

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

---

*На правах рукописи*

Степанова Екатерина Викторовна

**Модуляция поведения человека под воздействием *Toxoplasma gondii***

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

03.02.11 – Паразитология

**Научный руководитель:**

академик РАН, д.м.н., профессор

Сергиев Владимир Петрович

Москва – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....  | 10 |
| 1.1. Проблема токсоплазмоза в мире и Российской Федерации .....  | 10 |
| 1.2. Биология возбудителя токсоплазмоза.....   | 11 |
| 1.3. Диагностика токсоплазмоза .....   | 17 |
| 1.4. Связь локализации паразита с изменением поведения промежуточного хозяина .....                                    | 21 |
| 1.5. Связь хронического (латентного) токсоплазмоза с развитием дорожно-транспортных происшествий .....                 | 26 |
| 1.6. Связь латентного хронического токсоплазмоза с развитием шизофрении .....  | 27 |
| 1.7. Девиантное поведение .....  | 29 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 34 |
| 2.1. Материалы.....  | 34 |
| 2.2. Методы исследований .....   | 36 |
| ГЛАВА 3. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛАТЕНТНЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ .....                      | 41 |
| 3.1. Анализ базовых многолетних данных по ИФА диагностике токсоплазмоза..  | 41 |
| 3.2. ПЦР диагностика токсоплазмоза.....  | 45 |
| 3.3. Сравнительная характеристика иммунологических методов диагностики токсоплазмоза .....                             | 46 |
| ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ У ЛИЦ, ПОПАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОЕ ПРОИСШЕСТВИЕ..... | 56 |
| ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-  |    |

|  |    |
|--|----|
| КОНТРОЛЬ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....  | 66 |
| ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНАЯ АССОЦИАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛАТЕНТНОГО<br>ТОКСОПЛАЗМОЗА С ОТКЛОНЕНИЯМИ В ПОВЕДЕНИИ (на основе<br>клинических наблюдений). ..... | 73 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 90 |
| ВЫВОДЫ .....   | 95 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 96 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....   | 97 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 98 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования.**

По данным Всемирной организации здравоохранения возбудителями паразитарных болезней в мире инвазировано более 4,5 млрд. человек. Одной из таких болезней является токсоплазмоз, представляющий актуальную проблему современной инфекционной патологии [33].

Актуальность проблемы токсоплазмоза обусловлена значительной ролью этой паразитарной болезни в патологии человека. Среди инфекционных причин перинатальной патологии токсоплазмоз занимает одно из ведущих мест, что определяет его важное социально-экономическое значение [3]. Приобретенный токсоплазмоз так же представляет собой серьезную проблему медицины. Он ответствен за определенную часть хронических вялотекущих, периодически рецидивирующих энцефалитов, арахноэнцефалитов, миокардитов, лимфаденитов и некоторых других видов патологии органов и систем [25].

Особенно высока значимость токсоплазмоза, как СПИД – ассоциированной патологии. Наиболее серьезным осложнением СПИДа, часто приводящим к летальным исходам, является церебральный токсоплазмоз [26,27].

Полиморфизм клинических проявлений и значительная частота бессимптомных форм носительства возбудителя создают определенные трудности в диагностике приобретенного токсоплазмоза, в связи с чем необходимо детальное ознакомление медицинских работников – специалистов разного профиля с особенностями клиники заболевания, характера течения и методами иммунодиагностики.

Долгое время считалось, что в отсутствии вторичного приобретенного иммунодефицита, включая ВИЧ-инфекцию, токсоплазмоз всегда асимптоматичен, однако частая ассоциация токсоплазменной инфекции с нейропсихиатрической патологией привела к предположению, что латентная хроническая инфекция может

проявляться неврологическими симптомами [43,65], что значительно увеличивает актуальность и значимость проблемы.

Возбудитель токсоплазмоза внутриклеточный паразит, относящийся к кокцидиям – *Toxoplasma gondii* – известен уже более 100 лет. Однако патогенез болезни до конца не изучен и многое в развитии патологии до сих пор остается не расшифрованным. Хронический токсоплазмоз часто протекает в латентной форме. В связи с этим многие инфицированные индивидуумы не испытывают каких-либо проблем, со здоровьем, и не подозревает о заражении токсоплазмами. Обусловлено это особенностями жизненного цикла паразита. Попадая в нервную и мышечную ткани, паразит образует цисты, которые не вызывают вокруг себя воспалительной реакции и остаются интактными [28].

Являясь внутриклеточным паразитом, *Toxoplasma gondii* обладает способностью проникать в любые клетки и ткани организма. Особенно высока зараженность токсоплазмами на территориях, где жители часто употребляют в пищу недостаточно термически обработанные мясные продукты или проживают в неблагоприятных социально-гигиенических условиях, так как помимо алиментарного пути передачи возбудителя возможен и водный путь передачи токсоплазм при использовании контаминированной воды [33,72,81]. Целенаправленное наблюдение за инфицированными токсоплазмами людьми выявило изменение их поведения, по сравнению с неинфицированными. Выраженность определяемых поведенческих изменений личности коррелировала с длительностью хронического токсоплазмоза, что было показано в динамическом наблюдении на протяжении 14 лет за лицами с первично выявленным острым токсоплазмозом [25,33,57].

Механизм, определяющий изменения личности, связан с увеличением продукции нейромедиатора дофамина, влияющего на двигательную активность, агрессию и социальное поведение человека [33]. В тканях головного мозга, паразит образует цисты, что вызывает развитие хронического токсоплазмоза. Токсоплазмы,

локализующиеся в нервных клетках мозга, стимулируют продукцию дофамина, способного модулировать поведение человека [33].

### **Цель диссертационной работы:**

Изучение различных проявлений изменения поведения инфицированных лиц, обусловленных хроническим латентным токсоплазмозом, и определение социальной и экономической значимости этой патологии.

### **Задачи исследований:**

1. Проанализировать существующие в настоящее время методы диагностики токсоплазмоза и оценить их сравнительную эффективность и применимость для дифференциальной диагностики.
2. Установить частоту инфицирования *Toxoplasma gondii* в группах лиц, ставших виновниками дорожно-транспортных происшествий (ДТП) по сравнению с практически здоровыми людьми
3. Определить наличие корреляции между хроническим латентным токсоплазмозом и расстройствами психики пациентов.

### **Научная новизна результатов исследований:**

1. Впервые в России доказан статистически значимый, более высокий уровень лиц серопозитивных к антигенам токсоплазм в группе индивидуумов, ответственных за совершение ДТП, по сравнению с нормальной популяцией, что определяет причинно-следственную связь неадекватного социально опасного поведения с наличием хронической токсоплазменной инфекции, как одного из факторов развития девиантного поведения человека.
2. Показано, что среди лиц серопозитивных к антителам токсоплазм достоверно чаще регистрируются больные с верифицированным диагнозом «шизофрения».
3. Впервые в РФ показано, что помимо шизофрении у лиц с хроническим токсоплазмозом статистически значимо чаще выявляли лиц с девиантным поведением.

**Практическая ценность работы:**

Определены параметры комплексной диагностики хронического латентного токсоплазмоза с использованием нескольких иммунологических методов – ИФА и РНИФ.

Обоснована нецелесообразность использования ПЦР для диагностики латентного хронического токсоплазмоза.

**Внедрение материалов исследований в практику:**

1. Материалы диссертации включены в Методические указания МУК 4.2.3533—18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней».
2. Материалы исследований используются в виде лекций, семинарских и практических занятий Кафедрой тропической медицины и паразитарных болезней МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ по специальности 03.02.11 - «паразитология»;
3. Материалы исследований используются в виде лекций, семинарских и практических занятий Кафедрой тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ по специальности 03.02.11 - «паразитология»

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Установлено, что возбудитель токсоплазмоза способен модулировать поведение человека, что выражается в повышенном риске провоцирования дорожно-транспортных происшествий.
2. В группе больных хроническим латентным токсоплазмозом достоверно чаще выявляются лица с диагнозом шизофрения и некоторыми другими видами девиантного поведения.

**Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.**

Задачи и научные положения, выносимые на защиту, диссертации соответствуют формуле специальности 03.02.11. «паразитология». Результаты

проведенного исследования соответствуют области исследования паспорта специальности 03.02.11 «паразитология», конкретно пунктам 8, 9.

### **Апробация результатов исследования.**

Основные положения диссертации были доложены на:

- II Российском конгрессе лабораторной медицины, Москва, 12-14 октября 2016 года
- IX Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 27-29 марта 2017 года
- III Российском конгрессе лабораторной медицины, Москва, 11-13 октября 2017 года
- X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 26-28 февраля 2018 г.
- IV Российском конгрессе лабораторной медицины, Москва, 03-05 октября 2018 года
- V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием "Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания", Сочи, 30 октября-02 ноября 2018 г.

Диссертация апробирована на совместном заседании Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им.Е.И.Марциновского и кафедры тропической медицины и паразитарных болезней МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 1 от 18 апреля 2019 года).

**Публикации.** По материалам исследований опубликовано 4 работы в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК России и Scopus, в том числе одна в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 105 публикаций, в

том числе 68 иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 9 рисунками.

### **Благодарности**

*Автор выражает искреннюю благодарность и признательность за помощь в проведении исследований:*

- *Сотрудникам лаборатории Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы;*
- *Сотрудникам Клиники психиатрии им. С.С.Корсакова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России;*
- *Сотрудникам КДЛ и КДЦ Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.*

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема токсоплазмоза в мире и Российской Федерации

Паразитарные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре современной инфекционной патологии [33]. Одной из таких болезней является токсоплазмоз, представляющий актуальную проблему современной патологии. В мире инфицированы токсоплазмами более 1,5 млрд. человек [28]. Показатели инфицированности населения в различных регионах России варьируют от 15 до 30%, а частота врожденного токсоплазмоза среди новорожденных составляет в среднем 3-8 детей на 1000 рождений [4]. Нередко у новорожденных токсоплазменная инфекция сопровождается тяжелыми необратимыми поражениями различных органов. Приобретенный токсоплазмоз также представляет собой серьезную проблему медицины. Он ответствен за определенную часть хронических вяло текущих, периодически рецидивирующих энцефалитов, арахноэнцефалитов, миокардитов, лимфаденитов и некоторых других поражений органов и систем [26]. Токсоплазмоз относится к оппортунистическим паразитозам [46], что свидетельствует о важном медико-социальном значении проблемы.

В течение длительного времени полагали, что за исключением врождённого токсоплазмоза, хроническая форма, будучи бессимптомной, не представляла какой-либо проблемы для инфицированного. Пересмотреть это положение заставили данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, которые показали, что токсоплазмы могут направленно изменять (модулировать) поведение инфицированных животных. Последующие наблюдения, за поражёнными токсоплазмами людьми, проведённые в различных странах мира, подтвердили существенные поведенческие изменения, включая изменения личности, снижение коэффициента интеллектуальности и измененную психомоторную деятельность у заражённых, по сравнению с незаражёнными людьми.

## 1.2. Биология возбудителя токсоплазмоза

Возбудитель токсоплазмоза – внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*, был открыт в 1908 году, а у человека был выявлен в 1923 году [51]. *T. gondii* поражает практически любые виды теплокровных животных и человека. Заражение людей происходит в результате контакта с кошачьими экскрементами, употребления в пищу сырого или термически недостаточно обработанного мяса, не пастеризованного молока, сырых моллюсков, невымытых овощей и фруктов [72]. Зараженный человек остаётся серопозитивным на протяжении всей своей жизни, то есть у него выявляют антитела к антигенам *T. gondii*.

Развитие токсоплазм происходит со сменой хозяев. Окончательными (дефинитивными) хозяевами *T. gondii* служат представители семейства кошачьих (Felidae), основными промежуточными – грызуны (Рисунок 1.2.1).

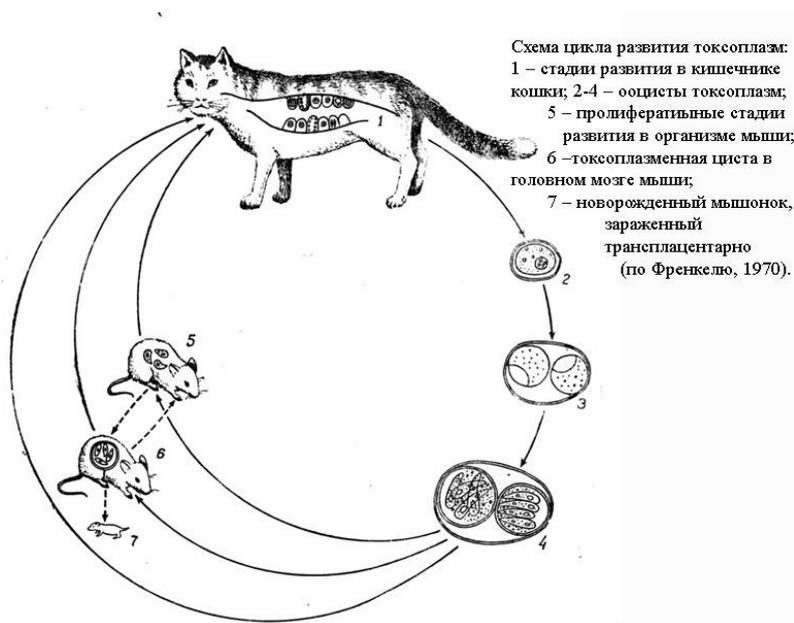
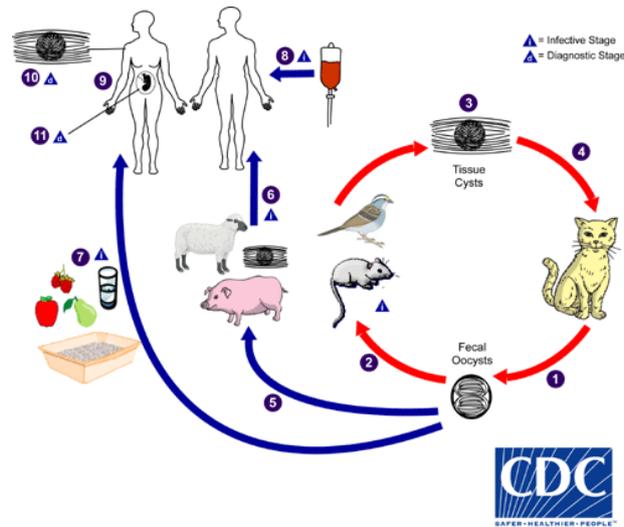


Рисунок 1.2.1. Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* по Френкелю

Однако помимо грызунов в качестве промежуточных хозяев могут выступать более 300 видов млекопитающих, включая человека, не менее 60 видов птиц и некоторые виды рыб (Рисунок 1.2.2) [45].



**Рисунок 1.2.2. Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* по CDC [45]**

1. Ооцисты в кошачьем кале. 2. Ооцистам требуется 1-5 дней для споруляции в окружающей среде, и они становятся заразными. Промежуточные хозяева в природе (включая птиц и грызунов) заражаются после проглатывания почвы, воды или растительных материалов, загрязненных ооцистами. 3. Ооцисты превращаются в тахизоиты вскоре после заглатывания промежуточным хозяином. Эти тахизоиты локализуются в нервной и мышечной ткани и развиваются в тканевые кисты брандисоитов. 4. Кошки заражаются после употребления в пищу промежуточных хозяев, в мышцах которых содержатся тканевые кисты. 5. Кошки могут также заразиться непосредственно при проглатывании ооцист. Животные могут также заразиться тканевыми цистами после проглатывания ооцист в окружающей среде. 6-8. Способы заражения людей. 9-11. Способы диагностики токсоплазмоза: серологический, реже микроскопический и ПЦР при ранней диагностике врожденных инфекций.

На основании результатов генотипирования и изоэнзимного анализа выделено 3 группы штаммов токсоплазм с различной степенью вирулентности:

- 1-ая группа - высоковирулентная для мышей (летальная доза менее 10 токсоплазм), связана преимущественно с врожденным токсоплазмозом у животных,
- 2-ая группа – выделяется в 70% при токсоплазмозе человека (исследования у больных с ВИЧ-инфекцией);
- 3-ья группа – определяется у 30-45% больных с клинически манифестным токсоплазмозом.

В организме человека и животных токсоплазмы существуют в трех основных формах: трофозоитов (эндозоитов), цист и ооцист.

Трофозоиты размером 4-7 x 2-4 мкм напоминают по форме полумесяц. Цисты покрыты плотной оболочкой, их размеры достигают 100 мкм [26].

Ооцисты имеют овальную форму, их размеры 10-12 x 6-8 мкм.

В процессе развития токсоплазмы проходят 3 фазы:

- внекишечная тканевая фаза - бесполое размножение (эндодиогения и эндополигения) – осуществляется в различных тканях промежуточных хозяев;
- кишечная фаза – бесполое размножение (шизогония или мерогония) и половое размножение (гаметогония) токсоплазм в клетках эпителия слизистой оболочки кишечника окончательных хозяев;
- фаза спорогонии, которая начинается в просвете кишечника окончательных хозяев и заканчивается во внешней среде.

Промежуточные хозяева, в т.ч. и человек, могут заражаться:

- спорозоитами при проглатывании спорулированных ооцист токсоплазм, попавших в почву с фекалиями кошек (или с рук, пола, мебели, предметов обихода, загрязненных фекалиями кошек);
- цистозоитами из цист, содержащимися в тканях промежуточных хозяев (в частности, при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса);
- эндозоитами, также содержащимися в тканях промежуточных хозяев (проникновение через поврежденную кожу при обработке инвазированных животных).

У промежуточных хозяев, в т.ч. человека при заглатывании ооцист в верхних отделах кишечника из ооцист выходят спорозоиты, которые внедряются в эпителиальные клетки. Здесь они растут, делятся посредством эндодиогении, в результате чего образуется две дочерние клетки или эндополигении, при которой образуется четыре и более дочерних особей – эндозоиты. Ритм размножения эндозоитов может быть быстрым (3-5 часов) либо замедленным (10-15 часов и более). В результате накопления паразитов инфицированная клетка разрывается и освободившиеся эндозоиты (тахизоиты) внедряются в соседние клетки, или по лимфатическим и кровеносным сосудам разносятся в различные органы. Наиболее часто скопления токсоплазм, включающие по 10-30 и более тахизоитов [26],

образуются в клетках лимфатических желез, печени и легких. Такие скопления паразитов одной генерации называются псевдоцистами. Оболочкой вокруг них служит тончайшая мембрана паразитофорной вакуоли. Вследствие размножения, роста и созревания паразитов псевдоциста разрушается, что приводит к гибели клетки. Освободившиеся токсоплазмы активно проникают в новые клетки и продолжают в них размножаться. Таким образом, в организме хозяина происходит быстрое накопление пролиферативных форм паразитов (тахизоитов) [26].

Тахизоиты имеют форму полумесяца с закругленным задним концом и размерами 2-4 x 4-7 мкм. При окраске по Романовскому-Гимза цитоплазма тахизоитов голубовато-серого цвета, а ядро – красно-фиолетового. По мере формирования иммунного ответа число токсоплазм, циркулирующих в крови, уменьшается. В дальнейшем они полностью исчезают из крови, сохраняясь только в клетках органов и тканей.

Внутри пораженных клеток тахизоиты трансформируются в медленно размножающиеся брадизоиты. Их скопления, содержащие несколько сотен и даже тысяч паразитов, окруженные собственной толстой оболочкой, называются цистами. Формирование цист начинается уже через 9 дней после заражения. Клетки, содержащие цисты, постепенно отмирают; их оболочки разрушаются, и цисты оказываются свободно лежащими в ткани. Тканевые цисты могут достигать величины 200 мкм. Они локализуются преимущественно в головном мозге, в скелетных мышцах, миокарде. Брадизоиты имеют удлинённую форму, их ядра значительно смещены к заднему концу тела паразита. В крупных цистах цитоплазма брадизоитов окрашивается менее интенсивно или вообще не окрашивается. Брадизоиты представляют собой персистирующую стадию паразита и являются основной формой существования токсоплазм в организме промежуточных хозяев. Они могут сохранять жизнеспособность внутри цист более 10-15 лет [26].

Тахизоиты и брадизоиты содержат поверхностный антиген SAG3 (p43) и антигены плотных гранул GRA 1-7. Брадизоиты не имеют на своей поверхности

антигены p30 и p22, которые уникальны для тахизотов. Для брэдизоитов характерно наличие антигенов SAG 4/p18 и BSR4/p36. Наличие как общих, так и уникальных антигенов определяет некоторые особенности развития инфекционного процесса у человека [26].

При выраженных нарушениях иммунитета хозяина (ВИЧ-инфекция, длительная терапия иммунодепрессантами) оболочки цист могут разрушаться. Высвобождающиеся при этом паразиты поражают соседние клетки, а также могут диссеминировать с током крови в различные органы и ткани, где превращаются в тахизоиты, быстрое размножение которых приводит к клинической манифестации (обострению) бессимптомно протекающей, до этого, хронической инфекции.

В организм окончательного хозяина токсоплазмы попадают при поедании им тканей промежуточного хозяина, в которых содержатся цисты токсоплазм. В кишечнике оболочка цисты разрушается, выходящие из нее брэдизоиты внедряются в клетки эпителия и размножаются посредством мерогонии. В результате образуются мерозоиты величиной 5-8 x 1-2 мкм. В дальнейшем они диссеминируют по тканям организма, формируя на 9-10 -й день цисты.

Заражение окончательных хозяев (семейство кошачьих) может происходить также в результате проглатывания ими ооцист, содержащихся в окружающей среде. В этих случаях в эпителии их кишечника, как и у промежуточных хозяев, происходит бесполое размножение паразита. Через 10 дней начинается генерализованное заражение других органов [26].

После нескольких генераций мерогонии в организме окончательного хозяина некоторые мерозоиты трансформируются в мужские и женские половые клетки (гамонты), которые выходят из энтероцитов в просвет кишки. Мужские гамонты многократно делятся, образуя большое число микрогамет. Из женских половых клеток формируются макрогаметы. В результате слияния микро- и макрогаметы образуется незрелая ооциста, которая с фекалиями попадает во внешнюю среду. Как правило, выделение ооцист начинается уже на 3-4-й день после заражения животных семейства кошачьих тканевыми цистами или трофозоитами; и на 15-20

день – после заражения ооцистами. Выделение незрелых ооцист продолжается дефинитивным хозяином 1-2 недели [47].

Созревание ооцист происходит во внешней среде при температуре от 4 до 37° С и достаточной влажности и продолжается от 2-х до 21-х суток. При этом в ооцисте формируется две спороцисты размерами 8,5 x 6 мкм, в каждой из которых образуется по 4 спорозоида размерами 8 x 2 мкм. Зрелые ооцисты обладают высокой устойчивостью к действию повреждающих факторов и могут сохраняться во внешней среде в течение нескольких месяцев, не теряя своих инвазионных свойств [26].

