

УДК 616.993.1–092

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42535

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НАБУТИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

© С. С. Коцина

В результаті дослідження у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз (ХНТ) виявлені закономірні зміни у співвідношенні показників імунітету та базального рівня статевих гормонів доступними інформативними методами. Це дозволило оцінити тяжкість перебігу, намітити лікування і прогнозувати результат захворювання. Встановлено, що хазяїно-паразитарні відносини і клінічні прояви при хронічному токсоплазмозі залежать від захисно-приспосувальних реакцій і компенсаторних можливостей організму людини

Ключові слова: токсоплазмоз, імунітет, статеві гормони, клінічні прояви, печінка, адаптивна відповідь, компенсаторні можливості

*Although latent infection with *Toxoplasma gondii* is among the most prevalent of human infections, it has been generally assumed that, except for congenital transmission, it is asymptomatic. Different conditions such as, number of parasite, virulence of the organism, genetic background, sex, dysfunction of liver and immunological status seem to affect the course of infection. The demonstration that *Toxoplasma* infections can alter behavior, reproductive function, in patients has led to a reconsideration of this assumption.*

Methods. 112 patients attended in the 6 Department of Kharkiv Regional Infectious Diseases Hospital № 22 (Department of Medical Parasitology and Tropical Diseases of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,) in Kharkiv, Ukraine were enrolled in the study. Forty four patients (39,3±4,6 %) were male and sixty eight (60,7±4,6 %) were female. The age of the patients was from 18 till 72 years.

Results. During chronic acquired toxoplasmosis (CAT) identified the regularities of changes in the ratio of the immune system and the basal levels of sex hormones available informative methods, which made it possible to evaluate the severity of the flow chart and predict treatment outcome without resorting to complex research methods.

Conclusion. The host-parasite relationships and clinical manifestations of chronic toxoplasmosis depend largely on function of liver, protective and adaptive responses and compensatory abilities of the human body

Keywords: toxoplasmosis, immune system, sex hormones, clinical manifestations, dysfunction of liver, adaptive responses, compensatory abilities

1. Вступ

Хронічний набутий токсоплазмоз у стані ремісії є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань людини у світі. Протягом багатьох років було прийнято вважати, що він має безсимптомний перебіг [1–4]. Однак ця інвазія зустрічається скрізь, кількість інвазованих токсоплазмами в світі досягає 1,5 млрд. осіб.

2. Літературний огляд

Токсоплазмоз – широко розповсюджене паразитарне захворювання, яке відноситься до групи зоонозів. Інфікування токсоплазмами частіше відбувається аліментарним шляхом при вживанні в їжу продуктів тваринного походження, які містять цисти, або ооцистами при контакті з ґрунтом. Вхідними воротами при набутому токсоплазмозі є кишковик. Паразити проникають в епітеліальні клітини слизової оболонки кишечника та починають швидко розмножуватися. Після чого проліферативні форми токсоплазм проникають в регіонарні лімфовузли, де ще більше накопичуються і гематогенно дисимінують в різні органи і тканини. В результаті життєдіяльності паразита та виділення антигенів відбувається алергічна перебудова організму

та синтез специфічних антитіл [5–8]. Однак такі чинники, як порушення екологічного балансу, соціально-економічна нестабільність призвели до порушення імунного фону населення, зниженню захисних властивостей організму людини. Наслідком цього стало розширення ураженості населення паразитарними інвазіями, у тому числі токсоплазмозом.

За даними статистики, в місті Харкові та Харківській області у 2007 році зареєстровано 19 хворих на ХНТ в стадії загострення, в 2008 – 73, у 2009 році – 57 осіб, у 2010 році – 63, у 2011 році – 115 осіб, у 2012 – 127, у 2013 році – 151 особа, у 2014 році – 179 осіб. За останні три роки з 2012 по 2014 наведені данні хворих на ХНТ, які звернулись за лікуванням на кафедру медичної паразитології та тропічних хвороб ХМАПО МОЗ України. Це пов'язано з тим, що за цей період не має офіційних статистичних даних у зв'язку з реформуванням Державної санітарно-епідеміологічної служби. Число випадків токсоплазмозу на 100000 населення в Харківській області становило: у 2005 році – 0,74; в 2006 – 0,35; 2007 – 0,68; 2008 – 2,6; в 2009 – 2,1; в 2010 – 3,2; в 2011 – 3,7; в 2012 – 4; в 2013 – 5,5; в 2014 – 6,5.

