МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУСТУРОВ ВОЛОДИМИР БОРИСОВИЧ

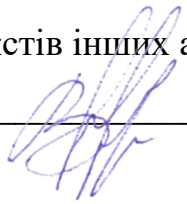
УДК 636.7/.8.09:616.993.19(477.74)(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПОШИРЕННЯ, ДІАГНОСТИКА, КЛІНІЧНИЙ ПРОЯВ ТА ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ У СОБАК І КОТІВ В УМОВАХ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ

21 Ветеринарія
211 Ветеринарна медицина
Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



_____ В.Б. Кустуров

Науковий керівник: Брошков Михайло Михайлович, доктор ветеринарних наук, професор, ректор Одеського державного аграрного університету

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Кустуров В.Б. Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу собак і котів в умовах Одеського регіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 - Ветеринарна медицина. – Одеський державний аграрний університет МОН України, Одеса, 2023.

За результатами досліджень отримано нові дані щодо поширення *Toxoplasma gondii* в Україні і, зокрема, в Одеському регіоні. Виявлені специфічні імуноглобуліни G у сироватці крові продуктивних тварин, зокрема серед великої рогатої худоби поширення збудника токсоплазмозу за даними серологічних досліджень склала 19,4%, серед червоної степової породи поширення було в 2,8 рази меншою, ніж серед голштинської. У овець цигайської породи поширення встановлено на рівні 67,6 %. Серед безпритульних котів поширення становило 68,8% (95% довірчий інтервал 49-87), а серед домашніх – 24,4% (95% довірчий інтервал 17,7-30,3). За результатами імуноферментного аналізу у 31,7% (95 % довірчий інтервал 29,3-32,7) безпритульних собак зареєстровано наявність позитивної реакції до збудника токсоплазмозу, у домашніх собак – 22% (95 % довірчий інтервал 21,1-22,9).

Не встановлено достовірної різниці поширення збудника токсоплазмозу залежно від статі. Залежність поширення *Toxoplasma gondii* від сезону року серед собак і котів та залежно від породи у великої рогатої худоби є статистично вірогідною.

На підставі результатів експериментально-клінічних досліджень встановлено, що клінічні ознаки токсоплазмозу у 39,7% собак при середньому значені титрів імуноглобуліну G (методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу) в сироватці крові 1,46±0,17 МО/мл та у 33,3% котів, при титрі 3,0±0,29 МО/мл, характеризуються ураженнями шкіри. Прояв уражень

нервової системи за токсоплазмозу достовірно (*p<0,05*) супроводжується високими титрами IgG, ніж при інших клінічних проявах. Встановлено, що у позитивно реагуючих до збудника токсоплазмозу собак достовірно (*p<0,05*) вміст ензимів АлАТ та АсАТ в сироватці крові становив на 30% більше, ніж у тих, що реагували негативно. Коти, сироватка крові яких виявилась за результатами імуноферментного аналізу позитивною до *Toxoplasma gondii* на 40% більше (*p<0,05*) в сироватці крові мали високий вміст сечовини та на 24,7% – вміст креатиніну. Аналіз показників імунограм серопозитивних котів та собак показали суттєве достовірне (p<0,01**)** зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у позитивних до токсоплазмозу собак, що складає 2,258±0,232 Г/л у порівнянні з 3,98±0,74 Г/л у собак з негативними серологічними результатами. Регуляторні популяції Т-лімфоцитів, а саме Т-супресорних (цитотоксичних) лімфоцитів в 2,9 рази, а Т- хелперних - в 1,7 рази менші у собак, які за результатами серологічного дослідження виявились позитивно реагуючими до збудника токсоплазмозу, ніж у негативно реагуючих. Абсолютна кількість лейкоцитів у безпритульних позитивних до токсоплазмозу котів складала 5,8±1,17 Г/л, що в 1,6 рази нижче, ніж у домашніх серонегативних котів, а також у 2,6 рази нижче, ніж у домашніх серопозитивних котів. При цьому абсолютна кількість природних кілерних клітин у безпритульних серопозитивних котів є вищою за домашніх.

Отримано нові дані щодо виявлення *Toxoplasma gondii* у зразках туш великої рогатої худоби та овець залежно від групи м'язів та органів. Так, середній показник титру антитіл у великої рогатої худоби в пробах м'ясного соку м'язів діафрагми становив 51,0 МО/мл, у овець – 54,3 МО/мл. В пробах м'язів стегна у великої рогатої худоби відповідний показник склав в середньому 51,8 МО/мл, у овець – 53,2 МО/мл. На підставі результатів експериментально-клінічних досліджень встановлено, що плазмаферез позитивно відображається на активності трансаміназ АлАТ та АсАТ у плазмі крові собак. Так, уже після першої процедури активність ензимів зменшується приблизно вдвічі і повертається до фізіологічних меж.

Фізіологічно адекватними слід вважати зміни імунореактивності організму котів за введення «Трифузолу». Динаміка абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів показала, що кількість Т-лімфоцитів практично не зазнала кількісних змін протягом досліду, а популяція В-лімфоцитів мала тенденцію до збільшення. Більш виразну тенденцію до збільшення мала популяція природних кілерів, яка складала 17,7% ($p<0,001$). Також на 21,6% ($p<0,01$) збільшилась абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів, здатних до фагоцитозу. Доведено, що при лікуванні токсоплазмозу у собак та котів обґрунтованим є застосування імунотропного фармакологічного засобу «Трифузол». Динаміка біохімічних показників крові у котів протягом періоду лікування показала, що за використання «Трифузолу» у схемі лікування шкірного прояву токсоплазмозу у котів протягом 28 діб вміст АлАТ з 131,2±16,41 Од/л знизився до 52,4±7,36 Од/л, тобто до фізіологічних меж. Застосування цього препарату в схемі лікування токсоплазмозу собак дозволяє досягти повної ремісії у 71,4% собак та мінімізувати кількість ускладнень до 14,3%.

Запропоновано схему профілактики токсоплазмозу у котів, яка включає необхідні заходи, що направлені на поступове зменшення поширення збудника в навколишньому середовищі та відповідно зниження антигенного навантаження на організм людини і тварин. Також, для лікарів ветеринарних клінік запропоновано протокол лікування токсоплазмозу собак та котів з врахуванням особливостей клінічного прояву, імунофізіологічного стану та біохімічного профілю.

Ключові слова: токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii,* поширення, методи діагностики, заходи боротьби, собаки, коти, креатинін, епізоотична ситуація, АлАТ, АсАТ, велика рогата худоба, вівці, «Трифузол».

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Основні наукові результати дисертації:

- *Статті у наукових фахових виданнях України:*

1. Кустуров, В.Б. (2020). Серологічний моніторинг поширення токсоплазмозу домашніх всеїдних тварин у місті Одеса. *Аграрний вісник Причорномор'я. Сер. Ветеринарні науки,* 97, 189-194. https://doi.org/10.37000/abbsl.2020.97.24

2. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2021). Моніторингові дослідження сироватки крові та м`яса великої та дрібної рогатої худоби на токсоплазмоз. *Аграрний вісник Причорномор'я. Сер. Ветеринарні науки,* 98, 8–10. https://abbsl.osau.edu.ua/index.php/visnuk/article/view/186 (особистий внесок – проаналізував наявні літературні дані щодо поширення токсоплазмозу серед великої та дрібної рогатої худоби, сформував табличні дані, проводив забір проб, пробопідготовки та приймав участь в проведенні аналізу зразків)

3. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2021). Клінічний прояв токсоплазмозу у котів (діагностика та лікування). *Аграрний вісник Причорномор'я. Сер. Ветеринарні науки,* 99, 5–8. https://doi.org/10.37000/abbsl.2021.99.01 (особистий внесок – провів клінічні обстеження котів, диференціальну діагностику, формував аналітику з актуальності тематики дослідження та опис результатів дослідження)

4. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2021). Вплив фільтраційного плазмаферезу на показники сироватки крові у серопозитивних на токсоплазмоз собак. *Аграрний вісник Причорномор'я, Сер. Ветеринарні науки,* 101, 30-35. https://doi.org/10.37000/abbsl.2021.101.05. (особистий внесок – відпрацьовував методику плазмаферезу у собак, проводив відбір проб для подальшого лабораторного дослідження і клінічні спостереження за тваринами під час проведення процедури плазмаферезу для висвітлення результатів у публікації)

5. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2022). Показники клітинної ланки імунітету у серопозитивних та серонегативних котів за токсоплазмозу. *Біологія*

тварин, 24. (2), 14-20. https://doi.org/10.15407/animbiol24.02.014 (особистий внесок – для висвітлення результатів у публікації відбирав проби крові у тварин, на базі імунологічної лабораторії відпрацьовував методики дослідження активності імунокомпетентних клітин, систематизував результати дослідження та проводив статистичну обробку даних)

- *Статті у наукових виданнях інших держав:*

6. Broshkov, M. M., & Kusturov, V. B. (2022). Toxoplasmosis as a factor in chronic diseases in dogs. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 271-292. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.021 (особистий внесок – самостійно провів аналіз наукових напрацювань за тематикою, сформував актуальність дослідження, провів порівняльний аналіз отриманих результатів з результатами інших дослідників, сформував список літератури, забезпечив технічне оформлення публікації згідно вимог).

