

РЕЗЮМЕ

ИММУНОТРОПНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА БЕМИПАРИНА НАТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ

Дриянская В.Е., Король Л.В., Дудар И.А., Савченко В.С., Мигаль Л.А., Гончар Ю.И., Мариненко Н.И.

ГУ «Институт нефрологии НАМНУ»

Представлены результаты исследования цитокинов и оксидантно/антиоксидантного баланса крови у 32 пациентов с хронической болезнью почек V стадии при применении низкомолекулярного гепарина бемипарина натрия. Установлено, что применение бемипарина натрия способствует снижению высоких уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , -17, -18, ФНО- α), продуктов липопероксидации, индекса оксидативного стресса и частичному восстановлению антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, оксидантно/антиоксидантный баланс, оксидативный стресс, хроническая болезнь почек V стадии, бемипарин натрия.

SUMMARY

IMMUNOCORRECTION AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SODIUM BEMIPARIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE V

Driyanska V.E., Korol L.V., Dudar I.A., Savchenko V.S., Migal L.A., Gonchar Y.I., Marinenko N.I.

Institute of Nephrology NAMSU

The article presents the results of oxidant / antioxidant balance of blood received in 32 patients with chronic kidney disease in stage V using of low molecular weight heparin sodium bemiparin. It was noted that the application of bemiparin sodium helps to reduce the high levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , -17, -18, TNF- α), lipid peroxidation products, the index of oxidative stress and partially to restore antioxidant defense.

Keywords: proinflammatory cytokines, oxidant/ antioxidant balance, oxidative stress, chronic kidney disease V, sodium bemiparin.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ, ПО ДАННЫМ СТАНДАРТОВ ВОЗ И МКХ-10 (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АЛЛОКИН-АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ И НЕЙРОТОКСОПЛАЗМОЗА)

ЛИПКОВСКАЯ И.В., КОВАЛЬЧУК П.И., ЛАВРЮКОВА С.Я., ПАСТЕРНИЧЕНКО Н.С., СИДЯЧЕНКО В.А.

Одесская Городская клиническая инфекционная больница, Областной токсоплазмозный кабинет, Областной иммунологический центр

Токсоплазмоз-паразитарная болезнь, вызываемая паразитом *T. Gondii* и характеризующаяся разнообразными формами поражения внутренних органов, полиморфизмом, длительностью существования цистных форм в организме человека и ранней инвалидизацией заболевших\нейротоксоплазмоз, офтальмопатия (7,8,13).

В 1972 году ВОЗ включила токсоплазмоз в число зоонозов,наиболее опасных для человека и его потомства(14). Распространенность повсеместная. Прямые расходы на госпитализацию больных с токсоплазмозом и другими инфекционными заболеваниями \кампилобактериоз, сальмонеллез и шигеллез\составили в США в 2012 ГОДУ 860 млн.долларов(6,9,10)

Сложности диагностики токсоплазмоза обусловлены, на сегодняшний день, как рядом общих социальных факторов – отсутствием, на Украине, официального обследования животных на токсоплазмоз, особенностями быта и питания жителей региона, так и биологией самого паразита:существованием устойчивых форм *T.Gondii*,выделением различных генотипов ток-

соплазмы, с возможностью реинфекции, длительной персистенцией в крови специфических «плавающих антител»,продуцируемых клоном антиген-специфических В-лимфоцитов памяти, недостаточной информативностью скрининг обследования\невозможно, лишь по данным серологического обследования антител класса g, отдифференцировать болезнь от носительства (7,9,11,12).

В связи с этим, нами была применена раз-вернутая диагностика токсоплазмоза с использованием СТАНДАРТОВ ВОЗ в Одесском регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились пациенты с различными формами токсоплазмоза\все-го 1000 человек\ в возрасте от 18 до 65 лет.