Проте дійсний рівень захворюваності на токсоплазмоз в Україні значно вищий офіційного показника статистичного спостереження.

Ситуація, що склалася в Україні та в Харківській області свідчить про необхідність подальшого вдосконалення програми ефективного контролю за токсоплазмозною інвазією.

Незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні токсоплазмозу, сьогодні існує ціла низка невирішених питань у цій галузі інфектології. До теперішнього часу в Україні немає інформації про співвідношення інфікованих і хворих різних вікових груп навіть за наявності системи обов'язкової реєстрації хворих токсоплазмозом [9–12], а рекомендовані в літературі критерії діагностики та методи терапії токсоплазмозу не завжди достатньо повно враховують сучасні дані та досвід роботи вітчизняних і зарубіжних інфекціоністів [2, 5, 7–16].

3. Матеріали і методи

Мета дослідження – визначення сучасних науково обґрунтованих, доступних і найбільш інформативних методів оцінки перебігу захворювання та критеріїв прогнозу на підставі вивчення захисто-приспосувальних реакцій організму шляхом комплексного дослідження клініко-імунологічних показників та базального рівня гонадотропних та статевих гормонів у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз.

Було обстежено в динаміці 112 хворих на ХНТ у стадії загострення у віці від 18 до 72 років, з них 44 чоловіка та 68 жінок, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні. Данні представлені в таблиці 1. Діагноз «хронічний набутий токсоплазмоз» (ХНТ) у всіх хворих був підтверджений відповідно до критеріїв діагностики, на підставі сукупності епідеміологічного та клінічного анамнезу, клініко-лабораторних показників. Діагноз ХНТ підтверджений у всіх хворих серологічно. Найбільша кількість хворих на ХНТ, як серед чоловіків, так і жінок, припадає на вікову групу від 18 до 29 років, а саме чоловіків – 15 спостережень (13,4±3,1 %), жінок – 35 спостережень (31,3±4,4 %). Різниця в частоті зустрічальності чоловіків (39,3±4,6 %) та жінок (60,7±4,6 %) достовірна за кутовим критерієм Фішера ($p < 0,05$). Наявність ХНТ у пацієнтів, а також відсутність синдромоподібних захворювань (грип, ГРВІ, гепатити, ВІЛ-інфекція та ін.) строго верифікована.

4. Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі суб'єктивних клінічних симптомів було встановлено, що у всіх хворих на ХНТ відзначалися такі скарги в різноманітних комбінаціях: підвищена втомлюваність (99,1±0,9 %), головний біль та загальна слабкість (95,5±1,9 %), біль у правому підбер'ї (88,4±3,1 %), гіркота у роті (93,8±2,2 %), біль у м'язах (81,3±3,7 %) та суглобах (69,6±4,3 %). Жінки скаржилися на болісні менструації (57,4±4,7 %), нерегулярний менструальний цикл (85,3±3,4 %). В анамнезі у 10,3±2,8 % жінок були викидні та завмирання

плоду у 27,9±4,2 %. На зниження потенції скаржилися 47,7±4,7 % чоловіків.

При об'єктивному обстеженні у всіх хворих була виявлена лімфаденопатія, у 89,3±3,0 % хворих відзначався субфібрилітет, підвищене потовиділення – у 64,3±4,5 % хворих, гіпертонія – у 53,6±4,7 %, збільшення розмірів печінки виявлено у 21,4±3,8 % хворих, шкіряні висипання та субіктеричність склер спостерігалися у 10,7±3,0 % та 12,5±3,2 % відповідно, селезінка була збільшена у 66,9±4,4 % хворих.

В зeleжності від рівня біохімічних показників (білірубину, трансаміназ та лужної фосфатази) хворі на ХНТ чоловіки та жінки були розподілені на тих у кого було збережене нормальне функціонування печінки (64±4,5 %) та тих (36±4,5 %), у кого спостерігалось дисфункціонування печінки. Відмінності в кількості осіб з дисфункцією печінки (ДФП) та з нормальною функцією печінки (НФП) в групі достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

Для оцінки функціонального стану гіпофізарно-гонадної системи у хворих на токсоплазмоз було проведено одночасне дослідження рівня гонадотропних гормонів гіпофіза та статевих стероїдних гормонів в крові, їх співвідношень і взаємозв'язків в залежності від статі, віку та стану печінки.