7. Kusturov, V.B., Broshkov, M.M., & Naida, V.O. (2023). Biochemical indicators of blood serum and features of toxoplasmosis clinical manifestations in dogs. *Journal of Biometry Studies*, Vol. 3(1), 12-16. https://doi.org/10.29329/JofBS.2023.501.03 (особистий внесок – провів порівняння результатів серологічних та клінічних досліджень, відбирав проби крові для проведення біохімічних досліджень, проаналізував науковий наробок інших вчених з проблематики дослідження, підготував список використаних джерел).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- *Тези наукових доповідей на конференціях та конгресах:*

8. Broshkov, M., Kusturov V., & Levchenko, A. (2020). Dynamics of IgG Toxoplasma Gondii titer in blood of dogs during therapy, In Önder Türkmen, R. A. Ünal Kal (Ed.), *IV International Eurasian agriculture and natural sciences congress* (P.463-467). https://online.agrieurasia.com/pdf/tammetin_kitabi.pdf (особистий внесок – самостійно провів лабораторні дослідження сироватки крові, проаналізував динаміку серологічних показників протягом декількох років, проаналізував

динаміку титру IgG Toxoplasma gondii у собак протягом кількох років після терапії з урахуванням сезонності захворювання та висвітлив результати напрацювань у публікації).

9. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2022, 8-12 грудня) Біохімічні показники крові у серопозитивних та серонегативних на токсоплазмоз собак, *Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: зб. тез доп. II міжнар. наук.-практ. конф. НПП та молодих науковців* (С. 93-96). Одеський державний аграрний університет. https://osau.edu.ua/wp-content/uploads/2023/01/Zbirnuk_II_Mignarodnoi_nauk-prakt_konferencii_8-9.12.pdf (особистий внесок – виконав збір матеріалу, проводив пробопідготовку та визначення основних біохімічних показників сироватки крові, результати сформував у публікації).

10. Кустуров, В.Б. (2023, 30-31 січня). Скринінгові дослідження поширеності токсоплазмозу у домашніх та безпритульних собак. *Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Євразії:* матеріали III Міжнар. Наук.-практ. інтернет-конф. (С. 16-17). Університет Григорія Сковороди в Переяславі. http://conferences.neasmo.org.ua/uploads/conference/file/103/conference_31-31.1.2023.pdf

11. Kusturov, V.B. & Broshkov, M.M. (2023, February 23-25). Peculiarities of toxoplasmosis clinical manifestations in cats. In Komarytskyy M.L. (Ed.), *Science and innovation of modern world. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference* (pp.34-38). Cognum Publishing House. https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2023/02/SCIENCE-AND-INNOVATION-OF-MODERN-WORLD-23-25.02.23.pdf

Методичні рекомендації:

12. Брошков М. М., & Кустуров В. Б. (уклад.). (2021). Післязабійна (посмертна) діагностика токсоплазмозу у тварин: методичні рекомендації. ОДАУ. http://lib.osau.edu.ua/jspui/handle/123456789/3679 (особистий внесок – систематизував отримані результати, прийняв участь у вивченні патогенетичних

факторів розвитку токсоплазменної інвазії, провів дослідження проб методом ІФА та проаналізував результати досліджень, що висвітлені в публікації, підготував працю до видання).

Патенти України на корисну модель

13. Брошков, М.М., Кустуров, В.Б. & Данчук, О.В. (2022) *Спосіб посмертної (післязабійної) діагностики токсоплазмозу у тварин.* (Патент України на корисну модель № 151315). Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності».
https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=282096
(особистий внесок – самостійно сформував інформаційне підґрунтя для оформлення заявки на реєстрацію патенту на винахід, приймав участь у формуванні заявки, приймав участь у патентному пошуку).

ABSTRACT

Kusturov V.B. Spread, diagnosis, clinical manifestation and treatment of toxoplasmosis in dogs and cats in the Odesa region. – Qualification scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the PhD degree in the subject area 211 – Veterinary medicine. – Odesa State Agrarian University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Odesa, 2023.

Based on the results of research, new data on the prevalence of *Toxoplasma gondii* in Ukraine and, in particular, in the Odesa region was obtained. Specific immunoglobulin G was detected in the blood serum of productive animals. In particular, among cattle the prevalence of the causative agent of toxoplasmosis according to serological studies was 19.4%, among the red steppe breed the prevalence was 2.8 times lower, than among the Holstein breed. In sheep of the Tsigay breed, the prevalence was set at the level of 67.6%. Among stray cats, the prevalence was 68.8% (95% confidence interval 49-87), and among domestic cats - 24.4% (95% confidence interval 17.7-30.3). According to the results of enzyme-linked immunosorbent assay, 31.7% (95% confidence interval 29.3-32.7) of homeless dogs had a positive reaction to the causative agent of toxoplasmosis, 22% (95% confidence interval 21.1-22.9) – of domestic dogs.

No reliable difference in prevalence of the causative agent of toxoplasmosis was established depending on gender. The dependence of the prevalence of *Toxoplasma gondii* on the season of the year among dogs and cats and depending on the breed in cattle is statistically probable.

Based on the results of experimental and clinical studies, it was established that clinical signs of toxoplasmosis were present in 39.7% of dogs with an average value of immunoglobulin G titers (by indirect solid phase enzyme-linked immunosorbent assay) in blood serum of 1.46±0.17 IU/ml and in 33.3 % of cats with a titer of 3.0±0.29 IU/ml are characterized by skin lesions. Manifestation of lesions of the nervous system due to toxoplasmosis was reliably ($p<0.05$) accompanied by high titers of IgG than in other

clinical manifestations. It was established that dogs that reacted positively to the causative agent of toxoplasmosis had significantly ($p<0.05$) higher content of ALT and AST enzymes in their blood serum, 30% more than those that reacted negatively. Cats whose blood serum was positive for Toxoplasma gondii by enzyme-linked immunosorbent assay had 40% more ($p<0.05$) high urea content and 24.7% more creatinine content in blood serum. Analysis of indicators of immunograms of seropositive cats and dogs showed a significant and reliable ($p<0.01$) decrease in the phagocytic activity of neutrophils in toxoplasmosis-positive dogs, which was 2.258±0.232 G/l compared to 3.98±0.74 G/l in dogs with negative serological results. Regulatory populations of T-lymphocytes, namely T-suppressor (cytotoxic) lymphocytes were 2.9 times smaller, and T-helper - 1.7 times smaller in dogs, which, according to the results of a serological examination, were found to be positively reactive to the causative agent of toxoplasmosis, than in negatively responders. The absolute number of leukocytes in stray toxoplasmosis-positive cats was 5.8±1.17 G/L, which is 1.6 times lower than in domestic seronegative cats and 2.6 times lower than in domestic seropositive cats. At the same time, the absolute number of natural killer cells (NK) in homeless seropositive cats was higher than in domestic cats.

New data on the detection of Toxoplasma gondii in cattle and sheep carcass samples depending on the group of muscles and organs was obtained. Thus, the average titer of antibodies in cattle in samples of meat juice of diaphragm muscles was 51.0 IU/ml, in sheep – 54.3 IU/ml. In samples of thigh muscles in cattle, the corresponding indicator was on average 51.8 IU/ml, in sheep - 53.2 IU/ml. Based on the results of experimental and clinical studies, it was established that plasmapheresis has a positive effect on the activity of transaminases ALT and AST in the blood plasma of dogs. Thus, already after the first procedure, enzyme activity is reduced by approximately half and returns to physiological limits.

Physiologically adequate changes in the immunoreactivity of the body of cats after the introduction of "Trifuzol" should be considered. The dynamics of the absolute number of subpopulations of lymphocytes showed that the number of T-lymphocytes practically

did not undergo quantitative changes during the experiment, and the population of B-lymphocytes tended to increase. The population of natural killers, which was 17.7% ($p<0.001$), had a more pronounced tendency to increase. Also, the absolute number of neutrophilic granulocytes capable of phagocytosis increased by 21.6% ($p<0.01$). It has been proven that during the treatment of toxoplasmosis in dogs and cats, the use of the immunotropic pharmacological agent "Trifuzol" is justified. The dynamics of biochemical blood parameters in cats during the treatment period showed that with the use of "Trifuzol" in the scheme of treatment of skin manifestations of toxoplasmosis in cats for 28 days, the content of ALT decreased from 131.2±16.41 Units/l to 52.4±7.36 Units/l, i.e. to physiological limits. The use of this drug in the scheme of treatment of toxoplasmosis in dogs allows to achieve complete remission in 71.4% of dogs and minimize the number of complications to 14.3%.