Иммунитет при токсоплазмозе нестерильный, определяется клеточным и гуморальным факторами. В его основе находится эффективное взаимодействие Т-лимфоцитов, макрофагов и лимфокинов. Специфические антитела IgM начинают определяться со второй недели инфекции, достигая максимальной концентрации к концу месяца; и в 70% исчезают в течение трех месяцев [26]. Антитела – IgG начинают определяться приблизительно в эти же сроки, и сохраняются многие годы. Фагоцитоз трофозоитов токсоплазм запускает метаболический взрыв с помощью моноцитов. При этом генерируется перекись водорода, супероксид и другие метаболиты кислорода, подавляющие размножение токсоплазм. В начале инфекционного процесса при адекватном иммунном ответе хозяина погибает до 90% трофозоитов, оставшиеся функционально угнетены и инцистируются. В дальнейшем паразит существует в организме хозяина только в форме переживающих тканевых цист, содержащих брадизоиты. Брадизоиты, медленно размножаются внутри цист и непрерывно выделяют иммуногенные метаболиты. Это поддерживает напряженность иммунитета и обычно достаточно для защиты организма от клинически выраженных рецидивов инфекции и реинфекций [10].

У лиц с нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекция, длительный прием иммунодепрессантов и др.) размножение паразита перестает контролироваться иммунной системой хозяина, что вызывает безудержное размножение патогенов, генерализацию инфекции и клинические проявления [26,45].

### 1.3. Диагностика токсоплазмоза

Лабораторная диагностика токсоплазмоза включает комплекс лабораторных тестов: прямых, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК (паразитологический метод, реакция иммунофлюоресценции — РНИФ, полимеразная цепная реакция — ПЦР), непрямых (серологических), направленных на выявление специфических антител классов IgM, IgA, IgG с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Целью серологической диагностики является установление фазы инфекционного процесса [16].

Для лабораторной диагностики токсоплазмоза в клинической практике чаще всего применяют серологические методы: реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) [16].

ИФА - широко используется для эпидемиологических исследований, при перинатальном скрининге и с диагностической целью; имеет высокую чувствительность и специфичность. Обнаружение антител класса IgM позволяет дифференцировать активную инфекцию от хронической протекающей латентно. IgM к токсоплазмам можно выявить уже с первой недели после инфицирования. При попадании токсоплазм в организм человека через 7–14 дней начинается первичный гуморальный иммунный ответ: продуцируются специфические IgM (Тохо-IgM). Максимальный уровень концентрации Тохо-IgM достигается к 20–30-му дню от начала инфицирования. Полное исчезновение Тохо-IgM в большинстве случаев (около 70%) происходит в течение 3–4 месяцев, однако возможно присутствие Тохо-IgM и более длительное время – до 1 года и более (около 10% случаев) [16].

В настоящее время нет подтверждённых данных, что Тохо-IgM могут выявляться при реактивации латентной инфекции, то есть при хроническом токсоплазмозе. Уровень концентрации специфических иммуноглобулинов класса G (Тохо-IgG) в первые 2–3 месяца заболевания нарастает, в течение года их концентрация остается стабильной, а затем несколько снижается, но сохраняется на протяжении многих лет.

Для получения более точных данных по срокам заражения и длительности инфекционного процесса используют определение индекса авидности Тохо-IgG. Авидность – характеристика прочности связывания специфических антител с соответствующими антигенами. При формировании иммунного ответа сначала образуются Тохо-IgG, обладающие низкой авидностью, т.е. достаточно слабо связывающиеся с антигеном.

Индекс авидности (ИА) Тохо-IgG на протяжении первых 2–6 месяцев заболевания нарастает. Если в крови, наряду со специфическими Тохо-IgM, обнаруживаются IgG с низкой авидностью, это указывает на острую стадию первичной инфекции. Наличие же Тохо-IgM, и высокоавидных IgG предполагает длительную персистенцию обоих классов иммуноглобулинов после завершения острой стадии первичной инфекции либо вторичный иммунный ответ в случае реинфекции *T. gondii*. Определение высокоавидных IgG при отсутствии IgM свидетельствует о развитии классической хронической инфекции. Обнаружение низкоавидных IgG при отрицательном результате на Тохо-IgM может иметь место при сроках инфицирования более 3 месяцев. В таких случаях необходимо проведение повторных исследований для определения динамики индекса авидности [21].

Таким образом о наличии свежей инфекции свидетельствует наличие IgM, невысокие уровни IgG и невысокая авидность. У таких лиц существует риск реинфекции, и они должны обследоваться в динамике. Критерием для хронической инфекции служат высокие уровни IgG и высокая авидность (Таблица 1.3.1).

**Таблица 1.3.1. Определение предполагаемого срока инфицирования в диагностике токсоплазмоза [21]**

| № п/п | Тохо-IgG | Тохо-IgG-авидность | Тохо-IgM | Тохо-IgA | Динамика концентрации Тохо IgG                                      | Предполагаемая давность инфицирования | Риск инфицирования плода | Диспансерное наблюдение                               | Тактика врача акушера-гинеколога   |
|-------|----------|--------------------|----------|----------|---|---------------------------------------|--------------------------|---|--|
| 1     | 2        | 3                  | 4        | 5        | 6   | 7                                     | 8                        | 9   | 10   |
| 1     | -        | -                  | -        | -        | -   | -                                     | Нет                      | Проводится для профилактики врожденного токсоплазмоза | Серологическое обследование (ИФА) на протяжении всей беременности – каждый месяц. Санитарно-профилактическое просвещение                                     |
| 2     | -        | -                  | +        | -        | -   | Предыдущие 7 дней                     | Есть                     | Проводится  | Исключить наличие РФМ. Требуется повторное обследование через 7–10 дней для определения IgG, IgA**   |
| 3     | -        | -                  | +        | +        | -   | Предыдущие 14 дней                    | Есть                     | проводится  | Требуется повторное обследование через 7–10 дней для определения IgG**   |
| 4     | +        | ИА<30%             | +        | +        | увеличение концентрации Тохо-IgG в парных сыворотках в 1,5–2,0 раза | предыдущие 2–8 недель                 | Есть                     | проводится  | Исключить наличие РФ-М. Экстренная превентивная этиотропная терапия. В ранние сроки – прерывание беременности по медицинским показаниям (с согласия женщины) |

|   |   |             |     |     |              |                 |  |               |  |
|---|---|-------------|-----|-----|--------------|-----------------|--|---------------|--|
| 5 | + | ИА<30%      | +/- | -   | без динамики | 3–6 месяцев     | есть (в зависимости от срока беременности на момент анализа) | проводится    | Исключить наличие РФ-М. Показана этиотропная терапия, консультация врача-инфекциониста |
| 6 | + | ИА – 30–40% | +/- | +/- | без динамики | более 6 месяцев | есть (в зависимости от срока беременности на момент анализа) | проводится    | Показана консультация врача-инфекциониста  |
| 7 | + | ИА>40%      | -   | -/+ | без динамики | более 8 месяцев | Нет  | Не проводится | Дальнейшего обследования на токсоплазмоз не требуется                                  |

\*РФ-М – ревматоидный фактор класса М. Одновременное присутствие в крови РФ-М и специфических IgG может приводить к получению ложноположительных результатов при определении специфических IgM к антигенам методом непрямого ИФА; \*\* экстренная превентивная этиотропная терапия проводится при доказанной ранней стадии острого токсоплазмоза

#### **1.4. Связь локализации паразита с изменением поведения промежуточного хозяина**

Возбудители токсоплазмоза способны изменять поведение млекопитающих. Этот процесс детально изучен у животных, зараженных токсоплазмами. Как уже говорилось, окончательными хозяевами паразита служат кошки и другие представители семейства кошачьих. Выделившиеся с фекалиями ооцисты паразита, достигают инвазионной стадии через 5 суток после дефекации. Инвазионными паразитами заражаются грызуны. Для завершения цикла кошка должна съесть инвазированного грызуна. Однако грызуны избегают кошек, как своих естественных врагов. Показано, что крысы избегают мест, загрязненных мочой кошек, четко реагируя на специфический запах. Однако, инфицированные токсоплазмами крысы теряют отрицательный таксис к моче кошек. Более того, такие грызуны привлекаются запахом мочи кошек, активно бегут на этот запах, то есть, как бы «сходят с ума» [44].

Результаты этих наблюдений заставили пересмотреть утверждение об отсутствии патогенного воздействия при хроническом токсоплазмозе. Оказалось, что при заражении токсоплазмами может направленно изменяться (модулироваться) поведение животных [79]. Последующие наблюдения, проведенные в различных странах мира, за поражёнными токсоплазмозом людьми, выявили у них существенные поведенческие изменения, включая изменения личности [25,28]. Изучение изменения поведения человека при хроническом токсоплазмозе проводились в Чешской Республике среди зараженных и незараженных мужчин и женщин различных возрастных и социальных групп (студенты, призывники, доноры крови, беременные женщины) [54]. В результате исследования выявлены статистически достоверные различия в характере поведения зараженных мужчин и женщин по сравнению с контрольной группой. У зараженных токсоплазмозом мужчин усиливались такие качества как ревность, подозрительность, зависть. Женщины, пораженные токсоплазмозом, наоборот были более общительными, дружелюбными. Было отмечено, что среди

серопозитивных к антигенам токсоплазм студентов, призывников и доноров крови преобладало снижения интересов к модернизации и прогрессу. Для возможных психомоторных нарушений вследствие токсоплазменной инфекции было проведено дополнительное исследование на добровольцах из числа доноров крови. Оказалось, что у зараженных токсоплазмозом лиц, скорость реакции и концентрация внимания, были значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. В 1994 году чешскими учеными проведено исследование персонального профиля у зараженных токсоплазмозом группы людей с помощью анкетирования по вопроснику Cattell. Полученные данные указывали на изменения личности зараженных людей [59]. Позже описан случай церебрального токсоплазмоза больного со СПИДом, приведший к автомобильной катастрофе с последующим смертельным исходом. Причиной ДТП явилось потеря способности управления транспортным средством в результате внезапного увеличения внутричерепного давления у водителя, которое в свою очередь было вызвано массивным внутримозговым кровоотечением (одно из осложнений церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ – инфекцией). Наличие мозговых цист токсоплазм было подтверждено на вскрытии. [63].

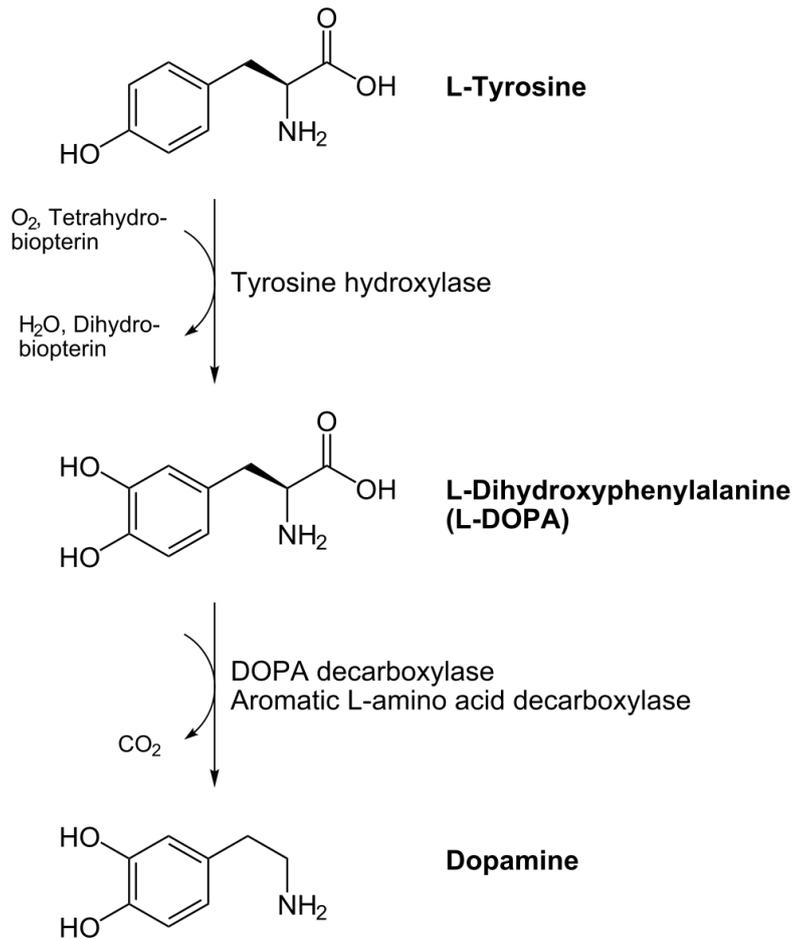
Кроме вышеописанных исследований было проведено изучение интеллектуальных способностей у 191 молодой женщины с хроническим токсоплазмозом. При анализе полученных данных, был определен высокий уровень интеллекта среди исследуемой группы с хроническим токсоплазмозом по сравнению с контрольной группой практически здоровых женщин [58]. Проведено исследование на 857 новобранцах с использованием психобиологического вопросника Cloninger's для выявления темперамента и черт характера (Cloninger's Temperament and Character Inventory - TCI). В ходе исследования было показано, что лица, зараженные токсоплазмами имели низкий показатель, характеризующий интерес к новому (novelty seeking, NS). Различия между инвазированными и неинвазированными людьми возрастали по мере увеличения продолжительности инфекции, определяемой по титру антител [59].

Имеются многочисленные исследования с целью определения механизма изменения личности под воздействием *T. gondii* [82, 42, 47, 67, 94]. Изменение поведения промежуточного хозяина может быть связано с локализацией паразита в специфической области мозга, которая отвечает за чувство страха. Основная область мозга, контролирующая чувство страха, локализуется в миндалевидном теле [82]. Исследование *in vivo* (инфицированные *T. gondii* мыши), по определению локализации цист *T. gondii* в головном мозге, показало увеличенное число цист в области миндалевидного тела [94]. Другое исследование указывает на тропизм *T. gondii* к определенным областям мозга, таким как миндалевидное тело, гиппокамп, обонятельные луковицы [41]. Так же были проведены другие исследования с использованием биолюминесцентного метода, которые показали, что паразит *T. gondii* может локализоваться в коре головного мозга, двухолмиях, мозжечке и обонятельных луковицах [47]. Исследования, проводимые с помощью МРТ у больных СПИДом, выявили поражения *T. gondii* в различных отделах мозга: мозжечке, лобной и теменной долях [42].

Многими авторами изучено внутриклеточное расположение цист *T. gondii* в головном мозге [67,80,89]. Из выше приведенных данных, следует, что *T. gondii* не имеет строгого тропизма к конкретным областям мозга ни у грызунов, ни у человека, хотя вероятно имеет некоторую тенденцию к более частой локализации в миндалевидной области.

Исследования *in vitro* показали, что цисты *T. gondii* могут быть локализованы в астроцитах. Имеются некоторые данные указывающие на взаимосвязь астроцитов и цист *T. gondii*. В опытах *in vivo* на мышях цисты встречались часто также в нейронах [67,80]. В исследованиях, проводимых с помощью электронной микроскопии, большинство инфицированных клеток в мозге экспериментально зараженных мышей находились в нейронах [50]. Следовательно, паразит *T. gondii*, находящийся в форме цист в нейронах головного мозга, так же может участвовать в нейромодуляции.

Предполагается что механизм, определяющий изменения личности, связан с увеличением продукции нейромедиатора дофамина, влияющего на двигательную активность, агрессию и социальное поведение человека [33]. Одним из триггеров нейромодуляции является преимущественная локализация цист *T.gondii* в нейронах головного мозга. Вследствие этого и происходит изменение уровня продукции конкретного нейромедиатора в нейронах головного мозга под воздействием *T.gondii*. В связи с этим предположением были изучены непосредственные изменения уровня дофамина у хронически инфицированных мышей. В одном исследовании было показано повышение уровня дофамина в мозге у зараженных токсоплазмами животных, тогда как продукция других нейротрансмиттеров оставалась неизменной [91]. В связи с этими результатами стали предполагать, что *T.gondii* способна избирательно увеличивать продукцию дофамина. Химизм этого процесса связан с тем, что паразит синтезирует тирозингидроксилазу (Рисунок 1.4.1) (регуляторный фермент, определяющий скорость синтеза катехоламинов, в том числе дофамина) [24,62]. Тирозингидроксилаза в нейронах головного мозга преобразует аминокислоты тирозина в L-ДОФА – являющегося предшественником дофамина (Рисунок 1.4.1).



**Рисунок 1.4.1. Биосинтез дофамина**

Механизм синтеза тирозингидроксилазы изучен английскими учеными, где на основании анализа генома *T.gondii* [95] были определены два гена, участвующие в кодировке тирозингидроксилазы: TgAaaH2 и TgAaaH1 [100]. Было обнаружено, что ген TgAaaH2 экспрессируется во время дифференцировки паразитов в бразизоитную форму. Оба гена были задействованы в синтезе L-DOPA из тирозина. Было показано, что ген TgAaaH2 имеет в три раза большее сродство к тирозину, чем к фенилаланину, а ген TgAaaH1 – в два раза большее сродство к тирозину. При сравнении этих генов с человеческими генами ответственными за формирование тирозингидроксилазы обнаружено значительное сходство по многим участкам. Из-за этой двойной деятельности тирозингидроксилаза не только синтезирует L-DOPA из тирозина, но и способна создавать тирозин из

фенилаланина. Вполне возможно, что ген TgAaaH2, обнаруженный в ткани токсоплазменной цисты, экспрессируется в тирозингидроксилазу, в то время как ген TgAaaH1, может участвовать в продукции фенилаланингидроксилазы в тахизоитах для синтеза тирозина из фенилаланина. Это подтверждает наблюдение, показавшее, что токсоплазмы, находящиеся в тканевых цистах инфицированных нейронов, содержит тирозингидроксилазу [85].

Таким образом, можно, предположить, что паразит, присутствующий в цистах головного мозга, может продуцировать тирозингидроксилазу, которая в последующем участвуя в синтезе дофамина, приводит к увеличению концентрации последнего.

### **1.5. Связь хронического (латентного) токсоплазмоза с развитием дорожно-транспортных происшествий**

Многие авторы используют разную терминологию хронического или латентного токсоплазмоза по смыслу однозначного. Мы проанализировали данные литературы зарубежных и российских изданий. Нами был выбран термин хронического (латентного) токсоплазмоза взятый из общеизвестного издания Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы), который объединяет термины, используемые в отечественной и англоязычной литературе [26].

С токсоплазмозом связано увеличение промежутка ответных реакций организма у заражённых лиц. Чешскими учеными определен уровень серопоражённости латентным хроническим токсоплазмозом у 146 лиц, вовлечённых в дорожно-транспортные происшествия и у 446 лиц (контрольная группа), проживающих в той же местности, что и лица опытной группы. Оказалось, что риск быть вовлечённым в дорожно-транспортные происшествия у лиц с латентным хроническим токсоплазмозом был в 2,65 раза выше, чем у практически здоровых лиц. Полученные данные были статистически достоверны. Риск быть вовлечённым в ДТП имел тенденцию снижаться в зависимости от продолжительности инфекции. Возрастных различий не было обнаружено между

опытной и контрольной группой. Повышенный риск ДТП среди водителей с хроническим токсоплазмозом связан не только с нарушениями ответной реакции, но и, как было показано, с пониженной способностью к длительной концентрации внимания во время вождения транспортного средства инфицированными токсоплазмами лицами [56, 63].

В Турецкой Республике, где в ДТП погибает не менее 7 500 человек ежегодно, в разные годы были проведены аналогичные исследования на разных территориях страны. В городах Измир и Манис была выявлена поражённость в исследуемой группе – 24,32%, по сравнению с контрольной группой – 6,48%. Таким образом, серопозитивные лица в 3,75 раза чаще становились участниками ДТП [104]. Результаты более поздних исследований, проведенных в г. Стамбуле показали поражённость токсоплазмозом 53,5% в исследуемой группе против 28,3% в контрольной группе (то есть больше в 1,89 раз) [74].

### **1.6. Связь латентного хронического токсоплазмоза с развитием шизофрении**

Систематическое изучение токсоплазмоза в СССР было начато в середине 1950-х годов, хотя отдельные работы были опубликованы ранее [7].

За последние 15-20 лет в мире резко возрос интерес к возможной ассоциации между токсоплазмозом и патологией центральной нервной системы и особенно шизофренией. Появились многочисленные публикации на эту тему в разных частях света, неоднократно обобщённые в обзорах за рубежом [43,68,71,83,87,93]. Причиной такой ассоциации может являться способность *Toxoplasma gondii* длительно существовать в центральной нервной системе. У людей острые проявления инфекции вызывают психопатические симптомы, подобные шизофреническим, а также галлюцинации. У ряда больных с верифицированным впоследствии диагнозом «острый токсоплазмоз» первичным диагнозом была шизофрения [28,88,93]. Достоверно показано, что острый токсоплазмоз, перенесённый во время беременности, чаще приводит к появлению в последующем

шизофрении у детей. Полагают, что в основе этой связи может находиться увеличение продукции нейромедиатора дофамина, влияющего на двигательную активность, агрессию и социальное поведение человека [28]. В эксперименте установлено повышение уровня дофамина в головном мозге у хронически инфицированных *Toxoplasma gondii* мышей [69]. В СССР было опубликовано значительное число работ, указывающих на связь токсоплазмоза и расстройств центральной нервной системы, включая и шизофрению [6, 8].

На территории Закарпатья в группе нервно-психических заболеваний были обследованы больные олигофренией, шизофренией и эпилепсией [1]. Положительные результаты в этой группе на наличие токсоплазмоза были выявлены в 19,2% случаев. В то же время, среди пациентов, страдающих шизофренией, эти цифры составили 62,5% по сравнению с 13% у пациентов с диагнозом эпилепсия [1].

Сходные результаты были получены в г. Днепропетровске. Было обследовано 379 взрослых психиатрических больных. Никакого различия в частоте положительных проб на токсоплазмоз у мужчин и женщин не было отмечено. Положительные пробы на токсоплазмоз составили 23,5%, при этом диагноз шизофрения составил 89,4%, остальными заболеваниями были эпилепсия, психопатия и др. [13].

Результаты обследования психических больных на территории Западной Украины (n=1403) выявили заражённость токсоплазмозом, среди них 18,2%. Олигофрения составила 24,4%, опережая эпилепсию (23%) и шизофрению (17,3%) [29].