З метою визначення, які ще показники можуть вказувати на порушення функції печінки, нами було досліджено базальний рівень гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютиїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ) та статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону, прогестерону) у 112 хворих на ХНТ в стадії загострення захворювання.

Оскільки показники базального рівня гормонів у хворих на ХНТ розподілені не за нормальним законом, для їх опису використані медіана (Me) і інтерквартильний розмах (табл. 1 та табл. 2). Медіана – значення ознаки, що ділить вибірку, яка впорядкована за величиною даної ознаки, навпіл. Інтерквартильний розмах дозволяє оцінити розподілення даних по області значень. Інтерквартильний розмах вказано у вигляді 25 % і 75 % процентилей, тобто верхньої межі 1-го та нижньої межі 4-го квартилей. Можна відмітити (табл. 1), що в чоловіків Me суттєво відрізняються тільки за показниками естрадіолу (при ДФП показник в 2 рази більший) та ПРЛ (в 1,3 рази більший). В жінок (табл. 2) – за показниками прогестерону (при НФП показник у 3,4 рази більший) та тестостерону (при ДФП показник у 1,5 рази більший).

На рис. 1 наведено діаграми інтерквартильного розмаху показників чоловіків та жінок з ДФП та НФП. Порівняння інтерквартильного розмаху чоловіків з ДФП та з нормальною функцією печінки дозволило встановити, що найбільший розкид показників спостерігається за рівнем тестостерону та ПРЛ, причому в групі з ДФП він більший. Це пов'язане з паразитарним навантаженням на клітини печінки та порушенням її функціонування. У жінок найбільший розкид спостерігається за показниками естрадіолу та ПРЛ в групі з ДФП, що підтверджує наявність дискоординації функцій печінки.

Таблиця 1
Центральні тенденції показників базального рівня гормонів у чоловіків, інтерквартильний розмах (25%; 75%)

Показник	Чоловіки з ДФП (n=20)		Чоловіки з НФП (n=24)	
	Значення показника	Інтеркварт. розмах	Значення показника	Інтеркварт. розмах
ФСГ (мМОд/мл)	4,4 (2,5;6,3)	3,9	4,8 (2,8;6,7)	3,9
Естрадіол (пг/мл)	50,9 (25,7;80*)	54,3	25,1 (16,7;80,5*)	63,8
ЛГ (мМОд/мл)	3,1 (2,2;4,2)	2,0	2,6 (2,0;5,4)	3,4
Прогестерон (нмоль/л)	4 (2,5;7,2*)	4,8	5,7 (2,7;11,6*)	8,9
Тестостерон (нмоль/л)	628,6 (376,7;880,4*)	503,4	633 (346,3;775,1)	428,8
ПРЛ (мМОд/мл)	214,4 (161,8;261,9)	100,1	159,7 (109,3;227,8)	118,5

Примітка: * – значення процентиля, що перевищує норму

Таблиця 2
Центральні тенденції показників базального рівня гормонів у жінок, інтерквартильний розмах (25%; 75%)

Показник	Жінки з ДФП (n=20)		Жінки з НФП (n=48)	
	Значення показника	Інтеркварт. розмах	Значення показника	Інтеркварт. розмах
ФСГ (мМОд/мл)	7,5 (5,0;33,9)	28,9	5,9 (3,8;11,9)	8,1
Естрадіол (пг/мл)	73,6 (18,4;206,8)	188,4	103,6 (52,7;171,0)	118,3
ЛГ (мМОд/мл)	9,0 (5,1;34,9)	29,8	9,4 (4,5;16,4)	11,9
Прогестерон (нмоль/л)	2,5 (1,3;17,2)	15,8	8,5 (2,0;17,6)	15,7
Тестостерон (нмоль/л)	41,1 (15,3;60,5*)	45,2	27,1 (13,0; 51,6)	38,6
ПРЛ (мМОд/мл)	336,4 (220,1;484,2)	264,2	310,5 (200,5;387,7)	187,2

Примітка: * – значення процентиля, що перевищує норму

В результаті проведених досліджень було встановлено, що центральні тенденції показників базального рівня майже всіх гормонів, що досліджувались, коливалися в межах норми, однак у чоловіків рівні естрадіолу та прогестерону були підвищені, а у жінок був підвищений рівень тестостерону. Аналіз частоти зустрічальності базального рівня гормонів в групах чоловіків та жінок з ДФП та НФП дозволив встановити наявність ознак дискоординації адаптивних функцій.