A scheme for the prevention of toxoplasmosis in cats was proposed, it includes the necessary measures aimed at gradually reducing the prevalence of the pathogen in the environment and, accordingly, reducing the antigenic load on the human and animal bodies. Also, a protocol for the treatment of toxoplasmosis in dogs and cats was proposed for doctors of veterinary clinics, taking into account the peculiarities of the clinical manifestation, immunophysiological state and biochemical profile.

Keywords: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, distribution, diagnostic methods, control measures, dogs, cats, creatinine, epizootic situation, ALT, AST, cattle, sheep, "Trifuzol".

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2

ЗМІСТ 12

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 15

ВСТУП 16

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 23

1.1. Поширення токсоплазмозу серед тварин, особливості клінічних проявів і патологічних змін у собак та котів 23

1.2. Особливості діагностики та визначення збудника токсоплазмозу у продуктах харчування тваринного походження 28

1.3 Клінічні прояви та біохімічні зміни показників крові у собак та котів за токсоплазмозу 38

1.4. Стан клітинної і гуморальної ланки імунітету у собак за токсоплазмозу та терапевтичні підходи до його лікування 41

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 54

2.1. Вибір напрямів досліджень, загальні етапи та методи досліджень 55

2.2. Методи використаних досліджень 63

2.2.1. Клінічні методи дослідження 63

2.2.2. Методи дослідження показників імунограми 63

2.2.3. Метод визначення фагоцитарної активності нейтрофілів 65

2.2.4. Імуноферментне дослідження титру специфічних Ig G 66

2.2.5. Метод визначення абсолютної кількості природних кілерних клітин 67

2.2.6. Біохімічні та гематологічні методи дослідження крові 68

2.2.7. Копрологічні дослідження фекалій у котів методом відцентрової флотації 68

2.3. Дані про фармакологічні засоби, що використовувалися під час досліджень 69

2.4. Методи статистичної обробки даних 71

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 72
3.1. Поширення *Toxoplasma gondii* серед тварин в Одеській області 72
3.1.1. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед собак 72
3.1.2. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед котів 77
3.1.3. Вплив метеорологічних показників на поширення токсоплазмозу у собак та котів 82
3.1.4. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед великої рогатої худоби 83
3.1.5. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед овець 86
3.2 Аналіз методів лабораторного дослідження збудника токсоплазмозу в тушах великої і дрібної рогатої худоби та біологічному матеріалі котів 88
3.2.1. Визначення *Toxoplasma gondii* у м'язовій тканині туш великої рогатої худоби та овець 89
3.2.2. Порівняння методів дослідження сироватки крові та фекалій котів на токсоплазмоз 91
3.3. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у собак та котів 92
3.3.1. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у собак 93
3.3.2. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у котів 95
3.4. Особливості біохімічних показників сироватки крові за токсоплазмозу у собак та котів 97
3.4.1. Особливості біохімічних показників сироватки крові за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii* у собак 97
3.4.2. Особливості біохімічних показників сироватки крові за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii* у котів 99
3.5. Показники клітинної ланки імунітету у собак та котів за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii* 101
3.5.1 Показники клітинної ланки імунітету у собак за токсоплазмозу 101
3.5.2. Показники клітинної ланки імунітету у котів за токсоплазмозу 104

3.6. Визначення лікувальної ефективності процедури плазмаферезу, «Трифузолу» та специфічних фармакологічних засобів за токсоплазмозу у собак та котів 109

3.6.1. Вплив процедури плазмаферезу на серологічні показники крові у собак за токсоплазмозу 109

3.6.2. Вплив препарату «Трифузол» на імунологічні показники крові котів за токсоплазмозу 113

3.6.3. Встановлення ефективності застосування імунотропного препарату «Трифузол» в схемах лікування хронічного ураження шкіри у собак за токсоплазмозу 116

3.6.4. Встановлення ефективності застосування імунотропного препарату «Трифузол» в схемах лікування хронічного ураження шкіри у котів за токсоплазмозу 119

3.7. Протокол лікування токсоплазмозу собак та котів в умовах ветеринарних клінік 122

3.8 Методи профілактики токсоплазмозу у тварин 125

3.8.1. Оцінка ризиків поширення *Toxoplasma gondii* серед тварин на території Одеської області 125

3.8.2. Схема зниження ризиків зараження людини і тварин *Toxoplasma gondii* 127

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 131

ВИСНОВКИ 143

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ 146

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 147

ДОДАТКИ 192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АЛаТ – Аланінамінотрансфераза

АСаТ – аспартатамінотрансфераза

ВРХ – велика рогата худоба

ГІС - географічна інформаційна система

ГП – голштинська порода

ДІ – довірчий інтервал

ДРХ – дрібна рогата худоба

Е-РУЛ – розеткоутворюючі лімфоцити

Е-РУН – розеткоутворюючі нейтрофіли

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІФА, ELISA – імуноферментний аналіз

ІФН-γ – інтерферон-гамма

МО – міжнародні одиниці

ОДАУ - Одеський державний аграрний університет

СН – серонегативні

СП – серопозитивні

ФНП-α – фактор некрозу пухлини-альфа

ЧСП – червона степова порода

IgG – імуноглобулін G

LAT – тест на латексну аглютинацію

NK – природні кілерні клітини

ВСТУП

Актуальність теми. Токсоплазмоз є важливою зоонозною протозойною інфекцією у всьому світі та України і залишається актуальною для ветеринарної та медичної науки і практики [3, 130]. В умовах сьогодення ця хвороба зареєстрована у країнах Європи, Африки, Азії, Америки [229, 255]. Збудником відповідного захворювання є паразит *Toxoplasma gondii* [91, 105]. Хвороба характеризується складною епідеміологією; паразит може інфікувати практично всіх теплокровних тварин і його життєвий цикл складається з двох хазяїв [92].

Усі гомеотермні види тварин можуть бути заражені. У імунокомпетентних організмів інфекція, як правило, проходить безсимптомно та хронічно [279]. Через широкий спектр клінічних ознак діагностика у домашніх тварин може бути ускладнена [59]. Нехарактерні клінічні прояви й перебіг токсоплазмозу, часте переважання латентних форм над клінічно вираженими ускладнюють постановку діагнозу. Враховуючи вищезазначене, зростає роль лабораторних досліджень, що охоплюють паразитологічні, серологічні й біохімічні методи [245].

Знання про життєвий цикл *Toxoplasma gondii* були завершені через понад 60 років після першого опису його безстатевих стадій у проміжних хазяїв [180, 181, 292, 293].

В ході еволюції збудник токсоплазмозу набув широкого спектру потенційних шляхів передачі від остаточного до проміжного хазяїна. Однак з'ясування цих шляхів протягом останніх 3-х десятиліть не встановило, який із цих шляхів є більш важливим епідеміологічно та епізоотологічно [147]. Через універсальність *Toxoplasma gondii* та її складний біологічний цикл неможливо порадити стратегії контролю або профілактики захворювання, які є ефективними у всьому світі або ефективними для всіх етнічних груп на одній території [71, 165].

Тому актуальними є дослідження поширення інфекцій *Toxoplasma gondii* і роль ооцист як потенційних джерел інфекції для людей та тварин, а також розробка методів моніторингу [292].

Водночас, в Україні недостатньо відомостей щодо характеристик епізоотичної ситуації з розповсюдження та протікання токсоплазмозу, а також патогенного впливу *Toxoplasma gondii* на організм різних тварин. Тому при постановці зажиттєвого діагнозу на токсоплазмоз виникають складнощі, а за умови його виявлення – неузгодженості та суперечності у призначенні лікування [3].

Широкий спектр клінічних ознак, а також імуносупресія клітинної ланки імунітету під час перебігу токсоплазмозу потребує індивідуального підбору фармакологічних засобів для лікування домашніх тварин. У зв'язку з вищевикладеним, важливими є дослідження в рамках виявлення джерел *Toxoplasma gondii* у тварин в Україні, визначення дієвих методів лабораторної діагностики, а також визначенні сучасних науково обґрунтованих алгоритмів лікування та профілактики відповідної хвороби у домашніх тварин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертація є частиною науково-дослідних тематик кафедри фізіології, патофізіології та біохімії Одеського державного аграрного університету «Вивчення фізіолого-біохімічних аспектів та імунного статусу у тварин і птиці в умовах господарств Півдня України» № держреєстрації 0118U001665 (впродовж 2018-2022 роки), «Механізми імунної відповіді у домашніх всеїдних в різні періоди онтогенезу» № держреєстрації 0121U110932 (впродовж 2021-2025 років).