Интересные данные были получены при проведении рентгенологического исследования на наличие внутримозговых кальцификатов в результате латентного хронического токсоплазмоза. Всего было обследовано 250 больных с латентным хроническим токсоплазмозом. По форме латентного хронического токсоплазмоза больные распределились на 3 группы – с церебральной формой (42%), глазной –

35,2% и асимптоматической – 22,4%. Внутримозговые кальцификаты были обнаружены у 33,2% больных церебральной формой, глазной – 21,6% и асимптоматической формой – 6,9%. Среди лиц контрольной группы (n=150) – не было выявлено случаев токсоплазмоза [30].

Наблюдения Ковалёвой выявили, что среди группы пациентов с неврологической патологией, сероположительными оказались 33 индивида из 161 обследованных (26,1%). Эти данные подтвердили результаты других исследователей [9].

В более позднем исследовании была выявлена статистически достоверная связь между неврологической и офтальмологической патологией у группы серологически положительных на токсоплазмоз больных (n=556) [36].

### **1.7. Девиантное поведение**

Специфические нарушения поведения, наблюдаемые у инвазированных токсоплазмами людей, проявляющиеся в навязчивых мыслях, беспричинных страхах, вынужденном поведении, например, бесконечном мытье рук, постоянном переключении вещей и т.п., получили название «навязчивых состояний или навязчивых расстройств (obsessive-compulsive disorder)» [28]. В результате продолжительного нахождения антигенно активного патогена в мозге возникает «аутоиммунная атака» на клетки, что приводит к появлению девиационного поведения. Показано, что лечение зараженных *T.gondii* крыс, потерявших страх перед запахом кошек, противопсихотическими препаратами – галоперидолом и валпроиновой кислотой, приводило к возврату естественного страха перед запахом кошек [94]. При проведении адекватного специфического противотоксоплазменного лечения зараженных крыс, девиантное поведение у животных вообще не возникало [77]. У зараженных токсоплазмами мышей отмечается также повышенный уровень дофамина [77]. Одним из возможных механизмов, влияющих на поведение зараженного животного, может служить местный иммунный ответ в мозге, обеспечивающий «покоящийся» статус

токсоплазменных цист. Этот механизм включает изменение уровня цитокинов, которые в свою очередь определяют уровень нейромодуляторов, что, в конечном счете, приводит к увеличению содержания дофамина. Как противотоксоплазмозные препараты, так и антагонисты дофамина нормализуют поведение зараженных крыс, что указывает на механизм воздействия токсоплазм на поведение [99].

Как показывают результаты социологических обследований популяции с высокой пораженностью *T.gondii* имеют большую склонность к невротизму и девиантному поведению. Установлено, что люди инвазированные токсоплазмами часто испытывают чувство вины, незащищенности, беспокойности. Инфицированные токсоплазмами люди склонны к самообвинению и угнетенному состоянию [76]. Выраженность выявленных изменений личности коррелирует с длительностью латентного токсоплазмоза, что было показано в динамическом наблюдении на протяжении 14 лет за 230 лицами с первично выявленным острым токсоплазмозом [33]. Следовательно, не особенности личности влияют на уровень инфицированности токсоплазмами, а паразит направленно воздействует на изменение личности инфицированного.

Изменения, наблюдаемые у инфицированного человека, не увеличивают вероятности выживания паразита *T.gondii*. Их следует рассматривать как «побочный» эффект механизмов адаптации токсоплазм к существованию в биологической системе «кошка – грызун – кошка». Однако, как «побочный эффект» токсоплазмоза указанные изменения (особенно снижение способности к концентрации внимания) могут сказываться на жизни человека. Значительный риск для лиц с латентным токсоплазмозом стать участником ДТП и даже летального исхода в результате этого инцидента ставит вопрос о переоценке реальной социальной значимости токсоплазмоза. Вероятно, даже легчайшие бессимптомные случаи хронического (латентного) токсоплазмоза с учетом представленных данных должны рассматриваться как патология, вызывающая серьезный социально-экономический ущерб. Таким образом, токсоплазмы закономерно присутствуют

среди широкого круга патогенов, способных направленно изменять поведение хозяев, увеличивая, таким образом, вероятность для паразитов успешного завершения жизненного цикла и сохранения их как вида. Отмечаемое аналогичное токсоплазмам воздействие некоторых других патогенов на поведение человека, также, как и при токсоплазмозе, не имеет селективного значения, так как человек не является необходимым звеном в экологической цепи развития указанных паразитов [28].

Многочисленные наблюдения, проведённые в различных зарубежных странах в это же время на тысячах больных с психическими заболеваниями, показали, что частота положительных серологических реакций у них в 2-3 раза больше, чем при обследовании населения этих стран, не страдающих психическими заболеваниями [11]. В последние тридцать лет подобные исследования в Российской Федерации не проводились.

Необходимость проведения дополнительных исследований диктуется достаточно острой проблемой шизофрении в современной России. Шизофрения – это одно из наиболее распространённых психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [12]. Болезнь характеризуется хроническим характером заболевания или течением с частыми обострениями, требующими длительных госпитализаций, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительностью жизни [12]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается около 24 миллионов больных шизофренией, что составляет около 1% населения земного шара. Наибольшие показатели заболеваемости имеют Швеция (1.7% населения), Ирландия (1.2% населения), Россия (0.82% населения) и США (0.72% населения). Согласно официальной статистике, в России в 2014 году шизофренией страдали около 550 000 человек [14]. Около 14% больных не попадают в поле зрения

психиатра. Более 60% больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами, безработица среди таких больных превышает таковую в общей популяции населения на порядок. Всё это серьёзным бременем ложится на экономику страны. Шизофрения обходится государству в 547 миллиардов рублей ежегодно, что составляет 1.5% ВВП [14].

Заключение по главе.

Анализ литературных данных показал ассоциацию токсоплазменной инфекции с нейропсихиатрической патологией и изменением поведения человека. Показана актуальность и необходимость проведения исследования по выявлению связи наличия токсоплазмоза со случаями ДТП и психическими заболеваниями на примере группы больных. Повышенный риск ДТП среди водителей с хроническим латентным токсоплазмозом связан не только с нарушениями ответной реакции, но и пониженной способностью к длительной концентрации внимания во время вождения транспортного средства. В Российской Федерации, число одних только смертельных случаев на дорогах страны ежегодно превышает 275 000. На дорогах за последние девять лет погибли 9852 ребенка в возрасте до 16 лет, травмированы 209 223 ребенка. Демографический ущерб от дорожно-транспортных происшествий и их последствий за 2004 - 2011 годы составил 571 407 погибших. Размер социально-экономического ущерба от дорожно-транспортных происшествий за те же годы оценивается в 8188,3 млрд. рублей. Изучение связи ДТП с хроническим (латентным) токсоплазмозом в Российской Федерации ранее не проводилось.

В СССР было опубликовано значительное число работ, указывающих на связь токсоплазмоза и расстройств центральной нервной системы, включая и шизофрению. Шизофрения характеризуется изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительности жизни. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается около 24 миллионов

больных шизофренией, что составляет около 1% населения земного шара. Достоверно показано, что острый токсоплазмоз, перенесённый во время беременности, чаще приводит к появлению в последующем шизофрении у детей. В основе этой связи может находиться увеличение продукции нейромедиатора дофамина, влияющего на двигательную активность, агрессию и социальное поведение человека. Паразит, присутствующий в цистах головного мозга, может продуцировать тирозингидроксилазу, которая в последующем участвуя в синтезе дофамина, приводит к увеличению концентрации последнего. Многочисленные наблюдения, проведённые в различных зарубежных странах на большом числе больных с психическими заболеваниями, показали, что частота положительных серологических реакций к антигенам токсоплазм у них в 2-3 раза больше, чем при обследовании населения этих стран, не страдающего психическими заболеваниями. В последние тридцать лет подобные исследования в Российской Федерации не проводились.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы

Исследования, выполнялись в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, на базе клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета и Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

#### Группы обследования:

1. Пациенты, пострадавшие от ДТП и проходящие лечение в стационаре клинического отделения Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
2. Пациенты с верифицированным диагнозом шизофрении (F 20 по МКБ), проходящие лечение в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета
3. Практически здоровые люди, проходившие диспансеризацию в Клиническом центре Сеченовского Университета.

Кроме того, анализировались многолетние данные по ИФА диагностике токсоплазмоза пациентов, проходящих диагностику в КДЛ Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Сеченовского Университета.

Для анализа методом иммуноферментной диагностики, проводимой в КДЛ Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Сеченовского Университета, было использовано 5225 проб от пациентов с подозрением на заболевания паразитарной этиологии.

В ходе исследования эффективности молекулярно-биологических и иммунологических методов диагностики токсоплазмоза нами были сформированы две группы: опытная и контрольная. В опытную группу входили 100 сывороток от

пациентов с наличием иммуноглобулинов класса G к *Toxoplasma gondii*. Контрольную группу составили 100 сывороток от практически здоровых лиц с отрицательным результатом ИФА к токсоплазменным иммуноглобулинам класса G. Материалом для ПЦР-исследования служила кровь, сыворотка которой предварительно была протестирована на наличие иммуноглобулинов класса G к *Toxoplasma gondii* согласно протоколам производителя «Вектор Токсо-IgG» ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ».

**Для сравнительной оценки иммунологических методов диагностики токсоплазмоза** использовали 110 сывороток, полученных при одновременном исследовании с помощью двух тест систем (РНИФ и ИФА) производителя ЗАО «ЭКОлаб». Данные сыворотки были собраны от пациентов клинического отделения Научно-исследовательского института паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний имени Е.И. Марциновского Сеченовского Университета проходящих диагностику на паразитозы.

**Для определения частоты инфицирования *Toxoplasma gondii* в группе лиц, попавших в дорожно-транспортные происшествия (ДТП)** по сравнению с практически здоровыми людьми было проведено аналитическое эпидемиологическое исследование ранга «случай-контроль», представленное двумя группами: опытной и контрольной.

В опытную группу входили лица, имеющие право на вождение личного транспорта, госпитализированные по причине дорожно-транспортного происшествия, виновниками которого они являлись, в Научно – исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Критериями включения в опытную группу были: нахождение пострадавшего за рулем в момент ДТП с тяжелыми последствиями; возраст от 18 до 45 лет. Критерием исключения из опытной группы было нахождение пострадавшего в момент ДТП в состоянии алкогольного или наркотического опьянения и присутствие сопутствующей инфекционной патологии (гепатит, СПИД). Всего в опытную группу было включено 100 человек – 65 мужчин и 35 женщин.

Контрольная группа была сформирована из числа условно-здоровых пациентов в возрасте 18-45 лет, проходивших плановую диспансеризацию в Клиническом центре Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Эта группа составила 152 человека (82 мужчины и 70 женщин).

**Для определения частоты инфицирования *Toxoplasma gondii* в группе пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении (F 20 по МКБ), нами был выбран метод аналитического эпидемиологического исследования типа «случай-контроль», представленного двумя группами.**

В первую группу входили пациенты клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Критериями включения в первую группу были: диагноз F 20; возраст от 18 до 45 лет. Критерием исключения из группы было присутствие сопутствующей инфекционной патологии (гепатит, СПИД). Всего в первую группу было включено 155 человек – 75 мужчин и 80 женщин.

Вторая группа взята из числа условно-здоровых пациентов в возрасте 18-45 лет, проходивших плановую диспансеризацию в Клиническом центре Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Эта группа составила 152 человека (82 мужчины и 70 женщин).

### **2.1.1. Объем исследований**

Объем исследований составил 5942 пробы сыворотки крови людей, вошедших в группы обследования.

## **2.2. Методы исследований**

1. Аналитическое сероэпидемиологическое исследование ранга «случай-контроль».
2. Серологические методы: ИФА и РНИФ
3. Молекулярно-биологический метод: ПЦР
4. Статистические методы: определение критерия  $\chi^2$ , корреляционный анализ, многомерный статистический анализ.

Нами были использованы методы ИФА и РНИФ для выявления антител. Для выявления ДНК *T. gondii* был использован метод ПЦР.

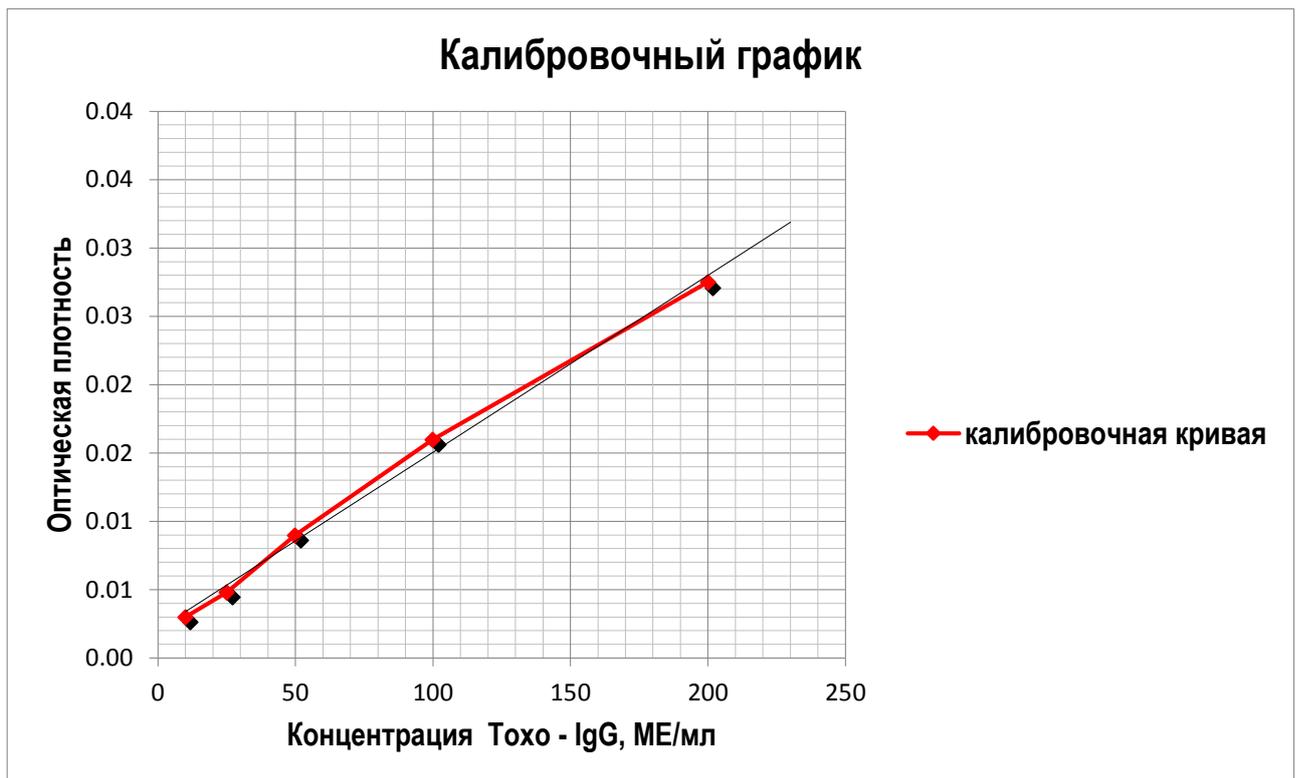
Все пациенты были протестированы методом ИФА на наличие специфических антител IgG и IgM к *Toxoplasma gondii* с определением индекса авидности, иммуноглобулинов класса G к *Toxoplasma gondii*. Определение проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на диагностических тест-системах «Вектор Токсо-IgG», «Вектор Токсо-IgM» и «Вектор Токсо-IgG-авидность» производителя ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ». Оценка результатов анализа ИФА для выявления иммуноглобулинов всех классов осуществлялась согласно инструкциям по применению наборов реагентов для диагностики токсоплазмоза. Оценка результатов иммуноферментного анализа для определения иммуноглобулинов класса M проводилась с помощью расчета коэффициента позитивности. Для расчета индекса авидности использовали формулу  $ИА = \frac{ОП_{дисс.ИФА}}{ОП_{прям.ИФА}} \times 100\%$  (где ИА – индекс пробы, ОП дисс. – оптическая плотность диссоциирующего образца, ОП прям. – оптическая плотность прямого образца), результаты учитывали в процентах. Определение концентрации IgG к *Toxoplasma gondii* в исследуемых образцах учитывали в международных единицах МЕ/мл с применением калибровочных графиков.

Количественную оценку результатов исследования ИФА для выявления IgG проводили с помощью построения калибровочных графиков (Рисунок 2.2.1), где определяли концентрацию IgG в международных единицах (МЕ/мл). Если концентрация IgG в анализируемом образце менее 10 МЕ/мл, результат оценивают, как отрицательный. Если концентрация IgG составляла 10 МЕ/мл и более, результат оценивали, как положительный.

Качественную оценку результатов проводили по показателям изменения концентрации IgG в испытуемой сыворотке по отношению к величине диагностического уровня реакции (ДУ). Результат анализа образца считали положительным, если значение ОП исследуемого образца равно или превышает

величину среднего значения ДУ. Результат считали отрицательным, если значение ОП исследуемого образца меньше величины среднего значения ДУ.

Диагностической значимостью полученных результатов служило сочетание позитивного результата ИФА на IgG и отрицательного на IgM, а также содержание высокоавидных антител. Высокоавидные антитела определялись индексом авидности более 40%.



**Рисунок 2.2.1. Калибровочный график для определения количественной оценки Токсо-IgG**

Выделение ДНК проводили из образцов крови опытной и контрольных групп с помощью коммерческих наборов «ПРОБА-НК», производителя «ДНК – технология», Россия и «ДНК-экстран-1», производителя Синтол, Россия. Амплификацию в режиме реального времени с набором реагентов для ПЦР *Toxoplasma gondii* производителя ДНК–технология проводили согласно техническому регламенту.

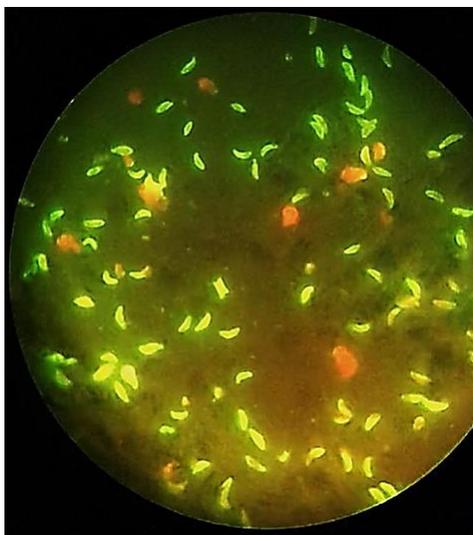
Для сравнительной оценки иммунологических методов диагностики токсоплазмоза определение специфических иммуноглобулинов класса G в

сыворотке крови исследуемых групп проводили методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа ЗАО «ЭКОлаб» и иммуноферментным анализом «Вектор Токсо-IgG» и ЗАО «ЭКОлаб».

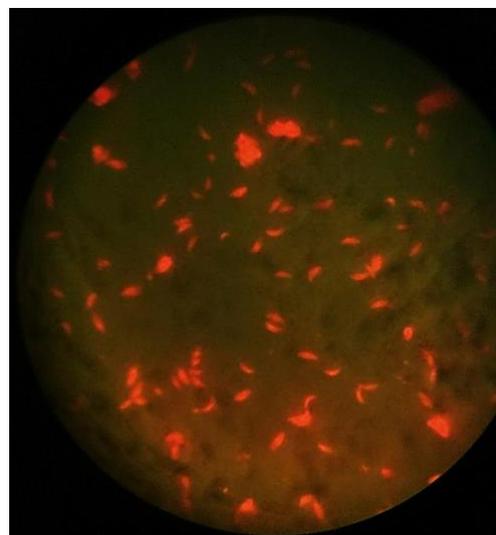
В состав набора РНИФ на определение антител класса G вошли: инактивированный штамм *Toxoplasma gondii* (штамм RH), фиксированный в лунках слайда (стекла предметного); ФИТЦ-конъюгат IgG– козы антигена к IgG человека, меченные флюоресцеин-5-изотиоционатом (ФИТЦ); контрольные положительные и отрицательные образцы – сыворотки крови человека, содержащая и не содержащая антитела класса G; концентрат отмывающего раствора; разводящий буферный раствор; краситель (Эванс голубой); монтирующая жидкость [15].

В состав набора ИФА на определение антител класса G вошли: лизатный инактивированный антиген возбудителя, сорбированный на 96 луночном разборном полистироловом планшете; конъюгат, содержащий антитела моноклональные мышиные против иммуноглобулинов человека класса G, меченные пероксидазой хрена, хромоген – тетраметилбензидин (ТМБ); контрольные положительный и отрицательный образцы – инактивированная сыворотка крови человека, содержащая и не содержащая соответствующие видоспецифические антитела; концентрат отмывающего раствора; разводящий буферный раствор, стоп реагент [15].

Оценку РНИФ проводили в соответствии с инструкцией по применению.



а



б

**Рисунок 2.2.2. Микроскопическая картина, наблюдаемая при положительных (а) и отрицательных (б) результатах выявления антител к *Toxoplasma gondii*.**

Интенсивность свечения ранжировали следующим образом:

(4+) – максимально яркое (сверкающее) желто-зеленое свечение;

(3+) – яркое желто-зеленое свечение;

(2+) – менее яркое желто-зеленое свечение;

(1+) – ясно различимое, но слабое желто-зеленое свечение;

(+) – очень слабое (тусклое) желто-зеленое свечение;

(–) – едва различимое свечение или его полное отсутствие.

Положительным результатом считали флюоресценцию от (1+) до (4+) ядра, клеточной мембраны и всей клетки у более чем 70 % токсоплазм в поле зрения.

Отрицательным результатом считали отсутствие свечения ядра, цитоплазмы и клеточной мембраны (–) у более чем 70 % токсоплазм в поле зрения. К отрицательным результатам относили также случаи фонового свечения поля зрения. Все прочие варианты микроскопической картины расценивали как сомнительные результаты РНИФ [15].

**Оценка статистической значимости** различий между опытной и контрольной группами проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ , также рассчитывались отношение шансов (ОШ) с уровнем надежности не менее 95%. Расчеты проведены с использованием статистического пакета EpiInfoVersion 7.2.2.6 (2018).

## ГЛАВА 3. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛАТЕНТНЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

### 3.1. Анализ базовых многолетних данных по ИФА диагностике токсоплазмоза.

Сведения о распространении серологических маркеров инфицирования *T. gondii* среди населения РФ являются важным индикатором для оценки эпидемической ситуации по данной патологии.

Настоящее исследование проводилось с целью изучения частоты обнаружения антител класса G к *T. gondii* у людей различного возраста, проживающих в Московском регионе и проходивших диспансеризацию в Клиническом центре Сеченовского Университета.