Найбільш демонстративні зміни відбувались з боку базальних рівнів естрадіолу, прогестерону та тестостерону. У чоловіків рівень естрадіолу був підвищений у 41±7,4%, прогестерону у 59±7,4%, але рівень тестостерону навпаки був знижений у 13±5,1% хворих чоловіків. У жінок спостерігалась зворотня тенденція, рівень естрадіолу був знижений у 10±3,6%, але рівень тестостерону навпаки був підвищений у 22±5,0% хво-

рих жінок, прогестерону у 7,0±3,1%. Відмінності в частоті зустрічальності показників були достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$). Ми порівняли ці дані з відповідними показниками у групах чоловіків та жінок з дисфункцією печінки (ДФП) та з нормальною функцією печінки (НФП). У чоловіків з ДФП спостерігались аналогічні зміни (підвищений рівень естрадіолу та прогестерону та знижений рівень тестостерону), але ця тенденція була і в групі чоловіків у яких не було змін з боку АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази: рівень естрадіолу був підвищений у 33±9,6%, прогестерону у 67±9,6%, рівень тестостерону був знижений у 13±6,9%. У жінок з ДФП була збережена та ж тенденція у коливанні рівнів естрадіолу, прогестерону та тестостерону, але в групі жінок без змін з боку АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази, найбільш показовим був підвищений рівень тестостерону у 19±5,7% жінок. Отже, навіть, якщо не спостерігається підвищених показників АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази, відбуваються зміни базальних рівнів естрадіолу, прогестерону та тестостерону.

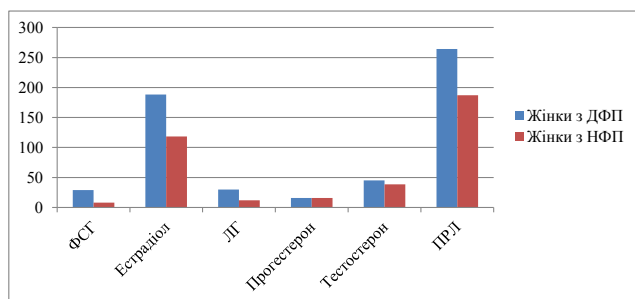
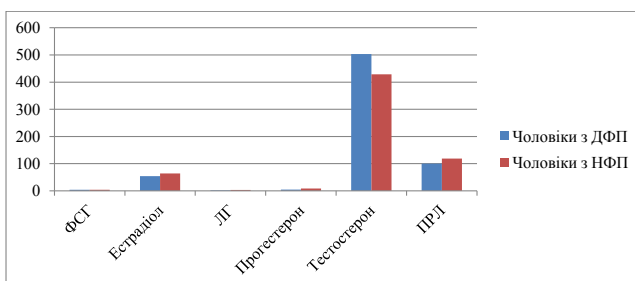


Рис. 1. Інтерквартильний розмах показників в групах хворих з різним станом печінки: а – чоловіків; б – жінок

Дослідним шляхом встановлено, що на ранніх стадіях токсоплазмозної інфекції ініціюється антигенспецифічна Т-клітинно-незалежна імунна відповідь, активуються макрофаги та натуральні кіллери, спостерігається посилення продукції інтерферону-γ натуральними кіллерами з активацією мікробіцидної функції макрофагів [17].

Зміни Т- і В-клітинного імунітету поєднувались в різних варіантах. Це свідчить про те, що у відповідь на інвазію відбувається складна перебудова взаємодії між цими системами, що забезпечує різноманіття варіантів імунної відповіді і відбиває різний ступінь порушення імунної реактивності та зниження резистентності у хворих на ХНТ.

Дисбаланс імунологічних показників, кількісні та функціональні зміни лімфоцитів, порушення нормальних співвідношень клітинних популяцій, дисімуноглобулінемія свідчать про різний ступінь порушення імунологічної реактивності та зниження резистентності організму у хворих на ХНТ. Це узгоджується зі сталою думкою про розвиток імунної депресії при більшості паразитозів.