Мета і задачі дослідження. Метою кваліфікаційної наукової праці є встановлення поширення токсоплазмозу тварин та джерела зараження котів і собак, розробка науково обґрунтованих методів діагностики та лікування відповідної хвороби.

Досягнення поставленої мети передбачало вирішення таких наукових **задач:**

- встановити ступінь поширення *Toxoplasma gondii* в Одеському регіоні серед великої рогатої худоби (ВРХ) та дрібної рогатої худоби (ДРХ);
- провести дослідження поширення *Toxoplasma gondii* в Одеській області серед собак та котів;

- проаналізувати та встановити залежність поширення токсоплазмозу від сезону року, виду тварин та в динаміці по рокам;

- дослідити на токсоплазмоз різні ділянки м'язової тканини та паренхіматозних органів туш ВРХ та ДРХ;

- розробити і запропонувати виробництву спосіб післязабійної діагностики м'ясних туш за токсоплазмозу у тварин;

- встановити основні клінічні прояви та біохімічні показники крові за токсоплазмозу у собак і котів;

- визначити показники клітинної ланки імунітету серопозитивних на *Toxoplasma gondii* собак та котів;

- встановити доцільність застосування плазмаферезу за хронічного токсоплазмозу у собак;

- сформувати методичний підхід (протокол) лікування токсоплазмозу у котів та собак;

- розробити ефективні науково обґрунтовані схеми і методи лікування токсоплазмозу собак і котів.

Об'єктом дослідження є поширення токсоплазмозу та його вплив на імунологічні та біохімічні показники сироватки крові.

Предмет дослідження – поширення збудника *Toxoplasma gondii* залежно від кліматичних та фізіологічних чинників та методи його діагностики і лікування.

Методи дослідження: епізоотологічні, паразитологічні (копроовоскопічні), серологічні (імуноферментний аналіз з використанням різних тест-систем), імунологічні, біохімічні, статистичні, гематологічні і мікроскопічні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у встановленні поширення токсоплазмозу тварин та джерела зараження котів і собак, а також розробці науково обґрунтованих методів його лікування. Зокрема вперше проведені моніторингові дослідження токсоплазмозу у собак і котів та отримано нові дані щодо поширення збудника *Toxoplasma gondii* у продуктивних тварин в Одеській

області. Так, поширення збудника у ВРХ становить 21,0 %, овець – 69,1%. Отримано нові дані щодо поширення збудника у дрібних домашніх тварин: у собак – 24.2 %, а у котів – 69,1%. Встановлена закономірність у поширенні збудника залежно від сезону року. У зимовий період зафіксовано найнижчий рівень інфікованості серед домашніх всеїдних тварин. Цей показник становив серед котів 18,3 % та серед собак – 19 %.

Отримано нові дані щодо персистенції *Toxoplasma gondii* у зразках м'язів овець та ВРХ. Вперше для діагностики токсоплазмозу тварин запропонована модель, яка дозволяє швидко і з великою точністю посмертно (після забою) встановити серопозитивність м'ясних туш, знизити витрати на матеріали та реактиви, а також попередити зараження людини.

Вперше досліджено особливості клінічного прояву серопозитивних на токсоплазмоз собак та котів і діагностовано основні імунологічні та біохімічні зміни в крові.

Розроблена унікальна схема лікування собак на токсоплазмоз з використанням трикратної процедури плазмоферезу за допомогою апарату АПФ-1 «Гемофер». За хронічного перебігу токсоплазмозу запропоновано препарат «Трифузол».

Наукову новизну проведеного дослідження підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель: «Спосіб посмертної (післязабійної) діагностики токсоплазмозу у тварин» (№ 151315).

Практичне значення одержаних результатів. Дослідження, які проведені у дисертації дають змогу виявляти наявність антитіл до збудника токсоплазмозу у тварин різного виду з використанням тест-систем і серологічних методів, визначати наявність антитіл в тушах овець та ВРХ, а також усунути можливість проникнення *Toxoplasma gondii* в організм людини з продуктами тваринництва.

За результатами досліджень у лабораторну практику фахівців ветеринарної медицини розроблено та впроваджено спосіб посмертної (післязабійної)

діагностики токсоплазмозу у тварин. Результати досліджень, що викладені у методичних рекомендаціях «Післязабійна (посмертна) діагностика токсоплазмозу у тварин» впроваджено у робочий процес ДУ «Одеська міська лікарня ветеринарної медицини» в процесі діагностики паразитарних захворювань тварин (Довідка №112 від 08.2022) (Додаток 1).

Результати науково-дослідної роботи щодо діагностики, клінічного прояву та лікування токсоплазмозу впроваджені на кафедрі фізіології та біохімії тварин та фармакології та паразитології Державного біотехнологічного університету у навчальний процес дисциплін «Патофізіологія», «Ветеринарна паразитологія», «Глобальна паразитологія» та «Видова паразитологія» (Додаток 2).

Результати експериментальних досліджень використовуються кафедрою мікробіології, фармакології та ветеринарної епідеміології Поліського національного університету та впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти відповідного закладу з дисципліни «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин» (Додаток 3).

Авторські результати наукових досліджень використовуються на кафедрі паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи Дніпровського державного аграрно-економічного університету державного аграрно-економічного університету, впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти освітньої програми «Ветеринарна медицина» та «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» з дисциплін «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин», «Глобальна паразитологія» (Додаток 4).

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальну програму при викладанні навчальних дисциплін «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин», «Глобальна паразитологія», «Сучасні методи діагностики інвазійних хвороб тварин» Полтавського державного аграрного університету; дані щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів у тварин за токсоплазмозу, а також особливостей

зажиттєвої та посмертної (післязабійної) діагностики даної інвазії використовуються на кафедрі паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи Полтавського державного аграрного університету в процесі підготовки здобувачів вищої освіти освітнього ступеня «Магістр», «Доктор філософії» за спеціальністю «Ветеринарна медицина» (Додаток 5).

Результати наукових досліджень використовуються кафедрою ветеринарної медицини та фармації Національного фармацевтичного університету та впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня освітньої програми «Хвороби дрібних домашніх тварин» спеціальності «Ветеринарна медицина» відповідного закладу з дисциплін «Клінічна діагностика хвороб тварин» та «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин» (Додаток 6).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійно виконаною науковою працею, у якій сформовано авторський підхід дослідження, діагностики та лікування токсоплазмозу тварин в Одеській області. Здобувачем самостійно обрано тематику та проведено аналіз першоджерел наукової літератури за напрямом досліджень; проведено відбір зразків тканин та крові різних видів тварин для встановлення діагнозу на токсоплазмоз, а також проведено їх дослідження; визначено ефективність проведення процедури плазмаферезу та ефективність використання імунотропних засобів для лікування хронічного токсоплазмозу. Спільно з науковим керівником здобувачем сформульовано висновки та пропозиції виробництву. Інтерпретацію експериментальних результатів, формування висновків і практичних рекомендацій здобувачем проведено під методичним керівництвом наукового керівника.

Значну кількість виробничих експериментів здобувач провів спільно із співробітниками багатопрофільної лабораторії ветеринарної медицини Одеського державного аграрного університету та лабораторії імунології ДП «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова», при цьому статистична обробка

одержаних результатів виконана самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були висвітлені, обговорені, піддавались дискусії та отримали позитивну оцінку на IV Міжнародному Євразійському конгресі з сільського господарства та природничих наук (онлайн; Україна – Республіка Туреччина, 30-31 жовтня 2020 року) за напрямком дослідження динаміки титру IgG *Toxoplasma gondii* в крові собак під час терапії; II Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку науки і освіти» (Одеса, 8-9 грудня 2022 року) за напрямком дослідження біохімічних показників крові у серопозитивних та серонегативних на токсоплазмоз собак; III Міжнародній науково-практичній Інтернет конференції «Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Євразії» (Переяслав, 31 січня 2023 року) в розрізі скринінгових досліджень поширення токсоплазмозу у домашніх та безпритульних собак; VI Міжнародній науково-практичній конференції «Наука та інновації сучасного світу» (Лондон, 23-25 лютого 2023 року) щодо особливостей клінічних проявів токсоплазмозу у котів.