Окончательный диагноз-токсоплазмозная инфекция, вызванная паразитом *T. Gondii* устанавливался, в соответствии с пересмотренной международной классификацией инфекционных заболеваний МКХ-2010 (неуточненный токсоплазмоз, токсоплазмозная офтальмопатия, токсоплазмозный гепатит, менингоэнцефалит,

легочной токсоплазмоз, токсоплазмоз с поражением других органов), на основании данных эпидемиологического анамнеза, наличия или отсутствия клинических симптомов, объективного осмотра, общеклинических исследований, специальных инструментальных методов (ультразвуковое обследование, компьютерная томография мозга) и развернутой диагностики токсоплазмоза по стандартам ВОЗ (обнаружение в крови антител класса А, М, G к T.Gondii методом ИФА, раститровки антител класса g, (при определении уровня антител класса g более 600 ме\мл), определение индекса avidности антител класса g, ПЦР диагностики биологических жидкостей.

Для статической достоверности все исследования проводили на однотипных тест-системах (Вектор-бест). Для математической обработки данных результатов использована Программа Statistika 3,0-6,0.

Особую группу риска составили пациенты с различными поражениями нервной системы, офтальмопатией у которых традиционная про-

тивовоспалительная терапия, на протяжении месяца, не принесла улучшений в общем состоянии (всего 76).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контакты с животными отмечали – 62% обратившихся, употребление некипяченой воды – 37,5%.

Сопутствующая инфекционная патология у пациентов с нейротоксоплазмозом и офтальмопатией, в соответствии с МКХ-10, была следующей:

1. Неуточненный инфекционный мононуклеоз – 24 (31,5%).
2. Хламидийная инфекция неуточненная – 22 (28,9%).
3. Неуточненная цитомегаловирусная инфекция – 52 (68%).
4. Герпетическая инфекция глаз – 2 (2,6%).
5. Другие формы герпетической инфекции – 32-42%/
6. Хронический гепатит С – 6 (7,8%).

Больше всего для исключения токсоплазмоза обращались пациенты с хориоретинитом (22,7%), реже с миопией (2,2%).

Таблица 1

Внутренняя структура заболевших с токсоплазмозной офтальмопатией

Проявления	N	%
Кератит	4	9
Увеит	3	6,8
Ангиопатия сетчатки	5	11
Макулодистрофия	1	2,2
Хориоретинит	10	22,7
Ретинопатия	4	9
Отслойка сетчатки	2	4,5
Катаракта	2	4,5
Амблиопия	1	2,2
Астигматизм	2	4,5
Атрофия зрительного нерва	2	4,5
Неврит зрительного нерва	3	7,7
Миопия	4	9,2
Косоглазие	1	2,2
Всего	44	100%

Таблица 2

Характеристика пациентов с поражением центральной и периферической нервной системы при токсоплазмозной инфекции

Клинические признаки	N	%
Очаговое поражение головного мозга	4	12,5
Менингоэнцефалит	2	6,25
Энцефалит, Энцефаломиелит	15	46,9
Эпилепсия	2	6,25
Рассеянный склероз	4	12,5
Церебральный арахноидит	5	15,6
Всего	32	100%

Наибольшую число заболевших, в данной группе, составили пациенты с энцефалитом и энцефаломиелитом - 46,9%,реже с эпилепсией (6,25%).

Таблица 3

Данные лабораторной диагностики пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией, в соответствии со стандартами ВОЗ

Показатели \ме\мл\	Anti Toxo a	Anti Toxo a \норма\	Anti Toxo m.	Anti Toxo m \норма\	Anti Toxo g.	Anti Toxo g\норма\.	Anti Toxo G \индекс avidности\ %	Anti Toxo G \индекс avidности-норма\ %	Anti Toxo G \индекс avidности отрицательный	ПЦР \положительная\
Всего-n=44 %	N=19 43%		N=17 38%		N=44 100%		N=38 86,3%		N=6 13,7%	N=2 4,5%
M+m	1,306+ 0,445	0,342+ 0,053	0,609+ 0,126*	0,353+ 0,032	364+* 266	21,263+ 3,062	62,6+ 6,19*	35,393 +2,803		

*разница значима.

У 43 % обратившихся за помощью были выявлены антитела класса А к токсоплазмозу. У 38% -антитела класса М, при этом лишь у двоих пациентов повышение антител класса А, сочеталось с повышением антител класса М и отрицательной авидностью антител класса g к t.gondii. Максимальный уровень антител класса g в данной группе риска составил 6475 ме\мл.