При токсоплазмозній інвазії спостерігаються не тільки дисфункціональні імунологічні зміни, але і відбувається дестабілізація функції печінки. Це тягне за собою порушення гормонального балансу, послаблення адаптаційно-захисних реакцій. Наведені фактори ускладнюють лікування ХНТ у дорослих.

Сьогодні при призначенні лікування хворим на токсоплазмоз треба пам'ятати, що засоби етіотропної терапії діють тільки на вегетативну форму збудника (тахізюїти) і не впливають на тканинні цисти (брадізюїти). При токсоплазмозній інвазії спостерігаються дисфункціональні імунологічні зміни, тому у якості препаратів патогенетичної терапії застосовують імуномодельючі препарати [17–19].

Комплексний підхід було реалізовано у поєднаному застосуванні засобів етіотропної терапії у поєднанні з рекомбінантним інтерфероном альфа-2b людини та гепатопротектором [17–19].

Аналіз ефективності проведеної терапії показав, що стабільну ремісію було досягнуто у 73 % хворих, які отримували інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини. У пацієнтів, яким був призначений інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини, у 81 % спостерігалася активація клітинного імунітету, на що вказувало підвищення вмісту СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД25+ та продукції інтерферону- γ [18].

Застосування етіотропної терапії у поєднанні з гепатопротектором, дозволило, за рахунок його позитивного впливу на метаболічні процеси, значної гепатопротекторної дії, активації гормональної регуляції та адаптаційних процесів, покращення імунореактивності організму підвищити ефективність лікування хронічного токсоплазмозу у дорослих, стабілізувати функцію печінки, нормалізувати вміст гормонів, підвищити імунореактивність організму, знизити токсичну дію протипаразитарних препаратів.

5. Висновки

При ХНТ адаптивна реакція організму хазяїна у відповідь на інвазію перебігає неоднаково, залежно від початкового стану захисно-приспосувальних можливостей організму, стану печінки. Це є одним з визначальних чинників хазяїно-паразитарних відносин і клінічних проявів цього захворювання.

Токсоплазмоз викликає різноспрямовані зміни базального рівня гормонів гіпофіза (ФСГ, ЛГ, пролактину), статевих стероїдних гормонів (естрадіолу, тестостерону та прогестерону) та їх співвідношень.

Прогностичними критеріями, що визначають адаптаційно-компенсаторні можливості організму при ХНТ, можуть бути базальні рівні естрадіолу, тестостерону та прогестерону.

Удосконалене патогенетичне лікування хворих на токсоплазмоз, шляхом додаткового призначення гепатопротектора у комплексі з рекомбінантним інтерфероном альфа-2b значно підвищує ефективність лікування і сприяє зникненню суб'єктивних та зменшенню об'єктивних ознак, що характерні для токсоплазмозу у стадії загострення, при чітко вираженій тенденції зворотного розвитку порушених між гормональних та імуногормональних відносин у хворих на ХНТ після комплексної терапії.