Публікації. Основний зміст дисертації викладено в 13 наукових працях, а саме 5 статтях – у фахових наукових виданнях України, 2 статтях – у іноземних наукових виданнях, 1 статті – у збірнику за результатами міжнародного конгресу, 3 тезах доповідей – у збірниках за результатами міжнародних науково-практичних конференцій; 1 методичних рекомендаціях; 1 патенті на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 198 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 27 таблицями, 14 рисунками і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та пропозицій виробництву, додатків і списку використаних джерел, що містить 320 найменування, із яких 303 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширення токсоплазмозу серед тварин, особливості клінічних проявів та патологічних змін у собак та котів

Токсоплазмоз спричиняє внутрішньоклітинний найпростіший паразит *Toxoplasma gondii* (тип Apicomplexa, родина Sarcocystidae). Захворювання має складну епідеміологію; паразит здатний інвазувати практично всіх теплокровних тварин і має життєвий цикл з двох хазяїв [84]. Домашні коти та інші котячі є дефінітивними хязяями. Усі інші види тварин, люди також, є проміжними хазяїнами. Однак *Toxoplasma gondii* також може проходити і без статевого розмноження в організмі представників родини Felidae, які в даному випадку стають проміжними хазяями [150]. У життєвому циклі найпростішого є три форми, які пояснюють його біологічний цикл (тахізоїт, брадизоїт і спорозоїт) [31].

У проміжних хазяїв *Toxoplasma gondii* проходить дві фази безстатевого розвитку. На першій фазі тахізоїти (або ендозоїти) швидко розмножуються шляхом повторної ендодіогенії (внутрішнє брунькування) в багатьох різних типах клітин-хазяїв. Тахізоїти останнього покоління ініціюють другу фазу розвитку, що призводить до утворення тканинних цист. У тканинній цисті брадизоїти (або цистозоїти) повільно розмножуються шляхом ендодіогенії [102, 116, 159]. Тканинні цисти мають високу спорідненість з нервовими та м’язовими тканинами. Вони розташовані переважно в центральній нервовій системі (ЦНС), очах, а також скелетних і серцевих м’язах. Проте в меншій мірі вони також можуть бути виявлені у вісцеральних органах, таких як легені, печінка та нирки [102, 214].

Штами токсоплазми дуже різноманітні, але тільки кілька ліній широко поширені. У Європі, Північній Америці та Африці існують три домінуючі клональні лінії *Toxoplasma gondii*, які називаються тип I (RH, GT1, CAST), тип II (ME49, WIL, HART) і тип III (VEG, MOO, SOU), а також багато атипових генотипів, які

відрізняються поширеністю, вірулентністю, міграційною здатністю всередині хазяїна і здатністю перетворюватися в фазу цисти з брадизоїтами всередині [62, 183, 305]. Найбільш вірулентним є штам токсоплазм типу RH. Деякі автори [117, 202, 216] вважають, що відмінності штамів можуть залежати від темпів розмноження паразитів, від сприйнятливості хазяїна, а також від адаптації паразита. У Північній Америці паразитарний серотип II і NE-II викликає вроджений токсоплазмоз, а передчасність і тяжкість захворювання при народженні пов'язані з серотипом кокцид NE-II [202]. Більш широке розмаїття генотипів зустрічається в Південній Америці та Африці, ніж в Північній Америці і Європі [167, 207], припускаючи, що на цих континентах статева реплікація паразита зустрічається частіше, ніж в будь-якій іншій частині світу [167]. У макроорганізмі *Toxoplasma gondii* відбувається внутрішньоклітинне розмноження ендозоіти і утворення цист. Ендозоіти характерні для гострого токсоплазмозного процесу, цисти для - хронічного. У токсоплазм різних штамів цикл розвитку схожий, але є відмінності в тривалості окремих стадій. У токсоплазм вірулентних штамів переважає стадія проліферації ендозоітів, а у маловірулентних- стадія цист [257].

Поширеність збудника за даними серологічних досліджень. До 80% міських кішок мають антитіла до збудника токсоплазмозу [248], кішки з гострим токсоплазмозом виділяють ооцисти з фекаліями, що призводить до поширення токсоплазм і зараження інших тварин і людини, так, наприклад, американський вчений Джитендер П. Дубей [95] при копрологічній перевірці у своїх дослідженнях виявив від 7 до 11% кішок, які виділяють ооцисти. Цілий ряд зарубіжних авторів наводять дані, що в країнах Європи, Південної Америки, Сполучених Штатах Америки від 9 до 46% кішок дають позитивну реакцію на токсоплазмоз, а в Азії - від 6 до 9% [27, 32, 78, 132, 226, 269, 300, 301].

Іммунопозитивними на токсоплазмоз кішками в різних країнах виявляються від 1 до 96%, що пов'язано з циркуляцією в природі п'яти основних штамів збудника захворювання [90, 286]. Кількість серопозитивних собак коливається від

18,5 до 59% в Нідерландах, Великобританії, Сполучених Штатах Америки [21, 70, 100, 206].

В Швейцарії у 4,7 % великої рогатої худоби виявляли позитивну реакцію до токсоплазм. На думку А. Е. Бергер-Шоха із співавторами [48], ймовірно це відбувалося із-за телят, оскільки їх ураженість становила 29,8 %. Також встановлено, що ВРХ на території Швейцарії інвазована токсоплазмами I або III виду (штаму).

На сході Польщі, за даними Дж. Срока та співавторів [277], тварини на 66,9 % є позитивно реагуючими до *Toxoplasma gondii*. Максимальну екстенсивність інвазії виявлено серед котів – 75% і собак – 53,6%. Дещо менше поширення збудника зафіксована серед ВРХ – 33,8 %, свиней – 17,9 %, курей – 33,5 % і качок – 21,2 %. Токсоплазми виявлені у воді для пиття на фермах: 12,6 % – під мікроскопом і 22,5 % – за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У воді, де дозволено купання на території Люблінського воєводства, у 10,5 % зразках зареєстровано токсоплазми обома методами. Більшість виділених токсоплазм (78%) належали до клонального типу I, який є найбільш патогенним для людини і тварин. Отримані дані свідчать про потенційну роль води для пиття в поширенні збудника токсоплазмозу.

За методом імуноферментного аналізу на півдні Іспанії досліджено 1501 тварина. Антитіла до токсоплазм виявлено у 420 із 504 корів (83,3 %), 248 із 503 овець (49,3 %), 124 із 494 досліджених кіз (25,1 %) [129].

В Україні немає офіційної реєстрації даного захворювання. Однак наявні дані, що у ВРХ з господарств чотирьох областей України (Київська, Львівська, Хмельницька, Житомирська) діагностовано поширення збудника, що складає 10,3% (95 % довірчий інтервал 6,7-15,1), у кіз з господарств Черкаської, Дніпропетровської, Кіровоградської, Полтавської, Житомирської і Київської областей – 41,3 % (95 % довірчий інтервал 33,4-49,5), у овець Київської, Одеської, Львівської, Полтавської, Житомирської, Черкаської областей – 38,5% (95 %

довірчий інтервал 33,2-44) [3].

У цьому дослідженні кількість собак, заражених *Toxoplasma gondii*, збільшувалася з віком, що свідчить про набуття інфекції в післянатальному періоді, а не про вроджену передачу *Toxoplasma gondii* у популяції собак, що відповідає повідомленням інших [190, 316]. Інтерпретується, що старші собаки мають більше шансів харчуватися їжею або контактувати з навколишнім середовищем, яке може бути забруднене ооцистами *Toxoplasma gondii.*

Великий відсоток серопозитивних (СП) безпритульних котів в міських умовах свідчить про достатньо високе антигенне навантаження і на організм людини. Вищевикладене може бути пояснено тим, що безпритульні тварини частіше вживають у їжу мертвих гризунів, птахів, або недостатньо оброблене м'ясо [160]. Цікавим є факт, що епідеміологічне дослідження показало однакове поширення між токсоплазмозом у людей і безпритульними домашніми тваринами, зараженими *Toxoplasma gondii* в одному регіоні. Вищевикладене вказує на те, що безпритульні тварини можуть бути показовими маркерами впливу *Toxoplasma gondii н*а людей і навколишнє природне середовище [204, 292]. Достатньо високе поширення *Toxoplasma gondii* встановлено і серед безпритульних собак: антитіла до *Toxoplasma gondii* були виявлені у 93 (40,3%) з 231 обстежених собак, а чотири собаки (1,7%) були визнані «сумнівними» [204]. На думку деяких дослідників тварини з «сумнівними» титрами, ймовірно, перебували в гострій фазі або тривалій хронічній інфекції *Toxoplasma gondii*, оскільки рівні антитіл до *Toxoplasma gondii* були низькими та близькими до фонових [184, 241].