Таблица 4

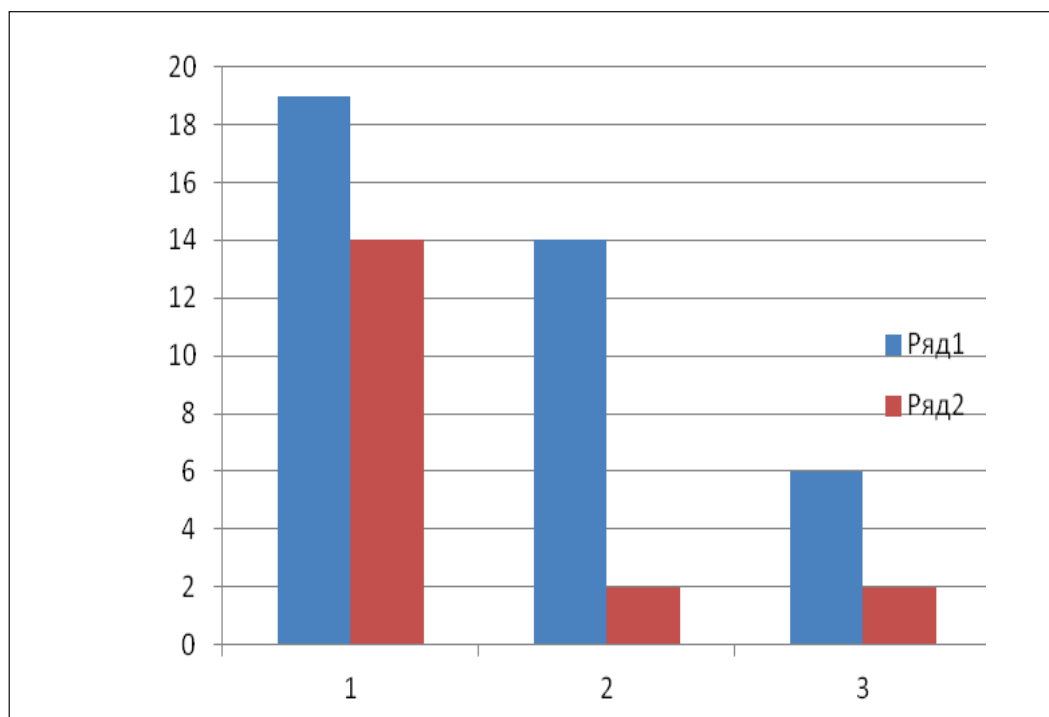
Данные лабораторной диагностики пациентов с нейротоксоплазмозом (в соответствии со стандартами ВОЗ)

Показатели (ме\мл)	Anti Toxo a	Anti Toxo a \норма\	Anti Toxo m.	Anti Toxo m \норма\	Anti Toxo g	Anti Toxo g (норма)	Anti Toxo G (индекс авидности) %	Anti Toxo G (индекс авидности - норма)	Anti Toxo G (индекс авидности) отрицательный	ПЦР (положительная) веб-инфекция
Всего-n=32 %	N=14 43%		N=2 6,2%		N=32 100%		N=14 43,3%		N=7 21%	N=7 21%
M+m	1,26+ 0,272*	0,342+ 0,053	0,573+ 0,646	0,353+ 0,032	197+ 68,9*	21,76+ 8,923	46,4+ 7,23*	38,003 +4,003	-	-

*разница значима

Антитела к токсоплазмозу класса А выявлены у 43%, а М всего лишь у 6,2% заболевших.

График 1. Лабораторная диагностика токсоплазмозной инфекции в соответствии со стандартами ВОЗ (количественный анализ группы)