Література

1. Dalimi, A. Latent Toxoplasmosis and Human [Text] / A. Dalimi, A. Abdoli // *Iranian J Parasitol.* – 2012. – Vol. 7, Issue 1. – P. 1–17.
2. Bodnya, E. I. The state of hepatobiliar system of the patients with the chronic acquired toxoplasmosis [Text] / E. I. Bodnya, O. V. Bobrova, I. P. Bodnya [Text]: theses of reports// Actual problems of clinic , prophylaxis HIV-infection and diseases with a parenterally way of transmission: the materials scientific practical conference with international participation. – Kharkov, 2011. – P. 83–85.
3. Roberts, C. W. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites [Text] / C. W. Roberts, W. Walker, J. Alexander // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2001 – Vol. 14, Issue 3. – P. 476–488. doi: 10.1128/cmr.14.3.476-488.2001
4. Bornand, J. E. Uveitis: is ocular toxoplasmosis only a chlinical diagnosis? [Text] / J. E. Bornand, P. de Gottrau // *Ophthalmologies.* – 1997. – Vol. 211, Issue 2. – P. 87–89. doi: 10.1159/000310765
5. Fayad, M. E. Studies on chronic liver diseases in patients with and without Toxoplasma latent infection [Text] / M. E. Fayad, A. M. Farrag, M. M. Huussein et al. // *Journ. Egypt. Soc. Parasitol.* – 1992. – Vol. 22, Issue 3. – P. 807–815.
6. Flegr, J. Effects of Toxoplasma on Human Behavior [Text] / J. Flegr // *Schizophrenia Bulletin.* – 2007. – Vol. 33, Issue 3. – P. 757–760. doi: 10.1093/schbul/sbl074
7. Araujo, F. G. Remarcabel in vitro and in vivo activites of the hydroxynaphthoquinon, 566C80, against tachyzoites and tissue cysts of Toxoplasma gondii [Text] / F. G. Araujo, J. Huskinson, J. S. Remington // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1991. – Vol. 35, Issue 2. – P. 293–299. doi: 10.1128/aac.35.2.293
8. Goldberg, G. A. The case of protracted supervision of the patient with toxoplasmic myocarditis and endocarditis [Text] / G. A. Goldberg, M. N. Baranova // *Clinical medicine.* – 1988. – P. 130–132.
9. Dubey, J. P. Effect of high temperature on infectivity of Toxoplasma gondii tissue cysts in pork [Text] / J. P. Dubey, A. W. Kotula, A. Sharar, C. D. Andrews, D. S. Lindsay // *The Journal of Parasitology.* – 1990. – Vol. 76, Issue 2. – P. 201–204. doi: 10.2307/3283016
10. Excler, J. L. Sero-epidemiological survey for toxoplasmosis in Burundi [Text] / J. L. Excler et al. // *Trop. Med. and Parasitol.* – 1988. – Vol. 39, Issue 2. – P. 139–141.
11. Bliss, S. K. Neutrophil epletion during Toxoplasma gondii infection leads to impaired immunity and systemic pathology [Text] / S. K. Bliss, L. C. Gavrilescu, A. Alcaraz, E. Y. Denkers // *Infection and Immunity.* – 2001. – Vol. 69, Issue 8. – P. 4898–4905. doi: 10.1128/iai.69.8.4898-4905.2001

12. Akao, S. Ultramicroscopic studies on the influence of breomycin and bestatin to *Toxoplasma gondii* [Text] / S. Akao et al. // J. Elctron. Microsc. – 1986. – Vol. 35, Issue 4. – P. 3351–3352.

13. Ahlfors, K. Incidence of toxoplasmosis in pregnant women in the city of Malmo, Sweden [Text] / K. Ahlfors et al. // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 1989. – Vol. 21, Issue 3. – P. 315–321. doi: 10.3109/00365548909035702

14. Beazley, D. M. Toxoplasmosis [Text] / D. M. Beazley, R. S. Egerman // Seminars in Perinatology. – 1998. – Vol. 22, Issue 4. – P. 332–338. doi: 10.1016/s0146-0005(98)80022-0

15. Tiwary, I. Cholestatic jaundice due to toxoplasma hepatitis [Text] / I. Tiwary, C. F. Rolland, A. W. Popple // Postgraduate Medical Journal. – 1982. – Vol. 58, Issue 679. – P. 299–300. doi: 10.1136/pgmj.58.679.299

16. Remington, J. S. Toxoplasmosis. Infectious Diseases [Text] / J. S. Remington, R. MacLeod // Gorback – Barlett – Blacklow. – 1992. – P. 1328–1342.

17. Спосіб лікування хронічного набутого токсоплазмозу. Патент України на корисну модель МПК А61К31/00 [Текст] / Бодня К. І., Боброва О. В., Коцина С.С. – № 43188; заявл. 16.02.2009; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

18. Спосіб лікування хронічного набутого токсоплазмозу у дорослих. Патент України на корисну модель МПК А61К31/00 [Текст] / Бодня К. І., Коцина С.С. – № 93627; заявл. 28.04.2014; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.

19. Спосіб лікування хронічного набутого токсоплазмозу у дорослих. Патент України на корисну модель МПК А61К31/00 [Текст] / Бодня К. І., Коцина С.С. – № 51377; заявл. 12.02.2010; опубл. 12.07.2010, Бюл. № 13.