Також залишається важливим аспектом в епідеміології та епізоотології *Toxoplasma gondii* питання щодо повторного виділення ооцист котячими. Раніше вважалося, що після першого зараження кішки виділять тисячі ооцист, а потім елімінація більше не відбувається протягом життя тварини. Однак дослідження продемонстрували повторне виділення після експериментального застосування імуносупресивної терапії [194].

В більшості випадків зараження токсоплазмами травоїдних тварин і птахів відбувається перорально за допомогою спорульованих ооцист, які довго залишаються життєздатними в навколишньому середовищі. Коти заражаються при проковтуванні спорульованих ооцист або м'яса з цистами паразита, але виділяють ооцисти не більше, ніж 50% кішок. Час, через який починається виділення ооцисти з фекаліями в середньому становить 20 діб (після проковтування м'яса з цистами – 30 днів). Спорульовані ооцисти можуть опинитися на руках, взутті або одязі, забруднених землею, при роботі з ґрунтом у саду, городі або облагороджуванні клумб. У собак – на шерсті після прогулянок (особливо тих, що катаються на траві, землі, а іноді – у фекаліях інших тварин). Досить тривалий препатентний період можна пояснити тим, що тахізоїти, що вийшли з спорозоїтів, протягом десяти діб не розвиваються в кишечнику, проникають у кровоносні та лімфатичні судини і розносяться скрізь всього організму, формуючи псевдоцисти, а пізніше – цисти. Після закінчення 14 - 17 діб найпростіші мігрують із місць своєї попередньої локалізації назад у кишечник, де утворюють ооцисти після безстатевої та статевої фаз розвитку. Вищевикладені результати досліджень доводять, що кішка, заражена ооцистами збудника, спочатку виступає у якості проміжного, а потім – остаточного хазяїна [19, 115, 125, 279].

Отже, дослідження поширення токсоплазмозу серед тварин і людей в різних регіонах залишаються достатньо актуальним у ветеринарній і медичній науці та практиці питанням. Вищевказане обумовлено:

- особливостями біоциклу цього збудника, до якого залучені різні представники фауни та людина;
- нехарактерними клінічними проявами та обмеженістю методів дослідження;
- неможливістю повної санації організму і, як наслідок, хронічним перебігом хвороби;
- достатньо низькою обізнаністю серед населення щодо джерел зараження та

профілактики цього збудника;

- недостатньою кількістю ветеринарних та медичних фахівців з розумінням лікувальних підходів для терапії цього захворювання.

В розрізі моніторингу стану поширення інвазії в різних регіонах науковці стверджують, що ГІС-технології є актуальним напрямком відповідної діяльності, адже вони дозволяють зробити просторовий розподіл подій захворювання, визначених у термінах, або певній динаміці, що дозволяє оцінити як часовий, так і просторовий розподіл захворювання [210]. Всесвітня організація охорони здоров`я ООН відзначає, що геопросторові технології у формі географічних інформаційних систем (ГІС) забезпечують просторове представлення даних для підтримки кращого планування охорони здоров'я та прийняття рішень. Поєднуючи карти, програми, дані та людей, ГІС-центр ВООЗ спрямований на підтримку країн і партнерів у швидшому прийнятті обґрунтованих рішень у сфері охорони здоров'я та розширенні охоплення геопросторової інформації [308]. Відповідний структурний підрозділ пропонує і мобільні інструменти збору інформації для ГІС (ODK, Kobo та ArcGIS Survey123), які збирають дані про місцезнаходження та покращують якість даних.

1.2. Особливості діагностики та визначення збудника токсоплазмозу у продуктах харчування тваринного походження

За літературними даними збудника токсоплазмозу часто виявляють у молоці і м'ясі тварин [50, 67, 107, 145, 203]. Так, за даними Фархада Сафарпура Дехкорді і ін. [82] у молоці корів, овець, кіз буйволів і верблюдів виявляли токсоплазм, що підтверджено експериментальним зараженням котів молоком від хворих тварин.

Передача *Toxoplasma gondii* харчовим шляхом є важливим шляхом зараження, і, як відомо, споживання недостатньо обробленого/сирого м'яса є значним фактором ризику [42]. Через серйозні наслідки інфекції, які можуть зберігатися протягом життя хазяїна, важкість захворювання токсоплазмозом може

бути високою [246]. Нещодавні дослідження в США та Нідерландах поставили *Toxoplasma gondii* на другу та третю найвищу причину тяжкості захворювань серед основних патогенів харчового походження [267]. Незважаючи на те, що такі органи, як Агентство з харчових стандартів Об'єднаного Королівства та Європейський орган з безпечності харчових продуктів, підкреслюють необхідність визначення ролі різних м’ясних продуктів у харчовому токсоплазмозі, існує вкрай невелика кількість досліджень, які окреслювали результати вивчення наявності *Toxoplasma gondii* у комерційних м’ясних продуктах [99, 303].

Споживання недостатньо обробленого або сирого м'яса дичини було ідентифіковано як джерело інфекції *Toxoplasma gondii* у ряді випадків токсоплазмозу [200, 254, 259] і зовсім нещодавно стався спалах гострого токсоплазмозу в групі канадських мисливців на оленів, які споживали недоварений стейк з оленини під час полювання до США [131].

У Канаді спалах вродженого токсоплазмозу в поселенні інуїтів на півночі Квебеку був пов'язаний з частим вживанням м'яса карібу та участю у знятті шкіри з хутрових звірів, в той час як серопозитивність у вагітних жінок, які проживають у тому самому поселенні, була пов’язана зі споживанням сушеного м’яса тюленів, печінки тюленів і сирого м’яса карібу [200, 237]. В Австралії спалах гострого та вродженого токсоплазмозу був пов’язаний із рідкісним м’ясом кенгуру та недостатньо обробленим сатаєм з баранини, які споживали під час коктейльної вечірки в Квінсленді [252].

Однак, хоча споживання сирого або недостатньо обробленого м’яса постійно ідентифікувалося як фактор ризику в усіх цих дослідженнях, відносна важливість фактора ризику та типу м’яса, пов’язаного з ним, відрізнялася в різних країнах [71]. Наприклад, у Франції споживання недостатньо обробленої яловичини було сильнішим фактором ризику, ніж споживання недостатньо обробленої баранини[304], у Норвегії споживання недостатньо обробленої баранини було сильнішим фактором ризику, ніж споживання недостатньо обробленої свинини

[165], тоді як у Польщі споживання недостатньо обробленої свинини було основним фактором ризику, визначеним у дослідженні [22]. Ці результати можуть відображати відмінності в харчових звичках споживачів або різне поширення інфекції у м'ясних тварин цих регіонів. Так, у Норвегії до 18% овець, але лише 3% забійних свиней інфіковані *Toxoplasma gondii* [273, 274], тоді як у Польщі у 36% забійних свиней діагностовано відповідне захворювання [38].

З постійно зростаючим попитом на органічне м'ясо або м'ясо, вирощене на відкритому повітрі, зростає ризик зараження *Toxoplasma gondii*, оскільки тварини, вирощені таким чином, з більшою ймовірністю будуть серопозитивними і, отже, потенційно міститимуть цисти в тканинах [244, 279].

В цьому аспекті потребують уваги дослідження Республіки Польщі, де зразки в'яленого бекону, сирих або копчених ковбас, шинки та фаршу досліджували на наявність ДНК *Toxoplasma gondii*. Найвищий відсоток позитивних результатів виявлено для проб із південно-східних регіонів Польщі-Підкарпатської (17,9%), Малопольської (12,6%) та Люблінської (10,8%) ($p < 0,001$). Відсотки позитивних результатів для окремих видів м'ясопродуктів – ковбас, копченостей, шинки, фаршу – коливалися від 4,5% до 5,8% і відмінності між ними були не достовірними ($p > 0,05$) [276].

В свою чергу чеські вчені прийшли до висновку, що вживання в їжу сирого або недостатньо добре провареного м'яса є потенційним джерелом токсоплазмозу для людини [221]. Найбільш висока концентрація ДНК токсоплазм зареєстрована чеськими вченими у тканинах легень кіз. Висока концентрація їх також була у печінці та м'язах спини [163]. А в процесі аналізу результатів досліджень у Бразилії виявлено, що у 17 (34 %) із 50 зразків тканин діафрагми свиней півдня країни і у 33 (66 %) з 50 зразків тканин язика виявляли ДНК збудника токсоплазмозу за методом полімеразної ланцюгової реакції [45].

Вищевикладене свідчить про значний відсоток зараженості *Toxoplasma gondii* в різних країнах світу, а також відсутність єдиної узгодженої методики діагностики

та контролю поширення захворюваності.