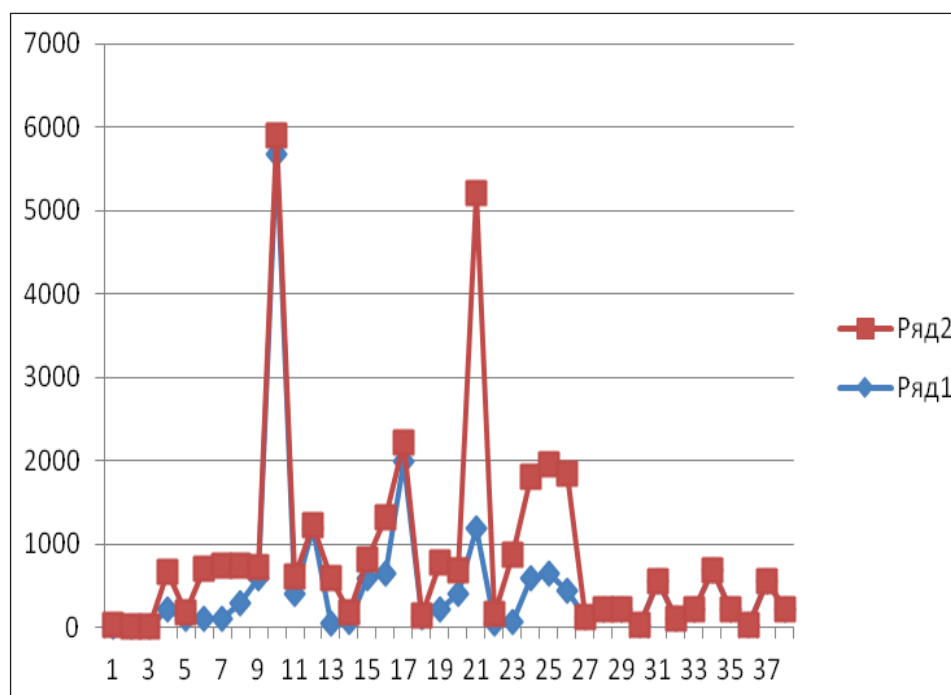
Синим цветом отмечены пациенты с токсоплазмозной офтальмопатией. Красным с нейротоксоплазмозом.

- 1 ряд.** Количество больных с положительными антителами класса А к токсоплазмозу.
- 2 ряд.** Количество пациентов с положительными антителами класса М.
- 3 ряд.** Показатели отрицательного индекса авидности к t.gondii.

Из данной гистограммы хорошо видно, что только развернутая диагностика, с использованием антител класса А, к токсоплазмозу, может помочь в правильной установке диагноза-токсоплазмозная инфекция.

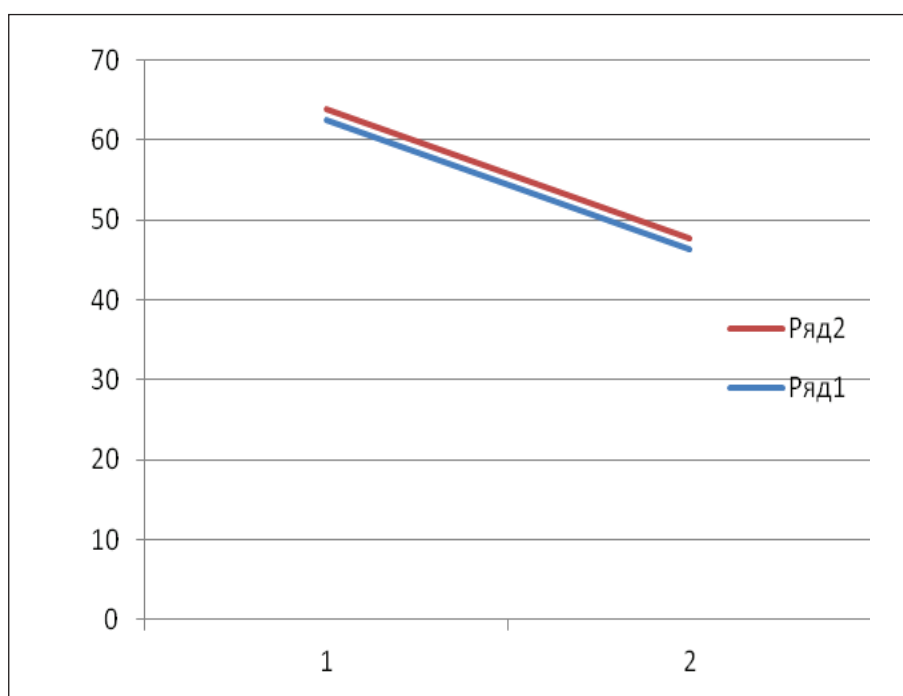
При этом, у пациентов с нейротоксоплазмозом, количество заболевших, имевших в крови антитела класса М к T.Gondii, было незначительным.