В данном разделе приведены результаты анализов по ИФА диагностике токсоплазмоза выполненных в лаборатории Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Сеченовского Университета. Проведенный нами анализ фона показал, что за период с 2014 по 2018 гг. было обследовано на токсоплазмоз 5225 человек (Таблица 3.1.1). Все обследуемые поступали по направлению врачей - паразитологов и других специалистов с подозрением на паразитарную инвазию. Все образцы крови были исследованы на наличие IgM. Присутствие антител данного класса не было выявлено ни в одном из исследуемых образцов.

Количественное определение иммуноглобулинов класса G к антигенам *T. gondii* проводилось нами в международных единицах на миллилитр. Диапазон измеряемых концентраций 10-200 МЕ/мл. Если концентрация Тохо-IgG в анализируемом образце менее 10 МЕ/мл, результат оценивался как отрицательный. Если концентрация Тохо-IgG в анализируемом образце более 10 МЕ/мл, результат оценивался как положительный.

**Таблица 3.1.1. Анализ базовых многолетних данных по ИФА диагностике токсоплазмоза**

| группы \ год                      | 2018   | 2017 | 2016 | 2015 | 2014   | За 2014-2018 |
|-----------------------------------|--------|------|------|------|--------|--------------|
| Всего обследовано на токсоплазмоз | 924    | 1205 | 1044 | 1015 | 1037   | 5225         |
| Положительные на Тохо IgG         | 227    | 291  | 261  | 264  | 269    | 1312         |
| Процент положительных             | 24.57% | 24%  | 25%  | 26%  | 25.90% | 25.09%       |
| 10-40 МЕ/мл                       | 4      | 15   | 18   | 12   | 19     | 68           |
| 41-80 МЕ/мл                       | 35     | 21   | 22   | 22   | 27     | 127          |
| 81-120 МЕ/мл                      | 33     | 41   | 28   | 33   | 26     | 161          |
| 121-200 МЕ/мл                     | 155    | 214  | 193  | 197  | 197    | 956          |

Среди 5225 обследованных образцов только 1312 содержали антитела класса IgG к антигенам токсоплазм. Нами был проведен анализ положительных образцов по содержанию иммуноглобулинов класса G в международных единицах на миллилитр и определению индекса авидности. Из 1312 положительных по Тохо-IgG 68 образцов находились в диапазоне от 10 до 40 МЕ/мл. Такие образцы надлежит исследовать в динамике. Концентрация Тохо-IgG от 10 до 40 МЕ/мл не обеспечивает невосприимчивости к *Toxoplasma gondii* при реинфекции. Беременные с таким уровнем концентрации Тохо-IgG относятся к группе риска по реинфицированию *Toxoplasma gondii* во время беременности и каждые 1-2 месяца должны обследоваться на токсоплазмоз [21,16].

127 образцов находились в диапазоне от 41 до 80 МЕ/мл. 161 образцов находились в диапазоне от 81 до 120 МЕ/мл. Наибольшее число образцов – 956 – находились в диапазоне от 121 до 200 МЕ/мл. Такие показатели свидетельствуют о наличии латентной инфекции. Таким образом, в нашей группе большинство обследуемых имели латентный хронический токсоплазмоз. Из таблицы 3.1.1 следует, что на протяжении пяти лет процент положительных по антигенам к *T.gondii* оставался в пределах 25%.

По статистическим данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, опубликованным в

официальном письме «О ситуации по токсоплазмозу в Российской Федерации» от 16 декабря 2016 года N 01/16835-16-27, доля серопозитивных сывороток к *T.gondii* составила 31%. Наиболее высокая частота обнаружения лиц, серопозитивных к *T.gondii*, отмечается в 17 субъектах Российской Федерации: республиках Дагестан, Карелия, Белгородской, Брянской, Вологодской, Ивановской, Калужской, Липецкой, Московской, Тамбовской, Томской, Тульской, Сахалинской, Саратовской, Свердловской, Смоленской областях, городе Москва [19].

Результаты проведенных нами исследований по изучению распространения серологических маркеров инфицированности пациентов Клинического центра Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Сеченовского Университета также свидетельствуют о наличии высокого уровня инвазированности населения Московского региона токсоплазмами.

Полученные нами данные согласуются с данными других широких эпидемиологических исследований [59]. Во всем мире серопревалентность паразита, варьирует от 1% до 100% в зависимости от условий окружающей среды и социально-экономических условий, включая пищевые привычки и связанные со здоровьем практики [61,92], общий уровень гигиены, восприимчивость хозяина, географическое положение (географическая широта) и влажность почвы. Заболеваемость инфекцией выше в теплых и влажных климатических условиях и увеличивается с возрастом [92]. Самая низкая серопревалентность (1%) была обнаружена в некоторых странах Дальнего Востока и самая высокая (90%) в некоторых частях европейских и южноамериканских стран. В Соединенных Штатах Центры по контролю и профилактике заболеваний сообщили об общей серопревалентности в 11% (Национальное обследование состояния здоровья и питания в период с 1999 по 2004 год) [45]; другое исследование сообщило о более высоком числе (22,5%) [73]. Токсоплазмоз так же является одной из основных причин смерти от болезней пищевого происхождения [86]. В европейских странах распространенность колеблется от 10% до 60%, а в некоторых регионах достигает

90% [84]. В одном исследовании 84% беременных женщин имели антитела против паразита [49].

С возрастом, во всех странах, инвазированность *T.gondii* увеличивается за счёт того, что однажды заразившись, человек становится пожизненным носителем и, таким образом, с возрастом доля инфицированных накапливается. В большинстве человеческих популяций серопревалентность паразитов не только увеличивается с возрастом, но и может варьировать в зависимости от пола [73,75]. Широкая изменчивость геосеропревалентности паразита может быть связана с местными условиями выпадения осадков (потому что ооцисты дольше живут во влажных условиях), а также с областями низкой высоты (особенно в средних широтах); градиент серопревалентности между севером и югом обнаружен не только у людей, но и среди животных [70,76,97].

Серопревалентность токсоплазмоза высока у иммунокомпрометированных пациентов, таких как инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также у пациентов после трансплантации органов или с онкопатологией, получавших иммунодепрессанты [38,39,92].

Различные серологические методы, используемые для получения данных о распространённости, не стандартизированы и различаются по чувствительности, специфичности и прогностическим значениям [92].

В литературе большинство данных о распространённости токсоплазмоза (серопревалентности) доступны только для женщин детородного возраста, что связано с обязательным обследованием этой категории на токсоплазмоз при беременности. Распространённость латентного токсоплазмоза в отдельных странах коррелирует с бременем различных заболеваний, измеренным с помощью стандартизированных по возрасту лет жизни с поправкой на инвалидность или со стандартизированной по возрасту смертностью [59]. Важная роль латентного токсоплазмоза в этиологии некоторых патологий заслуживает гораздо большего внимания и финансовой поддержки в будущих клинических исследованиях.

### 3.2. ПЦР диагностика токсоплазмоза

В настоящее время в Российской Федерации выпускаются несколько коммерческих тест-систем для ПЦР-диагностики токсоплазмоза человека.

В данном исследовании представлены результаты сравнительного изучения двух коммерческих тест-систем, основанных на применении различных методов (иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции) для диагностики хронического токсоплазмоза.

Показателем латентного хронического токсоплазмоза служит сочетание положительного результата ИФА на IgG и отрицательного на IgM. Все образцы крови как контрольной, так и опытной групп при исследовании методом ПЦР показали отрицательный результат (Таблица 3.2.1).

**Таблица 3.2.1. Сравнительные результаты качественного исследования образцов сыворотки в ИФА и крови в ПЦР**

| Количество образцов | Результаты |     |          |          |          |          |
|---------------------|------------|-----|----------|----------|----------|----------|
|                     | ПЦР        |     | ИФА      |          |          |          |
|                     | +          | -   | +<br>IgG | -<br>IgG | +<br>IgM | -<br>IgM |
| 100                 | 0          | 100 | 100      | 0        | 0        | 100      |
| 100 (контроль)      | 0          | 100 | 0        | 100      | 0        | 100      |

Вероятно, отрицательные результаты в ПЦР связаны с тем, что токсоплазмы присутствуют в кровеносной системе только кратковременно в период острой стадии заболевания, когда паразиты присутствуют в организме больного в стадии быстро размножающихся тахизоитов. Данная стадия обуславливает развитие острого токсоплазмоза. По мере формирования иммунного ответа число тахизоитов токсоплазм, циркулирующих в крови, уменьшается. В дальнейшем они полностью исчезают из крови, сохраняясь только внутри клеток, где тахизоиты трансформируются в медленно размножающиеся брадизоиты. Брадизоиты у больных латентным хроническим токсоплазмозом локализуются преимущественно в головном мозге и скелетных мышцах в форме цист. Брадизоиты ответственны за латентный хронический токсоплазмоз и являются

основной формой существования токсоплазм в организме промежуточных хозяев. Исходя из этого, представляется маловероятным появление паразита в периферической крови во время латентной стадии хронического токсоплазмоза. Вероятно, поэтому, как было указано ранее, ни в одной из 100 сывороток с серологически верифицированным диагнозом токсоплазмоз, обследованных нами, не было обнаружена ДНК *T.gondii* при исследовании периферической крови. С целью выявления дополнительных критериев надежности показателей ПЦР, был проведен сравнительный анализ результатов, полученных при одновременном исследовании сывороток обеих групп с помощью двух наборов для выделения ДНК *Toxoplasma gondii*. Результаты были идентичны, как в опыте, так и в контроле.

Полученные данные не позволяют нам рекомендовать ПЦР для скрининга инфицированных токсоплазмами практически здоровых лиц, в том числе беременных женщин. В качестве основного метода диагностики хронического токсоплазмоза должен рассматриваться иммуноферментный анализ.

### **3.3. Сравнительная характеристика иммунологических методов диагностики токсоплазмоза**

Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время для лабораторной диагностики токсоплазмоза чаще всего применяют серологические методы: реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). Однако оба метода обладают разной чувствительностью и специфичностью. Проанализировав вопрос о повышении эффективности иммунодиагностических (серологических) методов при хроническом токсоплазмозе мы полагаем, что одним из путей, по которому следует идти для решения данной проблемы, является одновременное использование нескольких реакций, дополняющих и корректирующих друг друга. В связи с этим мы поставили перед собой задачу изучить возможность повышения надежности иммунологической диагностики хронического токсоплазмоза путем использования

двух методов: реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА).

Для сравнительной оценки иммунологических методов диагностики токсоплазмоза (определение иммуноглобулинов G к *T.gondii*) использовали 76 положительных и 34 отрицательных сывороток, полученных при исследовании с помощью ИФА. Для удобства оценки интенсивности свечения (ИС) в РНИФ мы разработали методику оценки, приведенную в таблице 3.3.1.

**Таблица 3.3.1. Оценка интенсивности свечения**

| <b>Интенсивность свечения в соответствии с инструкцией по применению</b> | <b>Интегральная оценка интенсивности свечения</b> |
|--|---|
| <b>(4+) – максимально яркое (сверкающее) желто-зеленое свечение;</b>     | <b>4</b>  |
| <b>(3+) – яркое желто-зеленое свечение;</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>(2+) – менее яркое желто-зеленое свечение;</b>                        | <b>2</b>  |
| <b>(1+) – ясно различимое, но слабое желто-зеленое свечение;</b>         | <b>1</b>  |
| <b>(+) – очень слабое (тусклое) желто-зеленое свечение;</b>              | <b>0.5</b>  |
| <b>(-) – едва различимое свечение или его полное отсутствие.</b>         | <b>-1</b>   |

Результаты исследования сывороток в ИФА и РНИФ представлены в таблице 3.3.2. Чтобы оценить информативность и разрешающую способность диагностического метода РНИФ мы определили его чувствительность, специфичность и точность. За «золотой» стандарт диагностического теста мы приняли ИФА. Чувствительность определялась как доля пациентов, действительно имеющих заболевание среди тех, у кого тест был положительным. Специфичность определялась как доля людей, не имеющих заболевания среди всех, у кого тест оказался отрицательным. Точность показывает долю «правильных срабатываний

теста» среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста [22].

**Таблица 3.3.2. Сравнительные результаты качественного исследования образцов сыворотки в ИФА и РНИФ**

| ЧИСЛО ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ | РЕЗУЛЬТАТЫ ИФА |    | РЕЗУЛЬТАТЫ РНИФ | РЕЗУЛЬТАТЫ          |
|----------------------------|----------------|----|-----------------|---------------------|
| 110                        | ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ  | 76 | 74              | ИСТИНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ |
|                            |                |    | 2               | ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ  |
|                            | ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ  | 34 | 2               | ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ  |
|                            |                |    | 32              | ИСТИНООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ |

Чувствительность, специфичность и точность рассчитывались по формулам:

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ = ИП/ИП+ЛО,**

где ИП – истинноположительные,

ЛО – ложноотрицательные.

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ = 74/74+2\*100%=97%**

**СПЕЦИФИЧНОСТЬ= ИО/ИО+ЛП,**

где ИО – истинноотрицательные,

ЛП – ложноположительные.

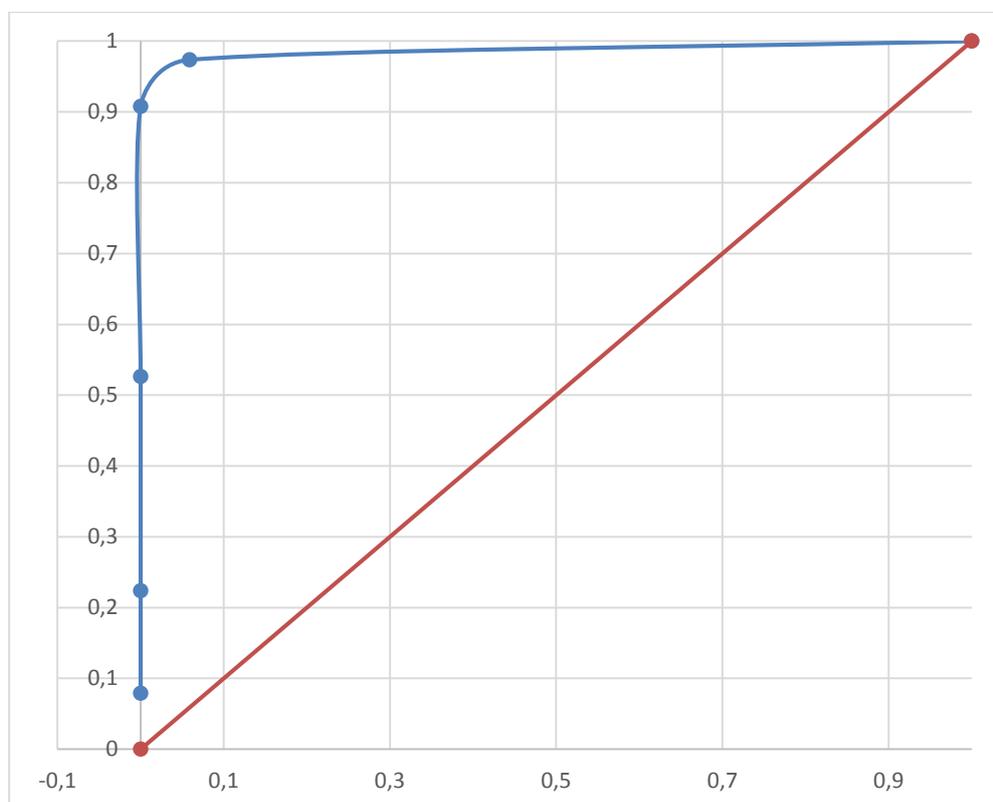
**СПЕЦИФИЧНОСТЬ=32/32+2\*100%=94%**

**ТОЧНОСТЬ=ИП+ИО/ИП+ИО+ЛО+ЛП\*100%**

**ТОЧНОСТЬ=74+32/74+32+2+2\*100%=96%**

Исходя из значений чувствительности и специфичности, мы построили характеристическую кривую (ROC-кривая; англ. **Receiver Operating Characteristic**

(ROC) curve), (Рисунок 3.3.1) которая показывает зависимость числа, верно диагностированных положительных случаев от числа неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X=специфичность, ось Y=чувствительность). Идеальный диагностический тест должен иметь Г-образную форму характеристической кривой, проходящей через верхний левый угол, в котором доля истинно положительных случаев приближается к 100% (или 1), а доля ложноположительных случаев приближается к 0 и в идеале равна 0. Чем ближе проходит характеристическая кривая к значению (0;1) (идеальная чувствительность), тем выше эффективность теста. Наоборот, чем меньше кривая напоминает форму буквы «Г», то есть чем ближе она проходит к диагонали графика ("бесполезный тест"), тем меньше эффективность теста [22]. По нашему графику можно сделать вывод, что РНИФ по своей специфичности и чувствительности не уступает ИФА. Однако данная методика подразумевает субъективную оценку показателей и зависит от квалификации исследователя, в частности специалиста клинической лабораторной диагностики.



### Рисунок 3.3.1. Характеристическая ROC-кривая для РНИФ.

Для оценки тесноты, или силы, корреляционной связи между двумя методами РНИФ и ИФА был определен коэффициент корреляции Пирсона. Чтобы рассчитать коэффициент корреляции были построены вариационные ряды для каждого из сопоставляемых признаков (значения полученные в ИФА и РНИФ), первый и второй ряды чисел были обозначены соответственно  $x$  и  $y$ ; определены для каждого вариационного ряда средние значения ( $M_1$  и  $M_2$ ); найдено отклонение ( $d_x$  и  $d_y$ ) каждого числового значения от среднего значения своего вариационного ряда. Полученные отклонения были перемножены ( $d_x \times d_y$ ). Каждое отклонение было возведено в квадрат и суммировано по каждому ряду ( $\sum d_x^2$  и  $d_y^2$ ), затем полученные значения были подставлены в формулу расчета коэффициента корреляции:

$$R_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

где  $R_{xy}$  - коэффициент корреляции Пирсона

Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0.865, что соответствует высокой тесноте связи между ИФА и РНИФ. Силу корреляционной связи оценивали по таблице Чеддока:

**Таблица 3.3.3. Таблица Чеддока**

| Абсолютное значение R | Теснота (сила) корреляционной связи |
|-----------------------|-------------------------------------|
| менее 0.3             | слабая                              |
| от 0.3 до 0.5         | умеренная                           |
| от 0.5 до 0.7         | заметная                            |
| от 0.7 до 0.9         | высокая                             |
| более 0.9             | весьма высокая                      |

Оценка статистической значимости коэффициента корреляции  $r_{xy}$  осуществляется при помощи t-критерия ( $tr$ ), рассчитываемого по следующей формуле:

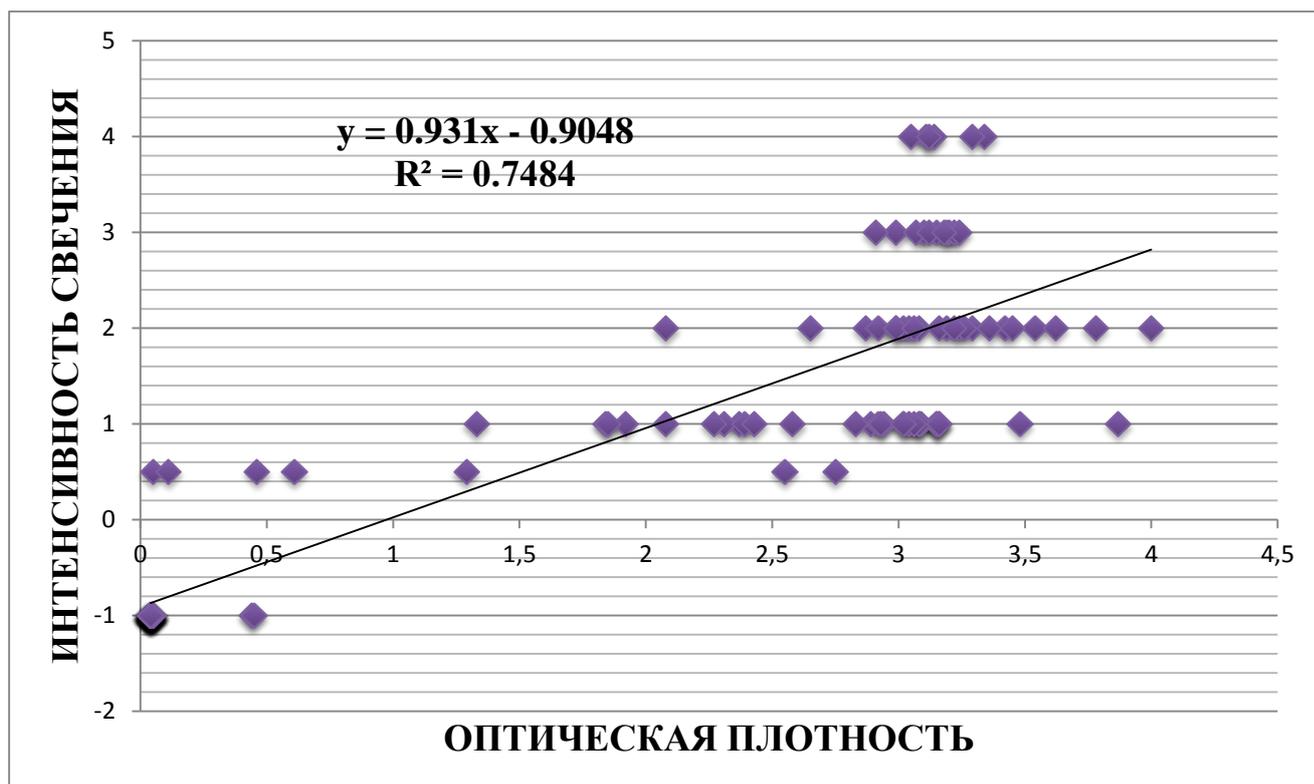
$$tr = \frac{R_{xy}\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-R_{xy}^2}}$$

где  $R_{xy}$  - коэффициент корреляции Пирсона,

$n$  – число исследуемых образцов.

Критическое значение t-критерия оценивалось по таблице критических значений t-критерия Стьюдента, где при числе степеней свободы  $f = 110 - 2 = 108$  и уровне значимости  $p = 0.01$  значение  $t_{крит} = 2,62$ . Рассчитанное значение  $tr$  (17,41) больше  $t_{крит}$  (2,62), следовательно, выявленная нами связь является статистически значимой ( $p < 0.01$ ).

Как видно из рисунка 3.3.2. корреляция между значениями оптической плотности и интенсивностью свечения положительная, так как большие значения интенсивности свечения имеют тенденцию к ассоциации с большими значениями оптической плотности. Для оценки насколько сильно линейно связаны эти две переменные ОП и ИС был рассчитан коэффициент детерминации  $R^2$ , который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона  $R^2 = 0.865^2$ . Коэффициент детерминации  $R^2$  заключен в пределах от 0 до 1, то есть должен быть  $0 \leq R^2 \leq 1$ . По нашим подсчетам коэффициент детерминации составил **0.7484**, следовательно, мы можем говорить о строгом линейном соотношении (линейной функции) между переменными ОП и ИС.