Як відомо [3, 40, 171, 188], діагноз на токсоплазмоз у тварин і людини встановлюється на основі та з врахуванням клінічних, епізоотологічних, епідеміологічних і патолого-анатомічних даних та результатів лабораторних досліджень (серологічних, біологічних, мікроскопічних, копрологічних і ін.). Проте в Україні говорити про законодавчо врегульовану обов`язкову діагностику і, зокрема лабораторну діагностику, токсоплазмозу не можна [10, 128]. Оскільки для лабораторних досліджень важливе одночасне використання паразитологічних, серологічних, біологічних методів дослідження [40, 128]. При цьому за лабораторних досліджень досить важливо не змішувати паразитоносійство із захворюванням у тварини чи людини [128, 288].

У Швейцарії, за даними Сабіни Глор і ін. [141], випробувано новий комерційний набір для виявлення антитіл до збудника токсоплазмозу за методом імуноферментного аналізу у плазмі, а також сироватці крові та трипсинізаті м’язів порівняно з непрямим методом флуоресціюючих антитіл, непрямої аглютинації та ПЛР у реальному часі. Слід відмітити, що комерційний набір за методом імуноферментного аналізу (ІФА) виявився ефективним для діагностики інвазії в овець у господарствах і на забійних пунктах.

Відповідно у Швейцарії серологічні методи діагностики токсоплазмозу найбільш часто використовуються для встановлення діагнозу у тварин. Так, високоефективним методом для діагностики токсоплазмозу у свиней виявився комерційний метод імуноферментного аналізу з використанням тест-системи PrioCHECK Toxoplasma Ab porcine ELISA (Prionics, Schlieren, Switzerland) порівняно з імунофлюоресцентним аналізом, імуноферментним аналізом з використанням нативного афінно очищеного P30 (SAG1) *Toxoplasma gondii* поверхневого антигену тахізоїтів (TgSAGl -ELISA) і вестерн-блоту з використанням лізату тахізоїтів. Як відомо [39], останні методи були використані дослідниками у зв’язку з неможливістю застосування для порівняння «золотого

методу-стандарту».

В Португалії 17,1 % овець виявилися позитивно реагуючими до збудника токсоплазмозу у 92 (57,5 %) із 160 обстежених стад. Для діагностики використовувався в якості золотого стандарту комерційний набір ІФА за порівняння з методом аглютинації. Саме тому баранина, на думку дослідників, може бути джерелом інвазії для місцевого населення, а також для людей із інших країн, куди її експортують [275]. Дослідниками Франсіном Брагагноло Ліз Стефен Сакатою і ін. [260] випробувана ефективність різних тест-систем за токсоплазмозу овець. За результатами досліджень імуноферментний аналіз показав 42,5% чутливості, а непрямий імунофлюоресцентний аналіз - 59,6 % (205/360 овець). Таким чином, метод ІФА слід використовувати в якості альтернативного, за лабораторної діагностики токсоплазмозу тварин.

Дослідження на токсоплазмоз котів Румунії проведено різними тестами. Найвищі показники виявлено при застосуванні комерційного методу ІФА. За оцінками чутливості в діапазоні між 95,7% і 97,1%, а специфічності – 97,3-97,6 %. В цілому, 111 із 236 (47 %) досліджених котів виявилися позитивно реагуючими до збудника токсоплазмозу [146]. За дослідження 33,1 % козенят виявилися позитивно реагуючими. Також ДНК токсоплазм виявлено і у 6,1 % кіз за дослідження зразків їх діафрагми [235].

Французькі вчені використовували різні тести для виявлення антитіл до токсоплазм. Відносна чутливість при дослідженні овець на забійних пунктах була вищою за використання модифікованого методу аглютинації при дослідженні м’язів серця (90 %), ніж ІФА - при дослідженні діафрагми (61 %). Для обох методів відносна чутливість виявилася нижчою в овець віком до одного року [188, 298]. Виявлення *Toxoplasma gondii* у зразках фекалій, води, навколишньому середовищі та тканинах традиційно покладалося на дослідження під мікроскопом. Однак ідентифікація на основі лише світлової мікроскопії є менш чутливою та ненадійною. Концентрацію ооцист у фекаліях, воді та навколишньому середовищі

можна збільшити з великих обсягів зразків шляхом фільтрації або центрифугування для дослідження, а цисти тканин можна забарвити, що допомагає відрізнити паразитів від клітин-хазяїв. Фарбування за Гімзою та гематоксиліном та еозином є простим і економічно вигідним і зазвичай використовується для цієї мети [77, 94, 142]. Періодична кислота Шиффа може фарбувати гранули амілопекції в брадизоїтах [77]. Ці методи є відносно трудомісткими і вимагають значних навичок для отримання надійних результатів виявлення. Електронний мікроскоп також використовується для виявлення цист тканин у мозку мишей та ооцист у тонкому кишечнику інфікованих кішок, але його важко застосовувати для постійного використання [157, 272]. Виділення *Toxoplasma gondii* шляхом біоаналізу з використанням лабораторних тварин, як правило, вважається золотим стандартом для виявлення інвазії, спричиненої *Toxoplasma gondii*. Можливими зразками для виділення цист є рідина з лімфатичних вузлів, м'язової та мозкової тканини [96, 98]. Мишей і кішок зазвичай використовують для біоаналізу *Toxoplasma gondii*. Для досягнення більшого рівня успіху ізоляції *Toxoplasma gondii* перевага надається мишам з нокаутом до ІФНγ через високу чутливість цих мишей до інфекції *Toxoplasma gondii*. Крім того, у нормальних мишей може бути пригнічений імунітет шляхом введення «Дексаметазону» (10–15 мкг/мл) у питну воду під час біологічного аналізу, щоб підвищити успішність. Котів можна використовувати для виявлення невеликої кількості життєздатних *Toxoplasma gondii* в м'ясі, оскільки кішкам можна згодовувати більші об'єми тканин, що підвищує чутливість. Загалом, біоаналіз є коштовним і трудомістким (зазвичай вимагає 6 тижнів). Таким чином, його не можна використовувати для масштабного скринінгу.

Інвазія *Toxoplasma gondii* зазвичай не має специфічних клінічних симптомів у більшості осіб, чий діагноз в основному ґрунтується на серологічних тестах. Різноманітні серологічні тести були розроблені для виявлення різних класів антитіл або антигенів, а саме:

1. тест на барвник (DT);

2. модифікований тест аглютинації (MAT);

3. тест на латексну аглютинацію (LAT);

4. непрямий флуоресцентний тест на антитіла (IFAT);

5. аналіз на непряму гемаглютинацію (IHA);

6. імуноферментний аналіз (ELISA).

Антитіла IgM виявляються приблизно через 1 тиждень після зараження і залишаються протягом кількох місяців або років. Таким чином, одного виявлення антитіл IgM недостатньо для встановлення гострої інфекції. Маркером гострої інфекції вважаються антитіла IgA, які виробляються раніше, ніж IgM, і можуть зберігатися протягом кількох місяців. Менший період IgE може свідчити про поточну інфекцію. Наявність антитіл IgG свідчить про виникнення інфекції, але не дає жодної інформації про час зараження [188].

1) Тест на барвник (Dye test – DT). DT, вперше розроблений А. Сабіним і Х. Фельдманом у 1948 році, вважався золотим стандартом для виявлення *Toxoplasma gondii* у людини [249, 258]. DT є як специфічним, так і чутливим у людей, але може бути ненадійним у великої рогатої худоби та птахів [97, 106]. Основним недоліком DT є використання живих вірулентних паразитів *Toxoplasma gondii*, що суттєво обмежує доступність DT для нереферентних лабораторій [29]. Тест є потенційно небезпечним і вимагає високого рівня технічних знань, тому проводиться лише в референс-лабораторіях. Хоча тахізоїти, отримані з клітинної культури, можна регулярно використовувати в DT, в деяких випадках можуть виникати помилкові негативні результати. Тому для DT переважні тахізоїти, отримані з мишей [296].

2) Модифікований тест аглютинації (modified agglutination test – MAT). Для тесту MAT фіксовані формаліном тахізоїти *Toxoplasma gondii* додають до U-подібних мікротитраційних планшетів, а потім додають розведені тестові сироватки. Позитивні зразки сироватки виробляють тонкий мат аглютинації, тоді як негативні зразки виробляють компактний осад тахізоїтів на дні лунки [87]. Цей

тест був вперше описаний Дж. Фултоном і Дж. Турком [127] з низькою специфічністю і чутливістю, завдяки тому, що нормальний IgM був зв'язаний з поверхнею паразита, і покращений шляхом приготування антигену з використанням буфера. Він містив 2-меркаптоетанол для видалення неспецифічних IgM. Цей тест виявляє антитіла IgG, не обмежуючись видами хазяїв, але помилково негативні результати можуть виникати на ранніх стадіях гострої інфекції. Специфічність і чутливість МАТ можна порівняти з DT у більшості видів, але він може давати високі хибнонегативні результати у собак [193, 319].