График 2. Динамика соотношения различных значений антител класса g к токсоплазмозу, полученных при раститровке, по данным Ифа\в ме\мл\ .



На данном графике представлены возможные колебания уровней антител класса g при токсоплазмозной офтальмопатии и нейротоксоплазмозе \максимально приближенные значения в 2-х группах колеблются в пределах 500-2000 ме\мл.

График 3. Динамика индекса avidности антител класса g у пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией и нейротокосплазмозом (в %)



1 ряд. Показатели avidности у пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией.

2 ряд. Показатели avidности у пациентов с нейротоксоплазмозом.

Представленные данные хорошо демонстрируют отсутствие какой либо достоверной разницы между среднестатистическими значениями индекса avidности среди заболевших токсоплазмозом.

мозной офтальмопатией и нейротоксоплазмозом. Отрицательный индекс avidности наблюдался лишь у 13 пациентов из 76 (17,1%). При этом – отрицательный индекс avidности к цитомегалии, герпесу, VEB-наблюдался у 22 пациентов (28%).

Все вышеизложенное свидетельствует, по видимому, об антигенной мимикрии самого возбудителя, когда в крови человека могут циркулировать антитела класса g к токсоплазмозу в количестве 1000-6000 ме\мл с высоким показателем индекса avidности и, наоборот, при поражении мозга, зрительного анализатора, уровень anti toxo g может составлять 100-300 ме\мл. А индекс avidности антител, при этом, и вовсе быть отрицательным.

Учитывая отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, у пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией и нейротоксоплазмозом, наряду со специфической противовирусной и противопаразитарной терапией, при обнаружении в крови антител класса А, М, положительного результата ПЦР диагностики, был рекомендован препарат Аллокин-альфа (Brand-pharm, РФ). Этот препарат обладает широким спектром противовирусной активности и иммунокорректирующего действия, которое касается не только вирусных, но и бактериальных (особенно внутриклеточных) возбудителей. Этот факт является наиболее важным для нас, так как у наблюдаемых нами пациентов токсоплазмозная инфекция сопровождалась высокой частотой вирусных и бактериальных инфекций.

Действующим веществом препарата Аллокин-альфа является цитокиноподобный пептид аллоферон, обладающий выраженной антивирусной, иммунокорректирующей и противоопухолевой активностью. Высокая эффективность Аллокина-альфа в терапии рецидивирующего герпеса и ВПЧ инфекции показана в ряде исследований [2,3,4,].

Мишенью Аллокина-альфа в организме служат основные системы антивирусной защиты, играющие важную роль в сдерживании вирусной агрессии: натуральные (естественные) килеры (NK-клетки), система интерферона и цитотоксические лимфоциты.

Действие Аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) килерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Применение Аллокина-альфа способствует повышению функциональной активности NK-клеток уже в первые часы после инъекции и активность этих клеток сохраняется длительно в течение 6 месяцев после окончания курса лечения. Также препарат способствует по-

вышению уровня противовоспалительных цитокинов локально в очаге инфекции. В отсутствие чужеродных антигенов и патологически измененных клеток стимулированные лейкоциты сохраняют нормальный уровень активности, что позволяет локализовать действие препарата в очаге размножения вируса и избежать «ненужной» избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции. Аллокин-альфа обладает разносторонним иммунонаправленным эффектом: селективно стимулирует активность NK-клеток, усиливает продукцию γ -интерферона NK-клетками в ответ на стимуляцию ИЛ-12 [1]; улучшает распознавание чужеродных антигенов и позволяет подавить очаги репликации вируса; нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета. Все эти механизмы позволяют восстановить и поддержать на стабильно высоком уровне наиболее важные звенья противовирусной и антибактериальной защиты организма, добиться элиминации инфекции и избежать ее рецидивирования.

Перед назначением препарата Аллокин-альфа не требуется дополнительного иммунологического обследования, что особенно важно для висцеральных форм токсоплазмоза и ассоциированных вирусных инфекций.

Аллокин- альфа мы назначали по следующей схеме: по 1 мг подкожно 1 раз в день через 2 дня ни 3-ий (всего на курс-3-6 инъекций).