**Рисунок 3.3.2. Зависимость интенсивности свечения в РНИФ от оптической плотности в ИФА.**

Мы проанализировали зависимость интенсивности свечения в РНИФ от оптической плотности в ИФА (Рисунок 3.3.2). Для этого мы взяли все 76 положительных результатов и распределили их по показателю интенсивности свечения (Таблица 3.3.4).

**Таблица 3.3.4. Распределение положительных результатов в ИФА по интенсивности свечения в РНИФ.**

| ИНТЕНСИВНОСТЬ СВЕЧЕНИЯ ПО РНИФ | ЧИСЛО ОБРАЗЦОВ | РАЗБРОС ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ПО ИФА |
|--------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| 4                              | 6              | 3.05 – 3.34                         |
| 3                              | 11             | 2.91 – 3.24                         |
| 2                              | 23             | 2.08 – 4                            |
| 1                              | 29             | 1.33 – 3.87                         |
| 0.5                            | 7              | 0.05 – 2.75                         |

Как видно из таблицы 3.3.4. максимальное число образцов 29 из 76 положительных пришлось на ИС с значением 1. Однако разброс по оптической плотности был весьма большой от 1.33 до 3.87, что указывает на отсутствие какой-либо зависимости ИС от ОП. Значение ИС 0.5 соответствует очень слабому (тусклому) свечению. Из 7 исследуемых образцов 3 были с значениями ОП 1.29, 2.55, 2.75, два образца имели оптическую плотность 0.46 и 0.61. 2 образца были ложноположительными со значениями ОП 0.05 и 0.11. Следовательно, можно сделать вывод об отсутствии связи интенсивности свечения от оптической плотности. РНИФ может использоваться для диагностики латентного хронического токсоплазмоза в качественном анализе, как дополнительная подтверждающая методика.

Диагностическая эффективность набора при исследовании сывороток методом РНИФ, была сопоставима с результатами ИФА. Качественные оценки исследованных образцов в ИФА и РНИФ практически совпали. При этом следует отметить, что в образцах, по которым были получены несовпадающие результаты, содержание антител находилось в зоне минимальных значений.

**Таблица 3.3.5. Сравнительные результаты качественного исследования образцов сыворотки в ИФА двумя наборами тест систем.**

| Число образцов        | Результат ИФА   |        |
|-----------------------|---|--------|
|                       | Иммуноглобулины класса G к антигенам <i>T. gondii</i> |        |
|                       | Вектор Бест   | Эколаб |
| 100 положительных IgG | 100   | 100    |
| 100 отрицательных IgG | 100   | 100    |
| Количество образцов   | Иммуноглобулины класса M к антигенам <i>T. gondii</i> |        |
|                       | 100 отрицательных IgM                                 | 100    |

С целью выявления дополнительных критериев надежности показателей иммунологических реакций, мы провели сравнительное одновременное

исследование сывороток на определение иммуноглобулинов класса G с помощью двух различных наборов разных фирм производителей. Результаты были идентичны, как в опыте, так и в контроле (Таблица 3.3.5.). Совпадение положительных и отрицательных результатов реакции ИФА в двух тест-системах подтверждает возможность её применения в диагностике латентного хронического токсоплазмоза.

Таким образом, совпадение положительных результатов двух реакций является надежным диагностическим признаком хронического латентного токсоплазмоза. Проанализировав результаты исследования сывороток больных, можно с высокой степенью вероятности считать, что у 74 из них имеется хронический токсоплазмоз.

Проведённые нами исследования сравнительного изучения различных тест-систем, основанных на применении двух методов (иммуноферментного анализа и реакции непрямой иммунофлюоресценции) показали, что использование в диагностике хронического латентного токсоплазмоза двух методов, основанных на разных методологических подходах, повышает точность дифференциальной диагностики токсоплазмоза. При этом РНИФ больше подходит для качественного, а ИФА для количественного анализа.

Заключение по главе.

Проведённые нами исследования доказывают нецелесообразность использования ПЦР для диагностики латентного хронического токсоплазмоза. В соответствии с жизненным циклом токсоплазмы, при латентном хроническом токсоплазмозе паразит в периферической крови отсутствуют, что и определяет отсутствие положительных ПЦР реакций, ввиду отсутствия ДНК.

Определена необходимость использования ИФА и РНИФ как дополняющих друг друга методов. Использование двух методов в комплексе позволяет повысить качество диагностики по выявлению специфичных антител к *T. gondii*. При этом РНИФ имеет значение для качественного, а ИФА – для количественного анализа.

В результате проведенных исследований выявлена 25% фоновая иммунологическая прослойка при объеме наблюдений 5225 образцов преимущественно жителей Центральной России (Московский регион). Полученные данные косвенно свидетельствуют о наличии высокого уровня инвазированности населения этого региона токсоплазмами.

## ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ У ЛИЦ, ПОПАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОЕ ПРОИСШЕСТВИЕ

Связь участия в ДТП с инвазированностью токсоплазмами в Российской Федерации до наших исследований не изучали. Социальная и экономическая составляющая жертв ДТП для нашей страны представляется значительной. По данным МВД России в стране ежегодно происходит более 121000 ДТП, в которых гибнет 13000 до 15000 человек, а 155000 человек являются пострадавшими с разной степенью тяжести [45].

Для изучения данной проблемы мы определяли долю серопозитивных к антигенам токсоплазм среди пострадавших виновников ДТП, госпитализированных с травмами разного генеза в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

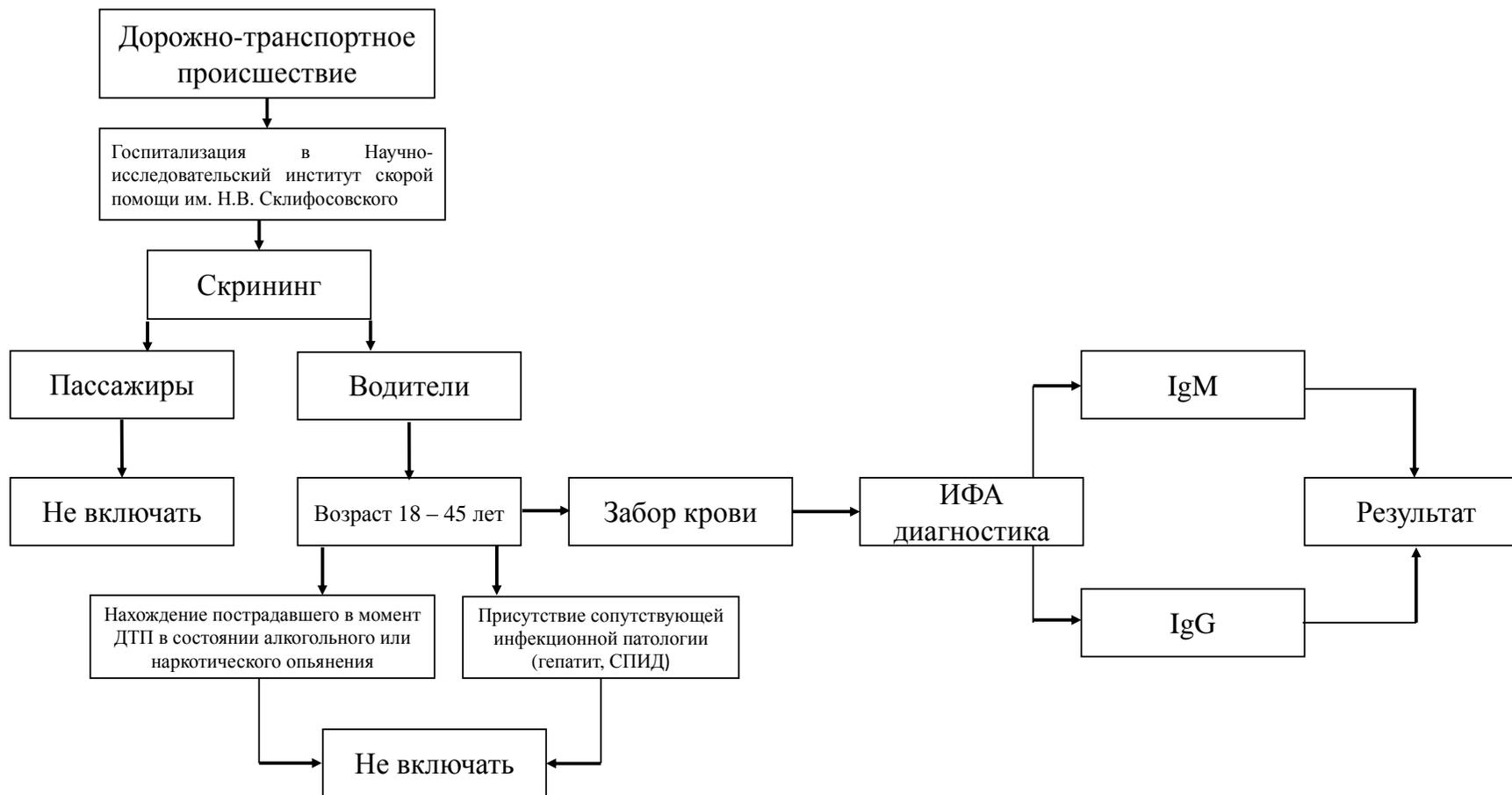
Из исследования исключали лиц, находившихся в алкогольном и наркотическом опьянении, а также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, способными спровоцировать ДТП.

В результате были сформированы опытная (виновники ДТП) и контрольная (практически здоровые лица, не участвовавшие в ДТП) группы. Обе группы были исследованы на наличие IgG антител к антигенам токсоплазм, что указывало на наличие у них латентного хронического токсоплазмоза.

Результаты исследования сывороток крови опытных и контрольных групп представлены в таблицах 4.1, 4.2 и на рисунке 4.1. Как показывают данные, приведенные в таблице 1, при постановке ИФА на определение иммуноглобулинов класса М к *Toxoplasma gondii* в обеих группах результаты были отрицательные. В тоже время в опытной группе у 45 из 100 человек, то есть почти в половине случаев были обнаружены иммуноглобулины класса G к *Toxoplasma gondii*. В контрольной группе наблюдалась иная картина: только у 39 из 152 человек были найдены иммуноглобулины класса G к *Toxoplasma gondii*, что составляет 25%.

Отрицательные результаты на выявление иммуноглобулинов класса М, в совокупности с положительными данными на IgG, свидетельствуют, что у всех обследованных лиц – и в опытной, и в контрольной группах – была обнаружена только латентная форма хронического токсоплазмоза. Как видно из таблицы 4.2, доля серопозитивных мужчин составляла 45% ( $p < 0.02$ ), женщин – 46% ( $p < 0.02$ ). Такое же соотношение наблюдалось и в контрольной группе: мужчины – 27% ( $p < 0.02$ ), женщины – 24% ( $p < 0.02$ ), следовательно, половые различия оказались статистически незначимыми.

Однако, как видно из полученных нами результатов (Таблица 4.1), в опытной группе значительно (в 2,37 раза) превалировала доля серопозитивных на иммуноглобулины класса G лиц над таковым в контрольной группе (Таблица 4.1). Таким образом, среди людей, спровоцировавших ДТП, случаи латентного хронического токсоплазмоза наблюдались статистически достоверно выше, чем в исследуемой нами контрольной группе, характеризующей генеральную выборку из популяции.



**Рисунок 4.1. Дизайн исследования**

**Таблица 4.1. Результаты обследования на выявление иммуноглобулинов класса М и G к *Toxoplasma gondii* в опытной и контрольной группах.**

| Группы   | Обследуемые | Абсолютное число |     | Положительные результаты (%) | Отношение шансов | Доверительный интервал | p-values (статистический показатель) |
|----------|-------------|------------------|-----|------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------------------|
|          |             | IgM              | IgG |                              |                  |                        |                                      |
| Опыт     | 100         | 0                | 45  | 45%                          | 2.37             | 1.34-4.2               | 0.001                                |
| Контроль | 152         | 0                | 39  | 25%                          |                  |                        |                                      |

**Таблица 4.2. Результаты обследования на токсоплазмоз методом ИФА опытной и контрольной групп.**

| Группы  | Опыт        |                          |              | Контроль    |                          |              | Отношение шансов | Доверительный интервал (95%) | p-values<br>(статистический показатель) |
|---------|-------------|--------------------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------|------------------|------------------------------|---|
|         | обследуемые | Положительные результаты |              | обследуемые | Положительные результаты |              |                  |                              |   |
|         |             | абсолютное число         | проценты (%) |             | абсолютное число         | проценты (%) |                  |                              |   |
| Мужчины | 65          | 29                       | 45%          | 82          | 22                       | 27 %         | 2.2              | 1.04-4.66                    | 0.02                                    |
| Женщины | 35          | 16                       | 46%          | 70          | 17                       | 24 %         | 2.63             | 1.02-6.8                     | 0.02                                    |

Для оценки достоверности связи между наличием токсоплазмоза и принадлежности к сравниваемым группам (водитель-контроль) нами был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона (Pearson Correlation), который оказался равен 0,201 ( $p=0,01$ ). Это указывает на имеющуюся достоверную связь (ассоциацию) между латентным хроническим токсоплазмозом и увеличением риска стать виновником ДТП.

Помимо результата исследования на токсоплазмоз и принадлежности к основной или контрольной группе об обследованных имелась также следующая информация – пол, возраст (полных лет), место жительства (постоянный житель Москвы – житель другой территории). По всем этим признакам значительные различия отсутствовали.

**Таблица 4.3. Многомерный статистический анализ**

| Фактор  | Всего                      | Опыт                        | Контроль                   | p-values |
|---------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------|
|         | 252                        | 100                         | 152                        |          |
| Мужчины | 147<br>58,3%               | 65<br>65,0%                 | 82<br>53,9%                | p=0,091  |
| Женщины | 105<br>41,7%               | 35<br>35,0%                 | 70<br>46,1%                |          |
| Москва  | 158<br>62,7%               | 66<br>66,0%                 | 92<br>60,5%                | p=0,379  |
| Возраст | 34,3<br>SE=7,11<br>SD=0,45 | 34,31<br>SE=7,77<br>SD=0,78 | 34,5<br>SE=6,66<br>SD=0,54 | p=0,836  |

Однако, в связи с тем, что сравниваемые группы хоть незначимо, но все же отличались по полу, возрасту и доле москвичей, что теоретически могло оказать влияние на полученные результаты, нами дополнительно был рассчитан коэффициент частной корреляции (Partial Correlation) токсоплазмоза и группы под контролем пола, возраста и места проживания. Частный коэффициент корреляции оказался равен 0,202 ( $p=0,01$ ). Таким образом, теоретически возможные различия

по полу, возрасту и доле москвичей в сравниваемых группах на окончательные значения зараженности токсоплазмозом существенного влияния не оказали (Таблица 4.3).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые показали, что доля лиц, имеющих IgG антитела к токсоплазмам, среди пациентов, получивших травмы разного генеза, включая ДТП, в 2 раза выше, чем у пациентов, не имеющих травмы, но у которых был поставлен диагноз токсоплазмоз [28]. Эти результаты близки к данным аналогичных исследований, проведенных за рубежом. Так в Чешской Республике была определена частота положительных результатов на хронический токсоплазмоз у 146 лиц, попавших в дорожно-транспортные происшествия (ДТП) и у 446 лиц контрольной группы. При этом оказалось, что доля лиц с латентным хроническим токсоплазмозом, вовлечённых в ДТП, было в 2,65 раз выше, чем таковое у лиц контрольной группы [56]. В Турецкой Республике, где в ДТП погибает не менее 7 500 человек ежегодно, были проведены подобные исследования в разные годы и на разных территориях страны: в городах Измир и Манис была выявлена поражённость в исследуемой группе – 24,32%, по сравнению с контрольной группой – 6,48% (разница в 3,75 раза) [104]. Результаты более поздних исследований на территории г. Стамбул показали поражённость токсоплазмозом 53,5% в исследуемой группе против 28,3% в контрольной группе, (то есть больше в 1,89 раз) [74]. Сравнение полученных нами результатов и результатов в зарубежных исследованиях подтверждает наличие связи между заболеваемостью хроническим латентным токсоплазмозом и вовлечённостью в ДТП.

Исследования, проведенные на моделях экспериментального токсоплазмоза [40,69], и подтверждённые позднее в эпидемиологических наблюдениях на людях, показали, что токсоплазмоз приводит к увеличению времени наступления ответных реакций и снижает способность к длительной концентрации внимания [57,66]. Последнее особенно важно при вождении транспортных средств [74].

Результаты наблюдений за 3890 военными водителями в Чешской

Республике выявили, что лица с высокими титрами токсоплазменных антител, имели в 6 раз более высокую частоту аварий по сравнению с незараженными токсоплазмами лицами [55]. Полагают, что механизм подобных явлений связан в целом с модуляцией уровня дофамина вследствие нахождения паразита в клетках головного мозга [79,98].

Важным фактором, связанным с влиянием токсоплазмоза на повышенный риск провоцирования ДТП, являются изменение поведения у поражённых лиц, причём отмечаются хорошо выраженные гендерные, как различия, так и сходства в поведении. Женщины с хроническим токсоплазмозом демонстрируют более высокий уровень интеллекта, повышенное чувство ответственности, и самодостаточности [52]. У мужчин с хроническим токсоплазмозом чаще выражена агрессивность [58]. В то же время не выявлено различий между инфицированными мужчинами и женщинами в отношении заниженной самооценки, чувства вины, неуверенности в себе, чувства тревожности, повышенной эмоциональности [53]. Таким образом, выявленное в наших исследованиях отсутствие выраженного полового различия в повышенном риске провоцирования ДТП, по сравнению с незаражёнными лицами, объясняется сходством поведения на дорогах больных хроническим токсоплазмозом мужчин и женщин – «агрессивное вождение», пренебрежение правилами дорожного движения, агрессивность по отношению к другим водителям и пешеходам в сочетании с низкой концентрацией внимания и сниженной скоростью реакции.

Хроническая форма токсоплазмоза в нашей стране до сих пор расценивается как феномен бессимптомного носительства, и практические врачи не рассматривают ее как патологию. Представленные нами результаты исследований согласуются с результатами аналогичных исследований за рубежом и показывают, что, так называемый, «бессимптомный» латентный хронический токсоплазмоз представляет собой серьёзную и, в значительной степени, недооценённую проблему не только в области здравоохранения, но и в экономике и общественной жизни нашей страны. Полученные результаты проведенных нами исследований

следует учитывать при составлении Федеральных программ, связанных с безопасностью дорожного движения. Рекомендуется обследование на наличие токсоплазмоза всех выпускников школ подготовки водителей транспортных средств, как в государственном, так и частном секторах, перед выдачей водительских удостоверений с целью дополнительной информации таких лиц о повышенном риске участия в ДТП. Люди с определённым стажем вождения могут быть обследованы на токсоплазмоз в период диспансеризации. Полученный таким образом опыт можно было бы распространить и на граждан других сфер деятельности, например, обследование на токсоплазмоз призывников и военнослужащих, занятых на объектах повышенной опасности [33].

Заключение по главе.

Проведенные нами исследования показали, что в группе лиц, ставших виновниками ДТП, доля лиц с латентным хроническим токсоплазмозом составила 45 % (при выборке 100 человек – 65 мужчин и 35 женщин). Этот показатель статистически значимо превышал таковые данные у лиц, служивших в наших исследованиях контрольной группой – 25 % сероположительных (при выборке 152 человека: 82 мужчины и 70 женщин).

По данным литературы случаи хронического токсоплазмоза у разных групп населения значительно варьируют [59]. Результаты наших исследований контрольной группы находятся в соответствии с данными других работ, и в том числе с данными широких эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране.

Высокий уровень серопозитивности в отношении латентного хронического токсоплазмоза, определенный нами в опытной группе лиц, ставших виновниками ДТП, превышает таковые данные выбранной нами контрольной группы, а также – совпадает с результатами других исследователей.

В своей совокупности полученные результаты позволяют с известной долей вероятности считать, что наличие латентного хронического токсоплазмоза служит потенциальным фактором повышенного риска ДТП.

Последнее обстоятельство весьма важно для Российской Федерации, так как число одних только смертельных случаев на дорогах страны ежегодно превышает 275 000. На дорогах за последние девять лет погибли 9852 ребенка в возрасте до 16 лет, травмированы 209223 ребенка. Демографический ущерб от дорожно-транспортных происшествий и их последствий за 2004 - 2011 годы составил 571407 погибших. Размер социально-экономического ущерба от дорожно-транспортных происшествий за те же годы оценивается в 8188,3 млрд. рублей. Правительством РФ была разработана и принята к исполнению Федеральная целевая программа "Повышение безопасности дорожного движения в 2013 - 2020 годах" [34].

## ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

В литературе, в том числе и отечественной, имеются указания на повышенную частоту ассоциаций токсоплазмоза с развитием шизофрении [32]. В нашей стране в последние тридцать лет подобные исследования не проводились.

Наши исследования проводились в комплексе с высококвалифицированными специалистами клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. В исследование в опытную группу были включены только больные (75 мужчин и 80 женщин) с верифицированным диагнозом шизофрения (F 20 по МКБ-10).

Результаты исследования сывороток крови опытных и контрольных групп представлены в таблицах 5.1, 5.2. и на рисунке 5.1. Как показывают данные, приведенные в таблице, при постановке ИФА на определение иммуноглобулинов класса М к *Toxoplasma gondii* во всех группах результаты были отрицательные. В тоже время в опытной группе у 62 из 155 человек, то есть в 40% случаев обнаружены иммуноглобулины класса G к *Toxoplasma gondii*. В контрольной группе картина другая: у 39 из 152 человек найдены иммуноглобулины класса G к *Toxoplasma gondii*, то есть в 25% случаев. Отрицательные результаты на выявление иммуноглобулинов класса М, в совокупности с положительными данными на IgG, свидетельствуют о том, что у всех – и опытной, и контрольной групп была выявлена только хроническая форма токсоплазмоза.

Сопоставление результатов обследования на токсоплазмоз у мужчин и женщин в исследуемых группах не выявило резких различий в зависимости от пола: среди мужчин положительные реакции регистрировались в 39, среди женщин – в 41 % случаев [31].

