues. *Biochemistry international*, 16(4), 623–628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3390194/>.

Yacob, H. T., Mistre, C., Adem, A. H., & Basu, A. K. (2009). Parasitological and clinical responses of lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus* (L3) with and without ivermectin treatment. *Veterinary Parasitology*, 166(1-2), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.012>.

Yilmaz, M., Altin, T., Karaca, O., Cemal, I., Bardakcioglu, H. E., Yilmaz, O., & Taskin, T. (2011). Effect of body condition score at mating on the reproductive performance of Kivircik sheep under an extensive production system. *Tropical Animal Health and Production*, 43(8), 1555–1560. <https://doi.org/10.1007/s11250-011-9841-1>.

Yuan, X., Ferrari, D., Mills, T., Wang, Y., Czopik, A., Doursout, M. F., Evans, S. E., Idzko, M., & Eltzschig, H. K. (2021). Editorial: Purinergic Signaling and Inflammation. *Frontiers in immunology*, 12, 699069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699069>.

Zaragoza-Vera, M., Torres-Chable, O. M., Arjona-Jiménez, G. y Zaragoza-Vera, C. V. (2021). Factores que afectan la respuesta inmune de corderos de pelo en la primera infección con nematodos gastrointestinales en un clima cálido húmedo de México. *Revista Chapingo Serie Agricultura Tropical*, 1(1), 19–36. <https://doi.org/10.5154/r.rchsat.2021.01.02>.

Zhang, J., Gao, Y., Guo, H., Ding, Y., & Ren, W. (2019). Comparative metabolome analysis of serum changes in sheep under overgrazing or light grazing conditions. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 469. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2218-9>.