References

1. Dalimi, A., Abdoli, A. (2012). Latent Toxoplasmosis and Human. Iranian J Parasitol, 7 (1), 1–17.

2. Bodnya, E. I., Bobrova, O. V., Bodnya, I. P. (2011). The state of hepatobiliary system of the patients with the chronic acquired toxoplasmosis. Actual problems of clinic, prophylaxis HIV-infection and diseases with a parenterally way of transmission: the materials scientific practical conference with international participation. Kharkov, 83–85

3. Roberts, C. W., Walker, W., Alexander, J. (2001). Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. Clinical Microbiology Reviews, 14 (3), 476–488. doi: 10.1128/cmr.14.3.476-488.2001

4. Bornanad, J.-E., de Gottrau, P. (1997). Uveitis: Is Ocular Toxoplasmosis only a Clinical Diagnosis? Ophthalmologica, 211 (2), 87–89. doi: 10.1159/000310765

5. Fayad, M. E., Farrag, A. M., Huussein, M. M. et al. (1992). Studies on chronic liver diseases in patients with and without *Toxoplasma* latent infection. Journ. Egypt. Soc. Parasitol, 22 (3), 807–815.

6. Flegr, J. (2007). Effects of *Toxoplasma* on Human Behavior. Schizophrenia Bulletin, 33 (3), 757–760. doi: 10.1093/schbul/sbl074

7. Araujo, F. G., Huskinson, J., Remington, J. S. (1991). Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 35 (2), 293–299. doi: 10.1128/aac.35.2.293

8. Goldberg, G. A. Baranova, M. N. (1988). The case of protracted supervision of the patient with toxoplasmic myocarditis and endocarditis. Clinical medicine, 130–132.

9. Dubey, J. P., Kotula, A. W., Sharar, A., Andrews, C. D., Lindsay, D. S. (1990). Effect of High Temperature on Infectivity of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Pork. The Journal of Parasitology, 76 (2), 201–204. doi: 10.2307/3283016

10. Excler, J. L. et al. (1988). Sero-epidemiological survey for toxoplasmosis in Burundi. Trop. Med. and Parasitol, 39 (2), 139–141.

11. Bliss, S. K., Gavrilesco, L. C., Alcaraz, A., Denkers, E. Y. (2001). Neutrophil Depletion during *Toxoplasma gondii* Infection Leads to Impaired Immunity and Lethal Systemic Pathology. Infection and Immunity, 69 (8), 4898–4905. doi: 10.1128/iai.69.8.4898-4905.2001

12. Akao, S. et al. (1986). Ultramicroscopic studies on the influence of breomycin and bestatin to *Toxoplasma gondii*. J. Elctron. Microsc, 35 (4), 3351–3352.

13. Ahlfors, K., Börjeson, M., Huldt, G., Forsberg, E. (1989). Incidence of Toxoplasmosis in Pregnant Women in the City of Malmö, Sweden. Scand J Infect Dis, 21 (3), 315–321. doi: 10.3109/00365548909035702

14. Beazley, D. M., Egerman, R. S. (1998). Toxoplasmosis. Seminars in Perinatology, 22 (4), 332–338. doi: 10.1016/s0146-0005(98)80022-0

15. Tiwari, I., Rolland, C. F., Popple, A. W. (1982). Cholestatic jaundice due to toxoplasma hepatitis. Postgraduate Medical Journal, 58 (679), 299–300. doi: 10.1136/pgmj.58.679.299

16. Remington, J. S., MacLeod, R. (1992). Toxoplasmosis. Infectious Diseases. Gorback – Barlett – Blacklow, 1328–1342.

17. Bodnya, K. I., Bobrova, O. V., Kotsyna, S. S. (2009). The method of treatment of chronic acquired toxoplasmosis. Patent of Ukraine for useful model. А61К31/00. № 43188; declared 16.02.2009; published 10.08.2009, № 15.

18. Bodnya, K. I., Kotsyna, S. S. (2014). The method of treatment of chronic acquired toxoplasmosis of adults patients. Patent of Ukraine for useful model. А61К31/00. № 93627; declared 28.04.2014; published 10.10.2014, № 19.

19. Bodnya, K. I., Kotsyna, S. S. (2010). The method of treatment of chronic acquired toxoplasmosis of adults patients. Patent of Ukraine for useful model. А61К31/00. № 51377; declared 12.02.2010; published 12.07.2010, № 13.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Бодня К. І.
Дата надходження рукопису 15.04.2015*

Коцина Світлана Сергіївна, аспірант, кафедра медичної паразитології та тропічних хвороб, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: luminaryx@mail.ru