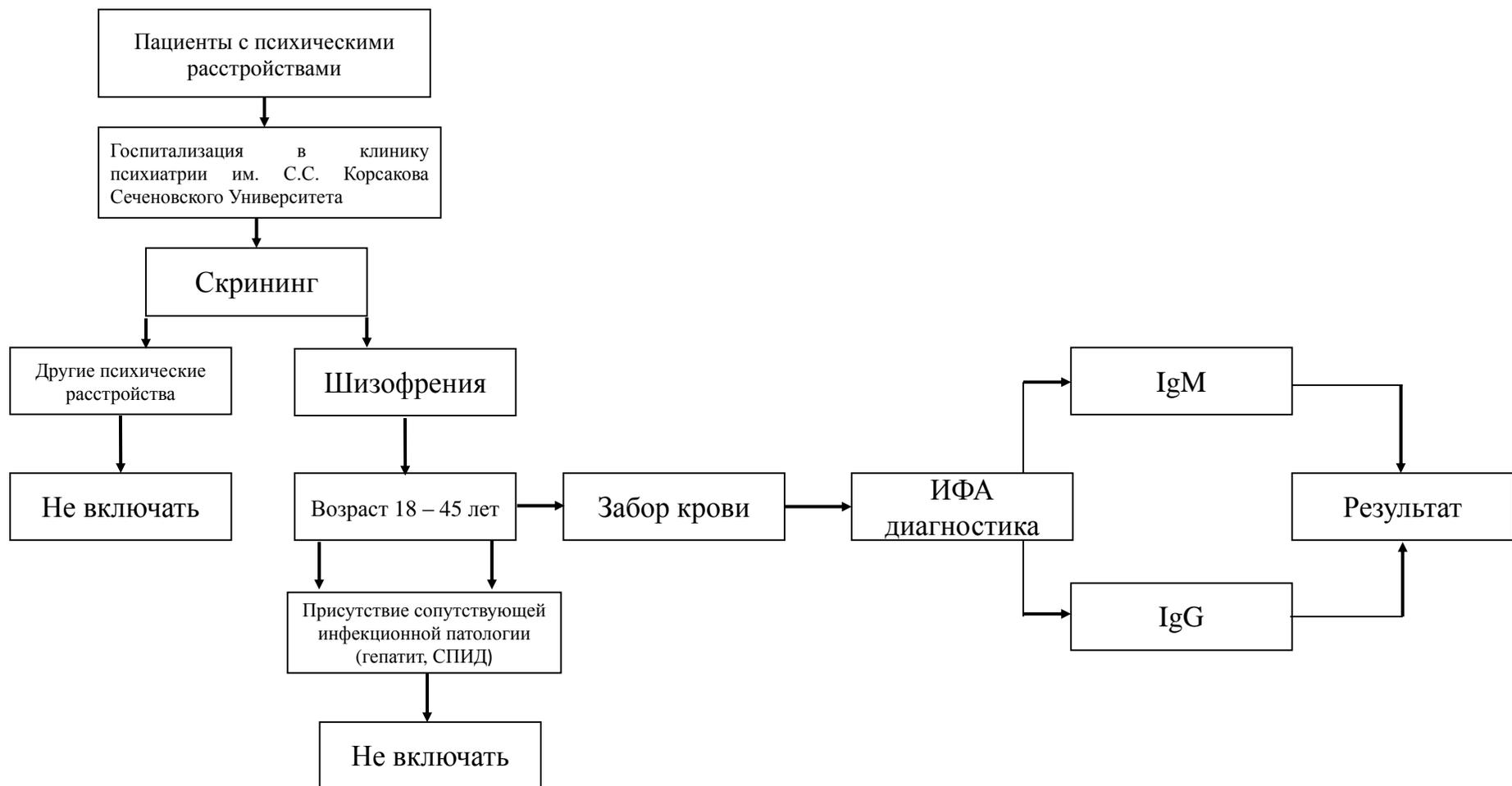


Рисунок 5.1. Дизайн исследования

**Таблица 5.1. Результаты обследования на выявление иммуноглобулинов класса М и G к *Toxoplasma gondii* в опытной и контрольной группах.**

| Группы   | Обследуемые | Абсолютное число |     | Положительные результаты (%) | Отношение шансов | Доверительный интервал | p-values<br>(статистический показатель) |
|----------|-------------|------------------|-----|------------------------------|------------------|------------------------|---|
|          |             | IgM              | IgG |                              |                  |                        |   |
| Опыт     | 155         | 0                | 62  | 40%                          | 1.93             | 1.16-3.23              | 0.007                                   |
| Контроль | 152         | 0                | 39  | 25%                          |                  |                        |   |

**Таблица 5.2. Результаты обследования на токсоплазмоз методом ИФА групп опыта и контроля**

| Группы  | Случай      |                          | Контроль     |        | Отношение шансов | Доверительный интервал | p-values |                          |              |
|---------|-------------|--------------------------|--------------|--------|------------------|------------------------|----------|--------------------------|--------------|
|         | Обследуемые | Положительные результаты |              | Группы |                  |                        |          | Положительные результаты |              |
|         |             | Абсолютное число         | Проценты (%) |        |                  |                        |          | Абсолютное число         | Проценты (%) |
| Мужчины | 75          | 29                       | 39%          | 82     | 22               | 27 %                   | 1.72     | 0.88-3.37                | 0.11         |
| Женщины | 80          | 33                       | 41%          | 70     | 17               | 24 %                   | 2.19     | 1.08-4.43                | 0.03         |

Чтобы полностью исключить возможное влияние отмеченных небольших различий в серопозитивности у разных половых групп и самой численностью этих групп нами дополнительно был проведен многомерный статистический анализ.

**Таблица 5.3. Многомерный статистический анализ**

| Фактор  | Общее<br>(307) | Опыт<br>(155) | Контроль<br>(152) | p-values   |
|---------|----------------|---------------|-------------------|------------|
| Мужчины | 157            | 75            | 82                | p=0,33     |
|         | 51,14%         | 48,39%        | 53,95%            |            |
| Женщины | 150            | 80            | 70                | p=0,33     |
|         | 48,86%         | 51,610%       | 46,01%            |            |
| Возраст | 33,59          | 31,72         | 35,5              | p=0,000006 |
|         | SE=0,42        | SE=0,62       | SE=0,54           |            |
|         | SD=7,41        | SD=7,66       | SD=6,66           |            |

Сравниваемые группы были сопоставимы по половому составу (Таблица 5.3). Несмотря на то, что группе «случаев» доля мужчин была меньше, чем в группе «контролей» (48,39% против 53,95%), применение критерия хи-квадрат показало, что различия не были статистически значимы ( $p=0,33$ ); и не могли влиять на конечный результат и привести к системной ошибке.

Средний возраст всей выборки составил  $33,59 \pm 0,42$ . Средний возраст группы «случаев» был меньше, чем «контролей» ( $31,72 \pm 0,62$  против  $35,5 \pm 0,54$ ). Различие статистически значимо ( $p=0,000006$ , тест ANOVA).

**Таблица 5.4. Распределение результатов по полу**

| Пол      |          |   | Результаты    |               | Всего  | p-values | OR<br>95% CI         |
|----------|----------|---|---------------|---------------|--------|----------|----------------------|
|          |          |   | положительный | отрицательный |        |          |                      |
| Женщины  | опыт     | N | 33            | 47            | 80     | 0,028    | 2,19<br>1,08-4,43    |
|          |          | % | 41,3%         | 58,8%         | 100,0% |          |                      |
|          | контроль | N | 17            | 53            | 70     |          |                      |
|          |          | % | 24,3%         | 75,7%         | 100,0% |          |                      |
|          | общее    | N | 50            | 100           | 150    |          |                      |
|          |          | % | 33,3%         | 66,7%         | 100,0% |          |                      |
| Мужчины  | опыт     | N | 29            | 46            | 75     | 0,114    | 1,72<br>0,88-3,37    |
|          |          | % | 38,7%         | 61,3%         | 100,0% |          |                      |
|          | контроль | N | 22            | 60            | 82     |          |                      |
|          |          | % | 26,8%         | 73,2%         | 100,0% |          |                      |
|          | общее    | N | 51            | 106           | 157    |          |                      |
|          |          | % | 32,5%         | 67,5%         | 100,0% |          |                      |
| Оба пола | опыт     | N | 62            | 93            | 155    | 0,007    | Crude                |
|          |          | % | 40,0%         | 60,0%         | 100,0% |          | 1,932<br>1,189-3,189 |
|          | контроль | N | 39            | 113           | 152    |          | Adjusted(MH)         |
|          |          | % | 25,7%         | 74,3%         | 100,0% |          | 1,932<br>1,188-3,142 |
|          | общее    | N | 101           | 206           | 307    |          |                      |
|          |          | % | 32,9%         | 67,1%         | 100,0% |          |                      |

Для выявления ассоциации между наличием психического заболевания (F 20 по МКБ) и латентным хроническим токсоплазмозом использовался критерий хи-квадрат. Была выявлена положительная связь между «случаями» и частотой сероположительных результатов обследования на токсоплазмоз (Таблица 5.4) (OR=1,932, 95% CI 1,189-3,189). Ассоциация выявлена как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин она была выражена больше и была статистически значима (OR= 2,19, 95% CI 1,08-4,43, p=0,028). У мужчин различия между «случаями» и «контролями» были менее выражены и статистически была выявлена только тенденция (OR= 1,72, 1,08-4,43, p=0,114). Для устранения возможного влияния пола на результат был

применен тест Мантеля-Хензеля (Mantel-Haenzel test). OR с поправкой на пол (adjusted for sex) (1,932 95% CI 1,188-3,142) практически совпал с сырым (Crude) результатом.

Как видно из полученных нами результатов (Таблица 5.1), в опытной группе значительно в 1,93 раза превалировало число серопозитивных лиц на иммуноглобулины IgG над таковым в контрольной группе (Таблица 5.1). Таким образом, среди пациентов с верифицированным диагнозом шизофрения, случаи латентного хронического токсоплазмоза выявлялись статистически достоверно чаще, чем во взятой нами контрольной группе.

Заключение по главе.

Результаты проведенных нами исследований подтвердили данные отечественных исследователей, полученные в 50-е-70-е годы прошлого столетия и зарубежных исследователей, полученные позднее, о более частой ассоциации повышенных уровней антител к *Toxoplasma gondii* у пациентов психиатрических учреждений с расстройствами ЦНС в целом, и особенно с диагнозом шизофрения. Наши результаты в целом созвучны с данными зарубежных исследователей, полученными в разных частях земного шара за последние 10-15 лет. В то же время, отмечается довольно значительная разница (около 30%) при сравнении кумулятивного показателя соотношения риска (OR) у зарубежных исследователей (OR=2,73) и у нас (OR=1,93). Последнее обстоятельство требует дальнейшего изучения, так как уровень заболеваемости шизофренией в мире достаточно высок. Это может быть связано с предполагаемой полиэтиологичностью шизофрении, где токсоплазмоз может выступать как Ко-фактор или фактор, ответственный только за долю заболеваний, наряду с другими этиологичными аспектами или генетическими причинами.

## **ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНАЯ АССОЦИАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛАТЕНТНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА С ОТКЛОНЕНИЯМИ В ПОВЕДЕНИИ (на основе клинических наблюдений).**

В главе 5 было указано, что, наряду с верифицированным диагнозом шизофрении некоторые исследователи выявляли ассоциацию хронического латентного токсоплазмоза с другими проявлениями расстройства психики. Наиболее часто подобная ассоциация наблюдалась с возникновением различных «фобий» и агрессивностью поведения. С целью обнаружения изменений в психическом состоянии у пациентов с хроническим латентным токсоплазмозом нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных, обследовавшихся нами на наличие антител к антигенам токсоплазм. В клинко-диагностическом отделении Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Сеченовского Университета было проанализировано 7 пациентов с «девиантным» поведением.

### **1. Больная В. 56 лет.**

**Жалобы** на плохой запах изо рта, зуд тела, периодически возникающий зуд и «копошение» в заднем проходе.

**Анамнез настоящего заболевания.** Вышеперечисленные жалобы возникли 10 лет назад, самостоятельно лечилась тройчаткой Эвалар и настойкой пижмы и делала компрессы уксусной кислотой, без эффекта.

**Анамнез жизни.** Сопутствующая патология отсутствует.

**Данные объективного обследования.** Обращает на себя внимание сухость, высыпания и шрамы на коже в области предплечья обеих рук, возникшие после компрессов с уксусной кислотой. Отмечается повышенная потливость. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких везикулярное дыхание, хрипы не

определяются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот правильной формы, симметричен, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг.

**Эпидемиологический анамнез.** В квартире живет одна, есть кошка.

**Психический статус.** Эмоционально возбуждена, на месте не удерживается, раздражительна, временами гневлива, злобна. Со слов больной зуд заднего прохода возник из-за того, что в нем живут паразиты. Читает жалобы по бумажке и приводит доказательства существования паразитов в ее организме: «это низкий гемоглобин, плохой запах изо рта, зуд тела, периодически возникающий зуд и «копошение» в заднем проходе, слоятся и желтеют ногтевые пластины, плохая память, из-за которой не могу научиться работать с компьютером». Испытывает неприятные ощущения в желудке и поджелудочной железе из-за движения паразитов. Не работает по профессии 2 года, так как: «все раздражает», «я агрессивная и злая».

**Лабораторное и инструментальное обследование.** Общий и биохимический анализы крови без патологии. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 200 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 88%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза

## 2. Больная П. 46 лет.

**Жалобы** на выделения из глаз, зуд в глазах.

**Анамнез настоящего заболевания.** Считает себя больной с 2016 г., когда, проходя по улице, ее обрызгала мусорная машина, вода из грязной лужи попала в глаза, после чего появились вышеперечисленные жалобы. Наблюдается у окулистов с 2016 г. с диагнозом: Конъюнктивит. Получала лечение: офтальмоферон, тобрекс, вигамокс, с временным положительным эффектом. Последнее время из глаз стала доставать образования с «головкой белого цвета», длиной до 3-х см; в глазах при поднятии века видит «канальчик с дырочкой, из которого выходят личинки с хвостиками», представляет рисунки. Самостоятельно принимала ДЕКАРИС по 150 мг в день неоднократно, жалобы сохранялись.

**Анамнез жизни.** Конъюнктивит. Увеит. Перенесенные хронические заболевания отрицает.

**Данные объективного обследования.** Объективные данные. Состояние удовлетворительное. Настроение возбужденное. Кожа чистая. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный.

**Эпидемиологический анамнез.** В настоящее время проживает в г.Руза. Из РФ не выезжала. Выезжает на дачу, огород в Рузском р-не. Зелень, ягоды перед употреблением в пищу не всегда моет. Воду употребляет из источника, некипяченую. Отмечает контакт с животными: кошка 2 года.

**Психический статус.** Эмоционально возбуждена. Настроение неустойчивое, раздражительная в беседе. Придирчива, коррекции не поддается, просит помощи, участия, спрашивает какими лекарствами ее будут лечить, перечисляет сразу те препараты, которые по ее

мнению, ей больше всего помогают, при этом не слушает возражений, настаивает на своем, при уговорах становится гневливой, повышает голос.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** В общий и биохимический анализы крови без патологий. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 95 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 41%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

### **3. Больная Ж. 38 лет.**

**Жалобы** на уменьшение матки, сужение пупка, зуд тела, боли в суставах, отхождение паразитов из пупка.

**Анамнез настоящего заболевания.** Со слов больной: решила исключить Моргеллонову болезнь, токсоплазмоз, найти причину уменьшения матки. Принимала самостоятельно: декарис, вермокс, немозол из-за «выхода» паразитов из пупка и «поедания» матки.

**Анамнез жизни.** Аллергологический анамнез не отягощен.

**Данные объективного обследования.** Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы: бледной окраски, умеренной влажности. При осмотре пупочной области без изменений. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких везикулярное дыхание, хрипы не определяются. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот слегка вздут, при пальпации мягкий,

безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг. Стул неустойчивый.

**Эпидемиологический анамнез** не отягощен.

**Психический статус.** Психическое состояние; полностью ориентирована, критика к своему состоянию отсутствует. Внушаема, боязлива, тревожно-мнительна. Нуждается в постоянном побуждении в беседе. Голос тихий, темп речи резко замедлен, отвечает после длительных пауз, большей частью односложно. Слезлива, слабодушна.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** В общий и биохимический анализы крови без патологий. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 120 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 65%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

#### **4. Больная С. 39 лет.**

**Жалобы** на жжение кожи, чувство присутствия паразитов под кожей.

**Анамнез настоящего заболевания.** Считает себя больной с октября 2018 года. Помимо вышеперечисленных жалоб «из-за паразитов, возможно связано с токсокарами и анкилостомами» усилился рисунок сосудов на лодыжках, появились белые пятна на ладонях и стопах, возникает пульсация в животе, периодически ощущает мышечные подёргивания, отек шеи, единичные высыпания на коже и половых губах, не зудящего характера, сухость кожи. Обращалась к

дерматологам, ставят диагноз дерматит, лечение без эффекта. Сдавала несколько раз кровь, кал на паразитов в лабораториях – не выявлено. Принимала несколько раз противопаразитарные препараты, без эффекта.

**Анамнез жизни.** Аллергологический анамнез не отягощен.

**Данные объективного обследования.** Состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые, корки мелкоточечные на тыльной поверхности левой кисти, множественные точечные невусы, единичная папилома на спине в левой надлопаточной области и промежности. На кончиках пальцев кистей крупнопластичное шелушение. Катаральных симптомов нет. Ротоглотка умеренно гиперемирована, налетов нет. Язык обложен слегка желтым налетом. Лимфоузлы не увеличены. В легких хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, чувствительный. Печень и селезенка не увеличены.

**Эпидемиологический анамнез.** Живет в Москве. Выезжала в Турцию. Считает, что заразиться паразитами могла из-за выезжающих людей в разные страны.

**Психический статус.** Интеллектуальное возбуждение проявляется в ускоренном мышлении. Внимание сверхизменчиво. Больная крайне многоречива.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** Общий и биохимический анализы крови без патологий. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный.

Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgG к *Toxocara canis* отрицательный, IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 200 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 72%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

## **5. Больная Ш. 40 лет.**

**Жалобы** на шевеление паразитов на правой стороне живота, отхождение свиного цепня в кале (в кале видит «белые ошметки паразита»).

**Анамнез настоящего заболевания.** Девять лет назад проходила диагностическое исследование на паразитозы с помощью биорезонансной диагностики. Самостоятельно проводила лечение свечами с чистотелом, корой осины, пижмы.

**Анамнез жизни больного.** Сахарный диабет 2 типа. Хронический панкреатит.

**Эпидемиологический анамнез** не отягощен.

**Данные объективного обследования.** Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледной окраски. Кожа сухая. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких везикулярное дыхание, хрипы не определяются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот правильной формы, симметричен, слегка вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг.

**Психический статус.** Полностью ориентирована, сознание ясное, в контакте доступна, медлительна, голос тихий. Настроение подавлено, утрачена уверенность в себе, утрачены интересы, снижена энергия. Выявляется объективно моторная заторможенность.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** Общий и биохимический анализы крови без патологий. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный. Исследование нативного материала на содержание фрагментов и целых гельминтов (*Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Diphyllobothrium spp.*, *Taenia solium*, *Taeniarhynchus saginatus*, *Dirofilaria spp.*) – возбудители не обнаружены, в комментариях: представленный материал - биоматериал - детрит. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 200 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 71%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

#### **6. Больная К. 33 года.**

**Жалобы** на общую слабость, вялость, утомляемость, боли в мышцах вдоль позвоночника ломящего характера, стул неустойчивый.

**Анамнез настоящего заболевания.** Вышеперечисленные жалобы появились год назад в апреле, когда в поликлинике по месту жительства был установлен диагноз хронический токсоплазмоз, рецидивирующее течение, с последующей терапией (бисептол, доксициклин). После приема назначенных препаратов общее состояние улучшилось, через три месяца симптомы появились вновь. Самостоятельно сдала анализ крови на токсоплазмоз. Выявлены антитела IgM к *T. gondii* 1,92 КП (коэффициент позитивности), IgG=180 МЕ/мл, ИА=IgG 80%. Противотоксоплазменную терапию не получала. Отмечает панические атаки, которые возникли 5 лет назад и проявляется повторяющимися приступами выраженной тревоги.

**Анамнез жизни больного.** Панические атаки. Аллергологический анамнез не отягощен.

**Эпидемиологический анамнез.** В квартире есть котенок из приюта. Три года назад жила на Дальнем Востоке, год назад переехала в Ялту, часто бывает в Москве. Выезжала: Таиланд, Вьетнам.

**Данные объективного обследования.** Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледной окраски. Периферические лимфатические узлы: не пальпируются. В легких везикулярное дыхание. Сердечные тоны ясные. Живот правильной формы, безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под краев реберных дуг. Стул неустойчивый. Диурез в норме.

**Психический статус.** Полностью ориентирована, сознание ясное, в контакте доступна, возбуждена.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** По УЗИ признаки лимфаденопатии верхнего отдела брюшной полости. Общий и биохимический анализы крови без патологий. При обследовании в анализе кала на яйца гельминтов и простейшие, возбудители гельминтозов и протозоозов не обнаружены, соскоб с перианальных складок на наличие *Enterobius vermicularis* отрицательный. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 185 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 94%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

## 7. Больная Е. 39 лет.

**Жалобы** на чувство покалывания и покусывание под кожей паразитами, синяки с черными пятнами в которых живут паразиты, в огромном количестве находит паразитов в квартире.

**Анамнез настоящего заболевания.** Вышеперечисленные жалобы возникли 4 мес. назад, до этого 45 дней лечилась от демодекоза, на фоне лечения стала ощущать в глазах песок, умеренный зуд и покраснение век и конъюнктивы, появились высыпания на теле (синяки с черными пятнами), ночью стала в постели ощущать покусывание паразитов, появился зуд, заметила, что в квартире лежат паразиты, обрабатывала дважды с интервалом 21 день квартиру с помощью дезинфекционной службы. Обращалась к дерматологам, инфекционистам – без эффекта, самостоятельно стала принимать противопаразитарные препараты, БАДы, антибиотики, использовала мазь метрогил – безрезультатно.

**Анамнез жизни больного.** Хронический блефарит. Аллергические заболевания отрицает.

**Эпидемиологический анамнез** не отягощен.

**Данные объективного обследования больного.** Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы сухие, следы эксфолиации, имеются единичные петехиальные кровоизлияния. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких везикулярное дыхание, хрипы не определяются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот правильной формы, симметричен, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг.

**Психический статус.** Полностью ориентирована, сознание ясное, в контакте формально доступна, медлительна, голос тихий немодулированный, глухой. Больная однообразна, монотонна. Настроение подавлено, утрачена уверенность в себе, утрачены интересы, снижена энергия. Выявляется объективно моторная

заторможенность. Жалуется на депрессию, которая усиливается по утрам, а к вечеру ослабевает. Больная плаксива, испытывает чувство безнадежности и отчаяния.