Группы применения.

1. Лица, имеющие клинические проявления нейротоксоплазмоза и офтальмопатии.
2. Лица, имеющие позитивный результат антител класса А,М к токсоплазмозу.
3. Лица, имеющие, ассоциированные с токсоплазмозом, вирусные инфекции (герпетическую, VEB инфекцию, цитомегаловирусную).
4. Лица, имеющие в крови, низкий и отрицательный индекс avidности антител класса g к T.Gondii, CMV, к вирусу герпеса.

При выявлении отрицательного и низкого (40-45%) индекса avidности к токсоплазмозу, введение препарата Аллокин-альфа сочеталось с применением антитоксоплазмозного иммунного глобулина – в/м по 1,5 мл 1 раз в 48 часов № 7-10. (Биофарма.Украина).

При ассоциированных инфекциях, отрицательном индексе avidности к цитомегалии, герпесу 1, 2, 6 типов были дополнительно рекомендованы специфические иммунные глобулины.

У пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией, при выявлении антител класса А,М, к CL.Trach., без видимых клинических проявлений хламидиоза, длительность сероконверсии – более 1 месяца, Аллокин-альфа сочетался с применением препарата Зитролекс. \Алекфарм.ГМБХ, Великобритания\ .ЗИТРОЛЕКС-

представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков-азалидов. Связывается с субъединицей 50s рибосомы 70. Биодоступность – 37%. Препарат в большом количестве накапливается в фагоцитах, которые транспортируют его в место инфекции, где и постепенно освобождается в процессе фагоцитоза (5). Эта особенность его действия очень важна для пациентов с ассоциированным хламидиозом. Препарат назначался по схеме: 1 день – 500 мг per

os, со 2-ого по 6-ой день по 0,25 мг. Учитывая длительность сероконверсии антител класса А, М к Chl.tr. (более 1 месяца), неэффективность предшествующей терапии, препарат назначался дополнительно после основного курса в дозе 0,25 мг, каждый 7-ой день, на протяжении месяца. Такая терапия особенно была эффективна у возрастных пациентов, имеющих сопутствующую соматическую патологию.

Таблица 5

Сравнительный анализ эффективности двух видов лечебных схем у больных с токсоплазмозной инфекцией

Основной симптом	Сутки лечения, на который наступало улучшение 1 группа	Сутки лечения, на который наступало улучшение 2 группа
Стихание алгий	20,2+0,7	10,5+0,6*
Субфебрильная температура	14,2+0,5	8,2+0,8*
Улучшение памяти	30,6+1,4	20,8+0,8*
Восстановление работоспособности (домашняя работа)	30,2+1,2	20,6+0,6*
Регрессия симптомов офтальмопатии	20,2+2,2	14,2+1,3*

*Достоверность значима.

1 группа – пациенты, получавшие традиционную специфическую противопаразитарную и противовирусную терапию.

2 группа – применение традиционной специфической терапии (при наличии антител клас-

са А, М, положительных результатах ПЦР диагностики, отрицательном индексе avidности антител класса g к токсоплазмозу, в сочетании с введением аллокина альфа и токсоплазмозного иммунного глобулина).

Таблица 6

Результаты лечения токсоплазмозной инфекции

Результат лечения \ группы обследуемых	1 N=76 Абс. число	%	2 n- Абс. число	%
Улучшение	60	78%	76	100
Рецидив	8	10,5%	2	0,3%

Группа 1. Пациенты, получавшие традиционную противовирусную и противопаразитарную терапию.

Группа 2. Пациенты, получавшие в комплексной терапии токсоплазмоза. Аллокин-альфа по

1 мг подкожно 1 раз в день через 2 дня и 3-ий, всего на курс 6 инъекций.

Используя в схеме лечения аллокин-альфа мы добились существенного сокращения рецидивов вирусной инфекции.