**Лабораторное и инструментальное обследование.** УЗИ – кисты печени, диффузные изменения поджелудочной железы, кисты почек. Общий и биохимический анализы крови без патологий. Исследование нативного материала на содержание фрагментов и целых гельминтов (*Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Diphyllobothrium spp.*, *Taenia solium*, *Taeniarrhynchus saginatus*, *Dirofilaria spp.*) – возбудители не обнаружены, в комментариях: комочки и клубочки ниток. Серологический анализ крови на паразитозы методом ИФА IgG к *Echinococcus granulosus* – отрицательный, IgM к *T. gondii* – отрицательный, IgG к *T. gondii* – 80 МЕ/мл, ИА IgG к *T. gondii* – 51%, что подтверждает наличие у пациента хронического латентного токсоплазмоза.

У всех пациентов из описанных клинических случаев имелось расстройство психики (депрессивное состояние, панические атаки) в сочетании с хроническим латентным токсоплазмозом.

Наши единичные наблюдения совпадают с материалами других исследователей, которые также выявляли наличие ассоциации хронического токсоплазмоза не только с шизофренией, но и с другой психиатрической патологией.

Результаты исследований других авторов о связи психоневрологических расстройств с хроническим токсоплазмозом суммированы нами в таблице 6.1

**Таблица 6.1. Уровень заражённости токсоплазмозом у больных с психоневрологическими заболеваниями на территории бывшего СССР (1960е; 2016)**

| АВТОР                    | Год  | Психоневрологические<br>заболевания в<br>сочетании с<br>токсоплазмозом (%%) | КОНТРОЛЬ<br>(%%) |
|--------------------------|------|---|------------------|
| Анисимова [1]            | 1964 | 19.2  | 5.0              |
| Моисеева [18]            | 1964 | 27.9  | 7.0              |
| Литвиненко и<br>др. [13] | 1964 | 12.9  | Нет данных       |
| Орестенко [20]           | 1966 | 34.6  | 13.0             |
| Савоненко [23]           | 1966 | 9.2   | 0.0              |
| Михалёв [17]             | 1966 | 32.6  | 5.0              |
| Литвиненко [13]          | 1966 | 24.0  | 4.0              |
| Степанова и др.<br>[90]  | 2016 | 40.0  | 25.0             |

Таким образом, наши наблюдения о случаях ассоциации хронического токсоплазмоза с психоневрологическими отклонениями, выявленные ранее в СССР, сохраняются, и в современной России. В то же время необходимо отметить, что результаты наших исследований демонстрируют значительное увеличение поражённости токсоплазмозом как в исследуемой (40%), так и в контрольной группе (25%) по сравнению с данными исследований, проведённых в 60-е годы прошлого столетия. Это говорит, с одной стороны о более широком распространении токсоплазмоза среди жителей нашей страны, и как следствие об увеличении показателей заражённости латентным хроническим токсоплазмозом. Это, в свою очередь, может проявляться как в увеличении числа больных шизофренией, так и росте числа лиц с наличием других психоневрологических отклонений.

Сравнение результатов наших исследований с результатами исследований в различных странах мира показало, что они сопоставимы с

данными, полученными в Германии (39%) [68]. В ряде других стран (Китай, Иран, Турция) показатели заражённости токсоплазмозом среди больных шизофренией варьировали в достаточно широких пределах от года в год и от места к месту проведения исследования [102,105]. Проведённый мета-анализ 38 результатов исследований за рубежом выявил, что кумулятивный показатель соотношения риска (OR) составил 2,73 [94]. В наших исследованиях этот показатель был несколько ниже и составил 1,93.

Как и в прошлые годы, в настоящее время делаются попытки выявить причинно-следственную этиологическую связь токсоплазмоза с шизофренией [43,68,71,87]. В литературе описан единственный случай в мировой практике последующего развития шизофрении на фоне уже ранее подтверждённого бессимптомного носительства токсоплазм [83]. В прошлые годы распространение получила гипотеза, что высокая поражённость у больных шизофренией была связана с низкой санитарной культурой среди психических больных в сочетании с повышенным контактом с источниками инфекции [47]. Однако эта гипотеза не получила достоверного подтверждения, хотя и не была полностью отвергнута.

Нам представляется перспективным изучить влияние вирулентности токсоплазм на стимуляцию развития шизофрении. Ранее в СССР о возможной роли различных штаммов токсоплазмы в клинике психических заболеваний говорилось в исследованиях С.И. Коновалова [10]. Было установлено, что у вирулентных штаммов обнаружен фермент гиалуронидаза, обуславливающий проницаемость возбудителя в клетки хозяина, а также экзотоксины с летальными и дермонекротическими свойствами. В то же время авирулентные штаммы не продуцируют ни этот фермент, ни каких-либо токсинов. Был сделан вывод, что эти свойства являются характерной биологической особенностью авирулентных штаммов, сохраняющихся в цистной форме, позволяющей им существовать в латентном виде в организме хозяина неопределённо долгое время.

Недавно за рубежом также стали изучать роль вирулентности штаммов токсоплазмы в этиологии шизофрении [102]. В подтверждение гипотезы о большей значимости высоковирулентных штаммов токсоплазм приводят данные об ассоциации вирулентности с увеличенной частотой и тяжестью клинического течения токсоплазмоза у человека. Дополнительным аргументом может служить то обстоятельство, что некоторые психотропные препараты, обычно применяемые для лечения шизофрении, способны ингибировать репликацию *T.gondii* [71].

Гипотетически может существовать несколько возможных условий, при которых *T.gondii* могла бы быть тесно связана с этиологией шизофрении.

- 1) токсоплазмы продуцируют дофамин, повышенная концентрация которого, а также и метаболитов паразитов обнаруживали как *in vitro*, так и *in vivo*, что может создавать предпосылки к развитию шизофрении [101].
- 2) токсоплазмы могут поражать хозяина с помощью ГАВА, глутамата и серотонина с различной степенью эффективности в зависимости от штамма и производить аналогичные воздействие на психику больного [60].
- 3) иммунный ответ к *T.gondii* может оказывать негативное влияние на выделение цитокинов и кинурениновой кислоты, важная роль которых была установлена в патогенезе шизофрении [87].
- 4) *T.gondii* может быть непрямая к этиологии шизофрении, но может взаимодействовать с другими генетическими факторами или факторами окружающей среды, усиливая их психопатологическое воздействие. Последнее условие хорошо согласуется с выводами С.И. Коновалова [10] о месте и роли токсоплазмоза в смешанных инфекциях/болезнях. Было показано, что

в смешанных инфекциях с участием токсоплазм, сочлены паразитоценоза могут иметь как антагонистические, так и симбиотические характеристики, в зависимости от чего определяется тяжесть патологического токсоплазменного процесса. Активизированная токсоплазменная инфекция в свою очередь отягощает другие сопутствующие заболевания, например, злокачественные опухоли, туберкулёз, описторхоз, шизофрению. Примером взаимодействия токсоплазмоза с другими болезнями, может послужить возникновение и развитие эпилептиформного синдрома [2]. Хотя роль *T.gondii* в генезисе эпилепсии не была установлена, её роль заключалась в усложнении тяжести клинических проявлений болезни (увеличение числа приступов, продолжительности приступа и т.п.). Наоборот, при проведении противотоксоплазменного лечения приступы становились более редкими, улучшилось соматическое состояние больных, и снижались титры серологических реакций на токсоплазмоз [2].

Следует иметь в виду, однако, что до сих пор не определены особенности генома паразита, непосредственно оказывающего влияние на тяжесть клинического течения. Это может произойти тогда, когда появится надёжная информация о генетических особенностях штаммов паразита, ответственных за более часто встречаемые бессимптомные формы токсоплазмоза.

Представляется также целесообразным изучение степени восприимчивости населения к заражению токсоплазмозом, связанными с генетическими особенностями организма. Например, маркёрами последних могли бы служить изоантигены системы крови АВО (Н) и другие гемопозитические аберации. Как показали результаты исследования на Дальнем Востоке, более восприимчивы к инфекции женщины – носители изоантигена А и мужчины АВ. Обладатели группы В – сравнительно

резистентны к возбудителю. Коренные жители Чукотки (чукчи, эскимосы), среди которых носители группы А, встречаются реже, чем в Приморье, менее восприимчивы к токсоплазмозу [37].

В последние годы были получены интересные данные в связи с изучением активности биогенных аминов при эндогенных заболеваниях. Специальные исследования и опыт применения современных психотропных средств подтверждают участие в патогенезе шизофрении нарушения обмена основных медиаторов ЦНС (дофамина, серотонина, норадреналина). Это послужило основанием к созданию так называемых катехоламиновых и индоловых гипотез. Первые основаны на предположении о роли дисбаланса норадреналина и дофамина в механизмах нарушения нейробиологических процессов в мозге больных шизофренией. Сторонники индоловых гипотез связывают проявление шизофрении (особенно негативную симптоматику) с дисбалансом серотонина и других индоловых производных. Таким образом, появившиеся в последние годы материалы позволяют считать, что шизофрения и сходные с ней психопатические расстройства являются мультифакториальной патологией, возможно, даже полигенной природы [5]. Мы полагаем, что влияние токсоплазмоза может усиливать симптоматику психических расстройств. В свете изложенного для выяснения механизмов выявленной ассоциации токсоплазменной инфекции с различными видами психопатических состояний, включая верифицированную шизофрению, настоятельно необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этой социально важной сферы медицинской патологии.

Заключение по главе.

Наряду с верифицированным диагнозом шизофрения некоторые исследователи выявляли ассоциацию хронического латентного токсоплазмоза с другими проявлениями расстройства психики. Наиболее часто подобная ассоциация наблюдалась с возникновением различных

«фобий» и агрессивностью поведения. С целью обнаружения изменений в психическом состоянии у пациентов с хроническим латентным токсоплазмозом нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных, обследовавшихся нами на наличие антител к антигенам токсоплазм.

У всех пациентов из описанных клинических случаев имелось расстройство психики (депрессивное состояние, панические атаки) в сочетании с хроническим латентным токсоплазмозом.

Наши единичные наблюдения совпадают с материалами других исследователей, которые также выявляли наличие ассоциации хронического токсоплазмоза не только с шизофренией, но и с другой психиатрической патологией. Как показано разными авторами, включая наши наблюдения, хроническая токсоплазменная инфекция может, помимо шизофрении, вызывать и другие виды девиантного поведения у больных, и, в частности повышенную раздражительность и агрессию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал ассоциацию токсоплазменной инфекции с нейропсихиатрической патологией и изменением поведения человека. Показана актуальность и необходимость проведения исследования по выявлению связи наличия токсоплазмоза со случаями ДТП и психическими заболеваниями на примере группы больных. Повышенный риск ДТП среди водителей с хроническим латентным токсоплазмозом связан не только с нарушениями ответной реакции, но и с пониженной способностью к длительной концентрации внимания во время вождения транспортного средства. В Российской Федерации, число одних только смертельных случаев на дорогах страны ежегодно превышает 275 000. На дорогах за последние девять лет погибли 9852 ребенка в возрасте до 16 лет, травмированы 209 223 ребенка. Демографический ущерб от дорожно-транспортных происшествий и их последствий за 2004 - 2011 годы составил 571 407 погибших. Размер социально-экономического ущерба от дорожно-транспортных происшествий за те же годы оценивается в 8188,3 млрд. рублей. Изучение связи ДТП с хроническим (латентным) токсоплазмозом в Российской Федерации ранее не проводилось.

Проведенные нами исследования показали, что в группе лиц, ставших виновниками ДТП, доля лиц с латентным хроническим токсоплазмозом составила 45 % (при выборке 100 человек – 65 мужчин и 35 женщин). Этот показатель статистически значимо превышал таковые данные у лиц, служивших в наших исследованиях контрольной группой – 25 % сероположительных (при выборке 152 человека: 82 мужчины и 70 женщин).

По данным литературы случаи хронического токсоплазмоза у разных групп населения значительно варьируют [59]. Результаты наших исследований контрольной группы находятся в соответствии с данными

других работ, и в том числе с данными широких эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране.

Высокий уровень серопозитивности в отношении латентного хронического токсоплазмоза, определенный нами в опытной группе лиц, ставших виновниками ДТП, превышает таковые данные выбранной нами контрольной группы, а также – совпадает с результатами других исследователей.

В своей совокупности полученные результаты позволяют с известной долей вероятности считать, что наличие латентного хронического токсоплазмоза может служить потенциальным фактором повышенного риска ДТП.

За последние 15-20 лет в мире резко возрос интерес к возможной ассоциации между токсоплазмозом и патологией центральной нервной системы и особенно шизофренией. В СССР было опубликовано значительное число работ, указывающих на связь токсоплазмоза и расстройств центральной нервной системы, включая и шизофрению. Шизофрения характеризуется изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительности жизни. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается около 24 миллионов больных шизофренией, что составляет около 1% населения земного шара. Достоверно показано, что острый токсоплазмоз, перенесённый во время беременности, чаще приводит к появлению в последующем шизофрении у детей. В основе этой связи может находиться увеличение продукции нейромедиатора дофамина, влияющего на двигательную активность, агрессию и социальное поведение человека. Паразит, присутствующий в цистах головного мозга, может продуцировать тирозингидроксилазу, которая в последующем участвуя в синтезе дофамина, приводит к увеличению концентрации последнего. Многочисленные наблюдения, проведённые в различных

зарубежных странах на большом числе больных с психическими заболеваниями, показали, что частота положительных серологических реакций к антигенам токсоплазм у них в 2-3 раза больше, чем при обследовании населения этих стран, не страдающего психическими заболеваниями. В последние тридцать лет подобные исследования в Российской Федерации не проводились.

Результаты проведённых нами исследований подтвердили данные отечественных исследователей, полученные в 50-е-70-е годы прошлого столетия и зарубежных исследователей, полученные позднее, о более частой ассоциации повышенных уровней антител к *Toxoplasma gondii* у пациентов психиатрических учреждений с расстройствами ЦНС в целом, и особенно с диагнозом шизофрения. Наши результаты в целом созвучны с данными зарубежных исследователей, полученными в разных частях земного шара за последние 10-15 лет. В то же время, отмечается довольно значительная разница (около 30%) при сравнении кумулятивного показателя соотношения риска (OR) у зарубежных исследователей (OR=2,73) и у нас (OR=1,93). Последнее обстоятельство требует дальнейшего изучения, так как уровень заболеваемости шизофренией в мире достаточно высок. Это может быть связано с предполагаемой полиэтиологичностью шизофрении, где токсоплазмоз может выступать как Ко-фактор или фактор, ответственный только за долю заболеваний, наряду с другими этиологичными аспектами или генетическими причинами.

Наряду с верифицированным диагнозом шизофрения некоторые исследователи выявляли ассоциацию хронического латентного токсоплазмоза с другими проявлениями расстройства психики. Наиболее часто подобная ассоциация наблюдалась с возникновением различных «фобий» и агрессивностью поведения. С целью обнаружения изменений в психическом состоянии у пациентов с хроническим латентным токсоплазмозом нами был проведен ретроспективный анализ медицинской

документации больных, обследовавшихся нами на наличие антител к антигенам токсоплазм.

У всех пациентов из описанных клинических случаев имелось расстройство психики (депрессивное состояние, панические атаки) в сочетании с хроническим латентным токсоплазмозом.

Наши единичные наблюдения совпадают с материалами других исследователей, которые также выявляли наличие ассоциации хронического токсоплазмоза не только с шизофренией, но и с другой психиатрической патологией. Как показано разными авторами, включая наши наблюдения, хроническая токсоплазменная инфекция может, помимо шизофрении, вызывать и другие виды девиантного поведения у больных, и, в частности повышенную раздражительность и агрессию.

В процессе выполнения работы нами были проанализированы существующие в настоящее время методы диагностики токсоплазмоза и оценена их сравнительная эффективность и применимость для дифференциальной диагностики.

Проведённые нами исследования доказывают нецелесообразность использования ПЦР для диагностики латентного хронического токсоплазмоза. В соответствии с жизненным циклом токсоплазмы, при латентном хроническом токсоплазмозе паразит в периферической крови отсутствуют, что и определяет отсутствие положительных ПЦР реакций, ввиду отсутствия ДНК.

Определена необходимость использования ИФА и РНИФ как дополняющих друг друга методов. Использование двух методов в комплексе позволяет повысить качество диагностики по выявлению специфичных антител к *T. gondii*. При этом РНИФ имеет значение для качественного, а ИФА – для количественного анализа.

Сведения о распространении серологических маркеров инфицирования *T. gondii* среди населения РФ являются важным индикатором для оценки

эпидемической ситуации по данной патологии. С этой целью было проведено изучение частоты обнаружения антител класса G к *T. gondii* у людей различного возраста, проживающих в Московском регионе и проходивших диспансеризацию в Клиническом центре Сеченовского Университета. В результате проведенных исследований выявлена 25% фоновая иммунологическая прослойка при объеме наблюдений 5225 образцов преимущественно жителей Центральной России (Московский регион). Результаты проведенных нами исследований по изучению распространения серологических маркеров инфицированности пациентов свидетельствуют о наличии высокого уровня инвазированности населения Московского региона токсоплазмами, что полностью согласуется с данными других эпидемиологических исследований [59].

## ВЫВОДЫ

1. Для лабораторной диагностики хронического латентного токсоплазмоза целесообразно использовать ИФА (иммуноферментный анализ) и РНИФ (реакцию непрямой иммунофлюоресценции). Однако по экономическим критериям ИФА предпочтительней.
2. Доказано наличие достоверной ассоциации латентного хронического токсоплазмоза с повышенным риском инициирования ДТП у лиц с положительными IgG к антигенам токсоплазм. Доля виновников ДТП с верифицированным диагнозом латентный хронический токсоплазмоз в 2,37 раза выше, чем у лиц с отсутствием токсоплазменной инфекции.
3. Водители транспортных средств с латентным хроническим токсоплазмозом должны дополнительно предупреждаться о существовании у них повышенного риска явится виновником ДТП.
4. Заражение *Toxoplasma gondii* с высокой вероятностью ассоциируется с развитием шизофрении. Среди больных с верифицированным диагнозом шизофрении (F20 по МКБ) в 1,93 раза чаще выявляются лица с латентным хроническим токсоплазмозом, чем не инфицированные.
5. У лиц с латентным хроническим токсоплазмозом помимо шизофрении могут появляться другие психоневрологические отклонения в поведении больных, в частности агрессивность, раздражительность и различные фобии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сравнительное изучение различных тест-систем для диагностики токсоплазмоза методами ИФА (иммуноферментного анализа) и РНИФ (реакции непрямой иммунофлюоресценции) показали целесообразность использования этих методов в комплексе, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики токсоплазмоза. При этом РНИФ имеет значение для качественного, а ИФА – для количественного анализа.  
ПЦР не может быть рекомендован для скрининга инфицированных токсоплазмами практически здоровых лиц, в том числе беременных женщин, так как этот метод не позволяет выявить больных хроническим латентным токсоплазмозом.
2. Для эпидемиологических обследований и скрининговых исследований на наличие хронического латентного токсоплазмоза целесообразно использовать тест-системы ИФА (иммуноферментного анализа).
3. Группы высокого риска инфицирования токсоплазмами включают: пациентов с психическими заболеваниями и лиц, виновных в возникновении ДТП. Серологический мониторинг за этими группами повышает выявляемость хронического латентного токсоплазмоза и, в дальнейшем, позволяет усилить проведение профилактических мероприятий.
4. Помимо шизофрении можно рекомендовать дополнительное обследование на хронический латентный токсоплазмоз лиц с девиантным поведением (панические атаки, депрессия, фобии).
5. Водители автотранспортных средств с латентным хроническим токсоплазмозом должны быть информированы о наличии у них повышенного риска стать участником ДТП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДТП – Дорожно-транспортное происшествие
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
- IgG – иммуноглобулины класса G
- IgM – иммуноглобулины класса M
- TORCH-инфекции – группа инфекций, включающая токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию и герпес-вирусную инфекцию
- КДЛ – клинико-диагностическая лаборатория
- ОП – оптическая плотность
- ИС – интенсивность свечения
- T.gondii* – *Toxoplasma gondii*
- ДУ – диагностический уровень
- F20 – шизофрения
- МКБ – 10 – международная классификация болезней
- Тохо-IgG – антитела класса G к антигенам *Toxoplasma gondii*
- ИА – индекс avidности

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анисимова, А.И. Предварительные материалы к распространенности токсоплазмоза в Закарпатье (г.Ужгород) [Текст] / А.И. Анисимова // Токсоплазмоз, Издательство «Здоровье», Киев, 1964. С.15-17.
2. Бетин, Е.М. Материалы к изучению токсоплазмоза у психических больных [Текст] / Е.М. Бетин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1966. – №6. – С. 908-13.
3. Брико, Н.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней [Текст] / Н.И. Брико, Г.Г. Онищенко, В.И. Покровский // ООО Издательство МИА, Москва, 2019. – том 2. – 880 с.
4. Гончаров, Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики [Текст] / Д.Б. Гончаров // Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2005. – № 4. – С. 52-58.
5. Жариков, Н.М. Психиатрия [Текст] / Н.М. Жариков, Ю.Г. Тюльпин // Издательство Медицина, Москва, 2002. – 544 с.
6. Забугин, Ф.Д. Два случая токсоплазмоза [Текст] / Ф.Д. Забугин, М.Г. Смайкина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1960. – №3. – С. 312-14.
7. Засухин, Д.Н. Проблемы токсоплазмоза [Текст] / Д.Н. Засухин // Государственное издательство медицинской литературы, Москва, 1962. – 160 с.
8. Зинченко, А.П. Клиника, течение и терапия рассеянного энцефаломиелита при хроническом приобретенном токсоплазмозе [Текст] / А.П. Зинченко, Г.П. Меркулова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1974– №2. – С. 178-83.
9. Ковалёва, Е.П. Эпидемиология токсоплазмоза [Текст] / Е.П. Ковалева // Токсоплазмоз человека. – Москва: Медицина, 1974.—С.40-52.