Таблица 7

Применение аллокина-альфа при атипичном течении токсоплазмозной инфекции, в соответствии со стандартами ВОЗ, в Одесском регионе (количественный анализ группы)

Данные Ифа.	Через 1 мес. Группа 1	Через 1 мес. Группа 2	Через 3 мес. Группа 1	Через 3 мес. Группа 2	Через 6 месяцев	Через 1 год Группа 1	Через год Группа 2
Позитивные Anti toxo A Всего n=33	25	20	20	10		6	1
%	32%	26,3%	26,3%	13%		7,8%	1,3
anti toxo g-авидн. Отр. Всего -13	13	10	10	5	2	4	Ни одного
%	100%	76%	76%	38%	30%	30%	0

Група 1. Пациенти с нейротоксоплазмозом и офтальмопатией, получавшие стандартную специфическую терапию.

Група 2. Пациенты, получавшие в комбинированном лечении аллокин-альфа.

На фоне применения аллокина-альфа происходило и повышение индекса avidности к avidности к цитомегалии, герпесу наблюдалось у 11 из 12(91%). И лишь у одной пациентки с рассеянным склерозом и повышенным содержанием в крови антител класса А к T.Gondii, на протяжении года в крови выявлялась низкая avidность антител класса g к токсоплазмозу и цитомегалии.

На длительную персистенцию антител класса А и низкую avidность антител класса G влияли следующие факторы:

1. *Эпидемиологический анамнез.* На фоне терапии, продолжающееся употребление сырого коровьего молока, мясного фарша (6 пациентов).
2. *Профессиональный фактор.* Позитивный анализ антител класса А к токсоплазмозу на протяжении года. Пациентка – пловчиха дельфинария-(1).
3. Возраст, старше 50 – (4пациента).
4. Рассеянный склероз – (2 пациента).
5. Хронический гепатит С – (2 пациента).
6. Низкая avidность антител к цитомегалии, герпесу 1-2 типа – (12 пациентов).
7. Ассоциированные, с токсоплазмозом, Herpes zoster, Veb-инфекция, Хламидиоз – (22 пациента).

При этом общее состояние значительно улучшалось к 20-ому дню проводимой терапии.

При проспективном наблюдении за больными нейротоксоплазмозом и офтальмопатией, были выявлены следующие изменения в иммунологическом профиле: у лиц с повышенными уронями антител класса G (свыше 1000 ме\мл), в сочетании с их низкой avidностью, наблюдалось увеличение количества цитотоксических клеток (СД 3+,СД 56+),9,23+2,12%\ против 4,213+0,483%*, у пациентов с острой фазой инфекции – соответственно 10,3+5,61%*. \k корреляции отрицательный\.. Отмечалось увеличение в крови количества Т-супрессоров, Т-цитотоксическихклеток(32+7,55%;35,3+2,96% против 23,393+2,243%* соответственно. Гиперпродукция CD 3-, СД19+ \10,7+1,1% против 6,783+0,483% у здоровых.*

Учитывая, такие показатели иммунитета, больным с токсоплазмозной офтальмопатией и нейротоксоплазмозом через 3 месяца от начала лечения был рекомендован повторный курс аллокина-альфа. В данной ситуации препарат назначался по 1 мг подкожно 1 раз в день через 2 дня ни 3-ий, всего на курс 3 инъекции.

С целью профилактики рецидивов, у пациентов с токсоплазмозной офтальмопатией, при выявлении антител класса А, М, к CL.Trach., без видимых клинических проявлений хламидиоза, длительность сероконверсии – более 1 месяца, был рекомендован зитролекс, после основного курса, в дозе 0,25 мг, каждый 7-ой день, на протяжении месяца, с повторным введением аллокина-альфа по 1мг подкожно трехкратно. Соответственно уровень anti Clam. А после лечения составил 0,252+0,023 ме\мл против 0,583+0,11* ме\мл до начала терапии.

Таблица8

Динамика эффективности аллокина альфа у больных нейротоксоплазмозом и токсоплазмозной офтальмопатией по данным ИФА диагностики крови (в ме\мл), ПЦР

Вид исследования	Anti Тохо А До лечения Всего n=33	Anti Тохо А После лечения Всего n=33	Anti toxo М До лечения Всего n=19	Anti Тохо m После лечения	ПЦР крови До лечения n=2 \toxo\ n=6 \veb\ Пол.	ПЦР крови После лечения Отр.
M+m	1,123+0,267*	0,605+0,12	0,605+0,123*	0,353+0,032		

ВЫВОДЫ

1. Наличие в крови антител класса G к T.Gondii не предохраняет от реинфицирования.
2. Наличие длительных сероконверсий антител к токсоплазмозу класса А, низкоavidных антител класса G-прогностический признак для хронизации инфекции.
3. Применение препарата Аллокин-альфа, в терапии ассоциированных форм токсоплазмоза, способствует элиминации антител ост-

рой фазы токсоплазмоза, герпетической и veb –инфекции.

4. Комбинированное применение аллокина-альфа и специфических иммунных глобулинов, повышает индекс avidности антител к токсоплазмозу, цитомегалии, герпесу, снижает число рецидивов среди заболевших.
5. Аллокин-альфа, в сочетании с зитролексом, может быть рекомендован для лечения ассоциированных форм токсоплазмозной офтальмопатии и хламидиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанковская Г.К. Современный подход к лечению кондиломатозных повреждений наружных половых органов./Г.К.Степанковская, А.Б Прилуцкая //Здоровье женщины. – 2010.–7(53).– 143-146 с.
2. Роль иммуномодулятора Аллокин-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений шейки матки/ Н. Куркина, Н.Волошина и др.//Terra medica. – 2007. №2.– С.44-46.
3. Противовирусный препарат нового поколения Аллокин-альфа в терапии Герпетической инфекции/ Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук, Е.С. Кошлакова// Здоровье женщины.– 2010. – №5(51).–200-206 с.
4. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты./ Справочник (2-ое издание). М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 311 с.
5. Современный взгляд на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста/ В.В. Каминский, О.М.Борис, В.В. Суменко, О.Л. Бондарук, Л.М.Онищик //Иммунология и аллергология.-2011.-№3.-С.22-24.
6. Jones J. Waterborne toxoplasmosis-recent developments/ J. Jones, J.P.Dubey // Exp. Parasitol.-2010.-Jan, 124(1): 10-25. Epub Mar24.
7. Lindsey D.C./Toxoplasma gondii/ D.C. Lindsey, J.P. Dubey // Parasitol.-2011.-(-1).-3
8. Львович Л.Я. Ассоциативная токсоплазмозная инфекция, как причина задних увеитов/ Л.Я. Львович, М.А. Ковалевская, М.М. Шаталов // Системный анализ в управлении в биомедицинских системах: Журнал практической и теоритической биологии и медицины.–М., 2008.–Т.7,№2.–С.301-302.
9. Yasuhiro S. Immunopathogenesis of Cerebral Toxoplasmosis/ S. Yasuhiro// J.Infec.Dis.-2002.- 186(2)p. 234-240.
10. Клинико-лабораторная диагностика первичного заражения T.Gondii \Острый приобретенный токсоплазмоз / В. Васильева, Г.М.УшаковаГ.А.ЖанарстановаС.Х.Куюмчян //Журнал инфектологии.- 2009(1).-№2-3.- С-36-4
11. Direct healthcare costs of selected diseases primarily of partially transmitted by water / S.A. Collier, L.J. Stokman, S.A. Hicks, L.E. Garrison, F.J.Zhou, M.J. Beach //Epidemiol.Infect.- 2012№11.p-1-11.
12. Хронический токсоплазмоз: рациональная терапия /Российские медицинские вести. Ю.В.Лобзин, Ю.И.Буланьков, А.П. Казанцев, В.В. Васильев //Российские медицинские вести.-1997.-№-2.-т.2.-с.67-69.
13. Dubey J.P. Population biology of Toxoplasma gondii:what's out and where did they come from/ J.P. Dubey//Mem.Inst.Oswaldo Crus.- 2009.-104(2) 190-5.
14. Serological Igg avidity test for ocular toxoplasmosis/ S.Surech, S.Nor-Masniwati, M.N.Nor-Idahriani, W.H.Wan-Hazabbah, M.Zeehaida,E.Zunaina//Clin. Ophthalmol.-2012.:6:147-50. Epub.2012. Jan.24.
15. Toxoplasma gondii serology in pregnant woman:characteristics and pitfalls/ P.Fiori, G.Chene,M.N.Varlet,R.T.Sung//Ann.Biol.Clin.(Paris),.-2009.-67(2):125-33.