10. Коновалова, С.И. Биологические особенности токсоплазм, их циркуляция в природе и вопросы иммунитета [Текст] / С.И. Коновалова Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, Алма Ата, 1972.
11. Коровицкий, Л.К. Классификация клинических проявлений токсоплазмоза [Текст] / Л.К. Коровицкий // В: Токсоплазмоз, Издательство «Здоровье», Киев, 1964. – С.145-152.
12. Краснов, В.Н. Стандарты оказания помощи больным шизофренией [Текст] / В.Н. Краснов, И.Я. Гурович, С.Н. Мосолов, А.Б. Шмуклер // Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. – Москва, 2006 – 28с.
13. Литвиненко, В.И. Выявление токсоплазмоза у клинически подозрительных лиц [Текст] / В.И. Литвиненко, Л.В. Врублевская, Е.М. Хорошилова // Токсоплазмоз, Издательство «Здоровье», Киев, 1964. С.15-17.
14. Любов, Е. Б. Экономическое бремя шизофрении в России [Текст] / Е. Б. Любов, В. С. Ястребов, Л. С. Шевченко, С. А. Чапурин, Ю. Ю. Чурилин, И. А. Былим, А. К. Гажа, В. В. Доронин, А. М. Косов, Ю. Л. Петухов, П. Н. Фадеев // Социальная и клиническая психиатрия, 2012. – Т. 22. № 3. – С. 37- 41.
15. Марданлы С.Г. Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH – группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: автореф. ... дис....д-ра.мед.наук:14.02.02. / Марданлы Сейфаддин Гашим Оглы. – М., 2016.- 234 с.
16. Методические указания МУК 4.2.3533—18. Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. – Введ. 15.02.2018. – М.: Федерал. Центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2018. – 47 с.

17. Михалев, П.В. О нервно-психических расстройствах при токсоплазмозе и эффективности лечения [Текст] / П.В. Михалев // Токсоплазмоз, Издательство «Здоровье», Киев, 1966. – С. 3-21.
18. Моисеева, К.В. Лабораторно-эпидемиологические данные по токсоплазмозу в Херсонской области [Текст] / К.В. Моисеева // Токсоплазмоз. Издательство «Здоровье», Киев, 1964. – С. 18-20.
19. О ситуации по токсоплазмозу в Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fdd/toksoplazmoz.pdf>
20. Орестенко, Л.П. Токсоплазмоз у шахтеров Луганской области [Текст] / Л.П. Орестенко // Токсоплазмоз, Издательство «Здоровье», Киев, 1966. – С. 21-2.
21. Официальный сайт компании «Вектор-Бест» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vector-best.ru/>
22. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике [Электронный ресурс]. / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева, С.Ю. Чекин // Обнинск: ГУ РМНЦ РАМН. — 44 с. Режим доступа: <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf>
23. Савоненко, Е.А. Токсоплазмоз на Дальнем Востоке России [Текст] / Е.А. Савоненко, Е.В. Карманова // Токсоплазмоз. Издательство «Здоровье», Киев, 1966. – С. 8- 45.
24. Северин, Е.С. Биохимия. Учебник для ВУЗов / Е.С. Северин // Издательство ГЕОТАР МЕД, Москва, 2004. – С. 784
25. Сергиев, В.П. Изменение поведения хозяев, включая человека, под воздействием паразитов [Текст] / В.П. Сергиев // Журн. микробиол. – 2010. – № 3. – С.108–111.
26. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / В.П. Сергиев В.П., Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов // ООО «Издательство Фолиант», 2016. – 640 с.

- 27.Сергиев, В.П. Тропические болезни. Руководство для врачей / В.П. Сергиев, Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров, В.Д. Завойкин // БИОНОМ, 2015. – 640 с.
- 28.Сергиев, В.П. Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. Центр исследования проблем безопасности РАН. – М.: Наука, 2010. – 398 с.
- 29.Смага, М.Ф. Роль токсоплазмоза в этиологии некоторых форм олигофрении и других психических заболеваний в западных областях Украины [Текст] / М.Ф. Смага // Токсоплазмоз. Издательство «Здоровье», Киев. – 1964. – С. 5-16.
- 30.Смайкина, М.Г. К рентгено диагностике кальцификатов головного мозга при хроническом приобретённом токсоплазмозе [Текст] / М.Г. Смайкина // Токсоплазмоз. Издательство «Здоровье», Киев. – 1964. – С. 213-216.
- 31.Степанова, Е.В. Латентный хронический токсоплазмоз и шизофрения [Текст] / Е.В. Степанова, А.В. Кондрашин, М.С. Максимова, Н.А. Турбабина, Л.Ф. Морозова, Е.Н. Морозов, М.А. Кинкулькина, А.В. Лазарева, А.Ю. Бражников, В.П. Сергиев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – № 1.– С.18-24.
- 32.Степанова, Е.В. Особенности диагностики хронического токсоплазмоза [Текст] / Е.В. Степанова, М.С. Максимова, Н.А. Турбабина, Л.Ф. Морозова, А.В. Кондрашин, В.П. Сергиев, Е.Н. Морозов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7.– № 4. – С. 85-89.
- 33.Степанова, Е.В. Предполагаемые последствия направленной модуляции поведения человека под воздействием *Toxoplasma gondii* [Текст] / Е.В. Степанова, А.В. Кондрашин, М.А. Годков, А.И. Баженов, А.Ю. Бражников, В.П. Сергиев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. – № 3.– С. 8-12.

34. Федеральная целевая программа "Повышение безопасности дорожного движения в 2013 - 2020 годах" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.fcp-pbdd.ru/about\\_program/problem.php](http://www.fcp-pbdd.ru/about_program/problem.php)
35. Федеральный Интернет-ресурс Государственной инспекции безопасности дорожного движения Министерства внутренних дел Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://stat-gibdd.ru/>
36. Шевкунова, Е.А. Роль хронического токсоплазмоза в патологии нервной системы и зрения у взрослых [Текст] / Е.А. Шевкунова, Е.М. Боева, Т.А. Сивуха // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1975. – №9. – С. 12-1307.
37. Яковлев, А.А. Эпидемиологические и иммунологические аспекты изучения токсоплазмоза на Дальнем Востоке: автореф. ... канд. мед. наук: Яковлев Анатолий Александрович. – Ленинград, 1980. – 23 с.
38. Addebbous, A. IgG anti-Toxoplasma antibodies among asymptomatic HIV-infected patients in Marrakesh-Morocco [Text] / A. Addebbous, L. Adarmouch, A. Tali, M. Laboudi, M. Amine et al. // Acta Trop. – 2012. – Vol.123. – P. 49–52.
39. Akanmu, A.S. Pattern of demographic risk factors in the seroprevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in HIV infected patients at the Lagos University Teaching Hospital [Text] / A.S. Akanmu, V.O. Osunkalu, J.N. Ofomah, F.O. Olowoselu // Nig Q J Hosp Med. – 2010. – Vol.20. – P. 1–4.
40. Berdoy, M. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii* [Text] / M. Berdoy, J.P. Webster, D.W. Macdonald // Proc R Soc Lond B Biol Sci. – 2000. – Vol.267. – P.1591–1594.
41. Berenreiterova, M. The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis [Electronic resource] / M. Berenreiterova, J. Flegr, A.A. Kubena, and P. Nemes // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – Режим

доступа:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028925>

42. Brightbill, T.C. MR of Toxoplasma encephalitis: signal characteristics on T2-weighted images and pathologic correlation [Text] / T.C. Brightbill, M.J. Post, G.T. Hensley, A. Ruiz // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1996. – Vol. 20. – P. 417–422.
43. Burgdorf, K.S. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders [Electronic resource] / K.S. Burgdorf, B.B. Trabjerg, M.G. Pedersen, J. Nissen, K. Banasik, O.B. Pedersen, E. Sørensen, K.R. Nielsen, M.H. Larsen, C. Erikstrup, P. Bruun-Rasmussen, D. Westergaard, L.W. Thørner, H. Hjalgrim, H.M. Paarup, S. Brunak, C.B. Pedersen, E.F. Torrey, T. Werge, P.B. Mortensen, R.H. Yolken, H. Ullum // Brain Behav Immun. – 2019. – Vol. 79. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159118306998?via%3Dihub>
44. Callahan, G.N. Madness. / G.N. Callahan // Emerg Infect Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 998-1002.
45. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). URL: <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/index.html> / [Electronic resource]. – 2019.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, [Electronic resource] MMWR Recomm Rep. – 2009. – Vol. 58. P.1-207. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e324a1.htm>

47. Delgado, G.G. Toxoplasmosis and mental diseases [Text] / G.G. Delgado // Revista cubana de medicina tropical. – 1979 – Vol. 31. - №2. – P.31-127.
48. Di Cristina, M. Temporal and spatial distribution of *Toxoplasma gondii* differentiation into bradyzoites and tissue cyst formation in vivo [Text] / M. Di Cristina, D. Marocco, R. Galizi, C. Proiette et al. // Infect. Immun. 2008. – Vol. 76. – P. 3491–3501.
49. Dubey, J.P. Toxoplasmosis of animals and man [Text] / J.P. Dubey, C.P. Beattie // Boca Raton, Fla.: CRC Press. – 1988. – P. 1–220.
50. Ferguson, D.J. The host-parasite relationship of *Toxoplasma gondii* in the brains of chronically infected mice [Text] / D.J. Ferguson, and Hutichinson W.M. // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1987. – Vol. 411. – P. 39-43.
51. Ferguson, D.J. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore [Text] / Ferguson D.J. // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2009. – Vol.104. – P. 48-133.
52. Flegr, J. Changes in the personality profile of young women with latent toxoplasmosis [Text] / J. Flegr, J. Havlicek // Folia Parasitol. – 1999. – Vol. 46. – P.22-28.
53. Flegr, J. Decrease level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* [Electronic resource] / J. Flegr, M. Preiss, J. Klose, J. Havlicek, M. Vitakova, P. Kodym // Biol. Psychol. – 2003. – Vol.63. – P. 253-268.  
Режим доступа:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051103000759?via%3Dihub>
54. Flegr, J. Effects of toxoplasma on human behavior / J. Flegr // Schizophr. Bull. – 2007. – Vol. 33. – P. 757–760.
55. Flegr, J. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale

- prospective cohort study [Electronic resource] / J. Flegr, J. Klose, M. Novotna, M. Berenreitterova, J. Havlicek // BMC Infectious Diseases. – 2009. Режим доступа: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-72>
56. Flegr, J. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study 2002. [Electronic resource] / J. Flegr, J. Havlicek, P. Kodym, M. Malý, Z. Smahel // BMC Infect Dis. – 2002. Vol.11. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC117239/>
57. Flegr, J. Induction of changes in human behavior by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii* [Text] / J. Flegr, S. Zitkova, P. Kodym, D. Frynta // Parasitology. – 1996. – Vol.113. – P.49–54.
58. Flegr, J. Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors [Text] / J. Flegr, I. Hrdy // Folia Parasitol. – 1994. – Vol. 41. – P.122-126.
59. Flegr, J. Toxoplasmosis – a Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. [Electronic resource] / J. Flegr, J. Prandota, M. Sovickova, Z.H. Israili // The National Center for Biotechnology Information. – 2014. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662942>
60. Fuks, J.M. GABAergic signaling is linked to a hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii* [Electronic resource] / J.M. Fuks, R.B. Arrighi, J.M. Weidner, S. Kumar Mendu, Z. Jin, R.P. Wallin, et al. // PLoS pathogens. – 2012. – Vol.8. Режим доступа: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003051>
61. Furtado, J.M. Toxoplasmosis: a global threat [Electronic resource] / J.M. Furtado, J.R. Smith, R. Belfort, D. Gattey, K.L. Winthrop // J Glob Infect

- Dis. – 2011. – P.281–284. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162817/>
62. Gaskell, E.A. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii* [Electronic resource] / E.A. Gaskell, J.E. Smith, J.W. Pinney, D.R. Westhead, G.A. McConkey // PLoS One. – 2009. Режим доступа: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004801>
63. Gohardehi, S. The potential risk of toxoplasmosis for traffic accidents: A systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / S. Gohardehi, M. Sharif, S. Sarvi, M. Moosazadeh, R. Alizadeh-Navaei, S.A. Hosseini, A. Amouei, A. Pagheh, M. Sadeghi, A. Daryani // Exp Parasitol. 2018. – Vol.191. – P. 19-24. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489418301814?via%3Dihub>
64. Gyori, E. Fatal automobile crash caused by cerebral toxoplasmosis [Text] / E. Gyori, B.A. Hyma // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1998. – Vol. 19. – № 2. – P. 178–180.
65. Halonen, S.K. Toxoplasmosis [Text] / S.K. Halonen, L.M. Weiss // Handb. Clin. Neurol. – 2013. – Vol. 114. – P. 125–145.
66. Havlicek, J. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent "asymptomatic" toxoplasmosis [Text] / J. Havlicek, Z. Gasova, A.P. Smith, K. Zvara, J. Flegr // Parasitology. – 2001. – Vol. 122. – P. 515–520.
67. Hermes, G. Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection [Electronic resource] / G. Hermes, J.W. Ajioka, K.A. Kelly, E. Mui et al. // J. Neuroinflamm. – 2008. – Vol. 5. – P. 48. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588578/>
68. Hinze-Selch, D. A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence

- [Electronic resource] / D. Hinze-Selch, W. Daubener, L. Eggert, S. Erdag, R. Stoltenberg, S. Wilms // *Schizophrenia bulletin*. – 2007. – Vol.33. – P.782-788. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2526145/>
- 69.Hrda, S. Transient nature of *Toxoplasma gondii*-induced behavioral changes in mice [Electronic resource] / S. Hrda, J. Votypka, P. Kodym, J. Flegr // *J Parasitol*. – 2000. Vol. 86. – P. 657–663. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958436>
- 70.Jokelainen, P. *Toxoplasma gondii* in wild cervids and sheep in Finland: north-south gradient in seroprevalence [Electronic resource] / P. Jokelainen, A. Nareaho, S. Knaapi, A. Oksanen, U. Rikula, et al. // *Vet Parasitol*. – 2010 Vol.171. – P. 331–336. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434266>
- 71.Jones-Brando, L. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii* [Electronic resource] / L. Jones-Brando, E.F. Torrey, R. Yolken // *Schizophrenia research*. – 2003. – Vol.62. – P.237-244. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996402003572?via%3Dihub>
- 72.Jones, J.D. Risk factors for *Toxoplasma gondii* in the United States [Electronic resource] / J.D. Jones, V. Dargelas, J. Roberts, C. Press et al. // *Clin. Infect. Dis*. – 2009. – Vol.49. – P. 878–884. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663709>
- 73.Jones, J.L. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors [Electronic resource] / J.L. Jones, D. Kruszon-Moran, M. Wilson, G. McQuillan, T. Navin, et al. // *Am J Epidemiol*. – 2001. – Vol. 154. P. 357–365. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11495859>

74. Kocazeybek, B. High prevalence of toxoplasmosis in victims of traffic accidents suggest increased risk of traffic accident in *Toxoplasma*-infected inhabitants of Istanbul and its suburbs [Electronic resource] / B. Kocazeybek, Y.A. Oner, R. Turksoy, C. Babur, H. Cakan, N. Sahip, A. Unal, et al. // *Forensic Sci Int.* – 2009. – Vol. 187. – P.103-108. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356869>
75. Kodym, P. *Toxoplasma* in the Czech Republic 1923–1999: first case to widespread outbreak [Text] / P. Kodym, M. Maly, E. Svandova, H. Lekatkova, M. Badoutova, et al. // *Int J Parasitol.* – 2000. – Vol.30. – P.11–18.
76. Lafferty, K.D. Can the common brain parasite, *Toxoplasma gondii*, influence human culture? [Electronic resource] / K.D. Lafferty // *Proc R Soc Biol Sci.* – Vol.273. – P. 2749–2755. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1635495/>
77. Lamberton, P.H. Specificity of the *Toxoplasma gondii*-altered behaviour to definitive versus non-definitive host predation risk [Electronic resource] / P.H. Lamberton, C.A. Donnelly, J.P. Webster // *Parasitology.* – 2008. – Vol.135. – P.1143-1150. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620624>
78. Lin, Shih-Hsien Dopamine and Psychiatric Disorders: Evidence from Imaging Studies [Electronic resource] / Shih-Hsien Lin, Nan-Tsing Chiu, Yen Kuang Yang // *Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei).* – 2013. – Vol. 27. – № 3. Режим доступа: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36234329/Dopamine\\_review\\_SHL.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DDopamine\\_and\\_psychiatric\\_disorders\\_evide.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20190915%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4\\_request&X-Amz-Date=20190915T151320Z&X-Amz-](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36234329/Dopamine_review_SHL.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DDopamine_and_psychiatric_disorders_evide.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20190915%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20190915T151320Z&X-Amz-)

[Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=4112d5dc29b160090a7a68dcec45decb5c983143d91cef1dc66420e35c12266a](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608471)

79. McConkey, G.A. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action [Electronic resource] / G.A. McConkey, H.L. Martin, G.C. Bristow, J.P. Webster // *Folia Parasitol.* – 2010. – Vol. 57. – № 2. – P. 95–104. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608471>
80. Melzer, T.C. Host cell preference of *Toxoplasma gondii* cysts in murine brain: A confocal study [Electronic resource] / T.C. Melzer, H.J. Cranston, L.M. Weiss, S.K. Halonen // *J Neuroparasitology.* – 2010. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625284>
81. Miller, M.A. Coastal freshwater runoff is a risk factor for *Toxoplasma gondii* infection of southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) [Electronic resource] / M.A. Miller, I.A. Gardner, C. Kreuder, D. Paradies, K. Worcester, D. Jessup, E. Dodd, M. Harris, J. Ames, A. Packham, P.A. Conrad // *Int. J. Parasitol.* – 2002. – Vol. – P.997–1006. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076629>
82. Misslin, R. The defense system of fear: behavior and neurocircuitry [Electronic resource] / R. Misslin // *Neurophysiol. Clin.* – 2003. – Vol. 33. – P. 55–66. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837573>
83. Niebuhr, D.W. Risk of schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii* among U.S. military personnel [Text] / D.W. Niebuhr, D.N. Cowan, A.M. Millikan, et al. // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol.33. – P.243-244.
84. Pawlowski, Z. Toxoplasmosis. In: Januszkiewicz J, editor. The outline of infectious diseases in the clinic [Text] / Z. Pawlowski // 2nd ed. Warsaw: PZWL. 1994. – P.214–218.
85. Prandovszky, E. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism [Electronic resource] / E. Prandovszky, E.A. Gaskell,

- H. Martin, J.P. Dubey, J.P. Webster and G.A. McConkey // PLoS One 6. – 2011. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21957440>
- 86.Scallan, E. Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens [Electronic resource] / E. Scallan, R.M. Hoekstra, F.J. Angulo, R.V. Tauxe, M.A. Widdowson, et al. // Emerg Infect Dis. – 2011. – Vol. 17. P. 7–15. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375761/>
- 87.Schwarcz, R. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? [Electronic resource] / R. Schwarcz, C.A. Hunter // Schizophrenia bulletin. – 2007. – Vol.33. – P.652-653. Режим доступа: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/33/3/652/1886018>
- 88.Siim, J.C. Human Toxoplasmosis [Text] / J.C. Siim, (ed.) // Copenhagen: Ejna Munksgaard Forlag. – 1960. – P. 53-79.
- 89.Sims, T.A. An electron microscope and immunohistological study of the intracellular location of *Toxoplasma* tissue cysts within the brains of mice with congenital toxoplasmosis [Text] / T.A. Sims, J. Hay, and I.C. Talbot // Br J Exp Pathol. – 1989. – Vol.70. – P.317-325.
- 90.Stepanova, E.V. Significance of chronic toxoplasmosis in epidemiology of road traffic accidents in Russian Federation [Electronic resource] / E.V. Stepanova, A.V. Kondrashin, V.P. Sergiev, L.F. Morozova, N.A.Turbabina, M.S. Maksimova, A.I. Brazhnikov, S.B. Shevchenko, E.N. Morozov // PLoS One. – 2017. – Vol.12: Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184930>
- 91.Stibbs, H.H. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice [Text] / H.H. Stibbs // Ann Trop Med Parasitol. – 1985. – Vol. 79. – P.153-157.
- 92.Tenter, A.M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans [Text] / Tenter A.M., Heckeroth A.R., Weiss L.M. // Int J Parasitol. – 2000. – Vol.30. – P.1217–1258.

93. Torrey, E. F. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia [Electronic resource] / Torrey E. F., Yolken R. H. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.9. – P. 1375-1380. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14725265>
94. Torrey, E.F. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update [Electronic resource] / E.F. Torrey, J.J. Bartko, R.H. Yolken // *Schizophrenia bulletin.* – 2012. – Vol.38. – P.642-647. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446566>
95. Toxoplasma genomics resource. Режим доступа: [www.toxodb.org](http://www.toxodb.org)
96. Vyas, A. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors [Electronic resource] / A. Vyas, S.-K. Kim, N. Giacomini, J.C. Boothroyd et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. – Vol. 104. – P. 6442–6447. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404235>
97. Walton, B.C. Relationship of *Toxoplasma* antibodies to altitude [Text] / Walton B.C., De Arjona I., Benchoff B. // *Am J Trop Med Hyg.* – 1966. – Vol.15. – P. 492–495.
98. Webster, J.P. Effect of *Toxoplasma gondii* upon neophobic behavior in wild brown rats [Text] / J.P. Webster, C.F.A Brunton, D.W. Macdonald // *Rattus norvegicus. Parasitology.* – 1994. – Vol.109. – P.37–43.
99. Webster, J.P. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii's* ability to alter host behavior [Electronic resource] / J.P. Webster, P.H. Lambertson, C.A. Donnelly, E.F. Torrey // *Proc Biol Sci.* – 2006. – Vol.273. – P.1023-30. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627289>
100. Whitaker, J.W. The transferome of metabolic genes explored: analysis of the horizontal transfer of enzyme encoding genes in unicellular eukaryotes [Electronic resource] / J.W. Whitaker, I. Letunic, G.A. McConkey, D.R.

- Westhead // Nuc Acids Res. – 2009. – Vol.37, P.531-538. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688927/>
101. Xiao, J. MicroRNA-132 dysregulation in *Toxoplasma gondii* infection has implications for dopamine signaling pathway [Electronic resource] / J. Xiao, Y. Li, E. Prandovszky, S.S. Karuppagounder, C.C. Talbot, V.L. Dawson, et al. //Neuroscience. – 2014. – Vol.268. – P.128-38. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657774>
102. Xiao, J. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases [Electronic resource] / J. Xiao, R.H. Yolken // Acta Physiol (Oxf). – 2015. – Vol.213. – P.828-845. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600911>
103. Xu, X. Investigation and study of sero-epidemiology on *Toxoplasma gondii* infection in special population [Text] / X. Xu, F. Sun, H. Chao, Y. Qian, J. Chen, M. Sun // Re Dai Yi Xue. – 2005. – Vol.3. – P.133-136.
104. Yereli, K. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? / K. Yereli, I. Cuneyt Balcioglu, Ahmet Ozbilgin //Forensic Science International. – 2006. – Vol.163. – P.34–37. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332418>
105. Zhu, S. Contrast study on schizophrenia's toxoplasmosis infection rate [Text] / S. Zhu, Y. Lin, S. Wang, S. Xu // Med J Chin People Health. – 2003. – Vol.15. – P.405-407.