Результати МАТ відрізняються залежно від консерванту, який використовується для приготування антигену. МАТ із застосуванням ацетону замість формаліну може виявити антитіла IgG при гострій інфекції, що дуже корисно для діагностики токсоплазмозу у хворих на СНІД та гострого залозистого токсоплазмозу [212]. Крім того, МАТ також можна використовувати для виявлення серцевої рідини для дослідження інфекції T. gondii у забитих овець для споживання людиною, з більш високою чутливістю, ніж інші серологічні тести [298]. МАТ настільки простий і точний, що зручний як для лабораторної діагностики, так і для епідеміологічного обстеження.

3) Тест на латексну аглютинацію (Latex agglutination test - LAT). У цьому тесті розчинний антиген наноситься на частинки латексу, і при додаванні позитивної сироватки спостерігається аглютинація. LAT швидкий і простий у виконанні для виявлення анти-*Toxoplasma gondii* IgG антитіл. LAT має чутливість 86–94 % і специфічність 100 % у людей, низьку чутливість 78,6 % і специфічність 61,9 % у овець [199, 230]. Таким чином, LAT часто використовується як інструмент скринінгу в епідеміологічному обстеженні через простоту виконання, але позитивний результат вимагає подальшого дослідження з використанням інших серологічних тестів [154].

LAT також був модифікований для виявлення анти-*Toxoplasma gondii* антитіл IgM у людей. К. Сато та ін. [154] виділили мікросомальний антиген Sp-2,

реактивність якого з антитілами IgM та IgG змінюється залежно від його концентрації. Антиген Sp-2 реагує з IgM лише тоді, коли частинки латексу сенсибілізуються меншим або рівним 100 мг цього антигену/мг частинок. На основі цієї унікальної реакції антигену розвинулася реакція пасивної латексної аглютинації для виявлення антитіл IgM. Камбіазо К. та ін. [60] використовували оброблені протеїназою К частинки, покриті антигеном, для встановлення LAT для виявлення антитіл IgM у людей, з перевагою відсутності істотного впливу антитіл IgG, ревматоїдного фактора чи антинуклеарних антитіл.

4) Тест на непряму гемаглютинацію (Indirect haemagglutination - IHA). Принцип реакції полягає в тому, що сенсибілізовані еритроцити, сенсибілізовані розчинним антигеном *Toxoplasma gondii*, можуть бути аглютиновані позитивною сироваткою [92]. Однак антитіла IgG виявляються пізніше, ніж DT, тому гострі та вроджені інфекції, швидше за все, будуть пропущені за допомогою цього тесту. У тварин виявлені антитіла з нижчими титрами можуть бути неспецифічними [92]. Тест IgG-IHA є простим і швидким, тому рекомендований для масового скринінгу в епідеміологічних дослідженнях [63]. Ямамото Йо та ін. [310]. описали модифікований тест IgM-IHA за допомогою стабілізованих еритроцитів людини, покритих термостабільним лужно-солюбілізованим екстрактом *Toxoplasma gondii*, який можна використовувати для серодіагностики гострого токсоплазмозу у людей із чутливістю 100% і специфічністю 98,5 %.

5) Тест на непрямі флуоресцентні антитіла (IFAT). IFAT є простим тестом, який визначає як антитіла IgG, так і IgM, і широко використовується для виявлення антитіл *Toxoplasma gondii* у людей і тварин [253, 281]. Інактивовані *Toxoplasma gondii* інкубують з досліджуваною сироваткою, додають флуоресцентні антивидові антитіла і результат зчитують під флуоресцентним мікроскопом. Тест показує чутливість 80,4–100% і специфічність 91,4–95,8 % [89, 268]. Флуоресцентно-мічені антитіла для різних видів є комерційно доступними, і цей метод відносно недорогий. Однак для тесту потрібен флуоресцентний мікроскоп, а результати

зчитуються дослідником, тому можуть виникнути помилкові результати. Існує вірогідність важкості знаходження деяких видоспецифічних кон'югатів, а також ризик можливої перехресної реакції з ревматоїдним фактором та антинуклеарними антитілами.

6) Імуноферментний аналіз (enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA). Система ELISA зазвичай включає твердофазний антиген або антитіло, мічений ферментом антиген або антитіло і субстрат ферментної реакції, який можна модифікувати для перевірки як антитіл, так і антигенів . ELISA може бути автоматизований, щоб можна було одночасно тестувати велику кількість зразків. Для виявлення антитіл або антигенів проти *Toxoplasma gondii* були розроблені різні типи ELISA, наприклад непрямий ELISA та сендвіч ELISA. Імуноферментний аналіз простий, економічний і легко застосований для використання в польових умовах. Використовуючи вдосконалений формат ELISA, можна виявити специфічні для *Toxoplasma gondii* антитіла IgM, IgG та IgA, а також циркулюючі антигени. Однак розробка ELISA -тесту є трудомісткою і трудомісткою, особливо при оцінці його чутливості та специфічності [80, 119, 285].

Отже, враховуючи високий ступінь ризику зараження, проведення систематичних моніторингових лабораторних досліджень харчових продуктів тваринного походження на токсоплазмоз є необхідним для впровадження в перелік протиепізоотичних заходів, що забезпечить можливість контролю поширення збудника та упередження зараження людей. Ключовим елементом для забезпечення ефективного лікування токсоплазмозу є швидка і точна діагностика захворювання. Хоча діагностика токсоплазмозу шляхом виявлення паразита за допомогою мікроскопії та біопроби вважається золотим стандартом, його клінічний діагноз, скоріш за все, встановлюється за допомогою серологічних методів, і для виявлення специфічних до *Toxoplasma gondii* антитіл або циркулюючих антигенів були розроблені різні серологічні тести.

1.3 Клінічні прояви та біохімічні зміни показників крові у собак та котів за токсоплазмозу

Унікальною особливістю *Toxoplasma gondii* є здатність паразита змінювати поведінку хазяїна. Найбільш помітно, що інфіковані гризуни втрачають свою природну непереносимість котячих хижаків, які є певним видом хазяїна *Toxoplasma gondii* [47, 156, 304]. Хоча деякі дослідження припускають, що ця поведінкова зміна є високоспецифічною, інші повідомляють про більш загальні сенсомоторні дефіцити [144, 175, 234]. У людей більшість досліджень поведінкових наслідків прихованої інфекції *Toxoplasma gondii* вказують на серопозитивність до цієї хвороби та ризик розвитку певних нервово-психічних станів, включаючи депресію, розлади, пов'язані з аутоагресією та психотичні розлади, зокрема шизофренію [185, 318]. Можливі асоціації хронічної інфекції *Toxoplasma gondii* з субклінічними змінами поведінки менш добре вивчені та наразі досліджуються [309]; однак припускається, що низка психомоторних і когнітивних функцій змінюється у *Toxoplasma gondii* -серопозитивних тварин [113, 120].

Через універсальність *Toxoplasma gondii* та її складну епідеміологію та епізоотологію неможливо визначити чіткі стратегії контролю або профілактики захворювання, які є ефективними у всьому світі або ефективними для всіх етнічних груп в одному місці. У недавніх дослідженнях «випадок-контроль» у шести європейських країнах визначено, що поїздки за межі Європи є фактором ризику зараження первинною інфекцією *Toxoplasma gondii* [71].

Патологічні зміни виявляють у хронічно інфікованих хазяїв, де спостерігаються дегенеративні зміни в органах. *Toxoplasma gondii* має тропність до м'язової та нервової тканин, тому найчастіше уражаються паренхіматозні органи, м'язи та головний мозок, а також міокард та ендокринні залози [92]. Вхідними воротами для інфекції при харчовому шляху передачі, як правило, є клубова кишка. Про це свідчить виражена реакція мезентеріальних лімфатичних вузлів. В останньому спостерігається гіперплазія з наявністю гігантських багатоядерних

клітин. Типові ураження м’язів, міокарда, рідше – м’язової тканини інших органів, є ділянками проміжного продуктивного міозиту, також рідко виявляється вогнищевий некроз м’язів [222]. При цьому в місцях розташування паразитів у всіх уражених органах спостерігаються невеликі ділянки некрозу, великі інфільтрати, що складаються з лімфоцитів, гістіоцитів, а також плазматичних клітин, нейтрофілів та еозинофільних лейкоцитів. У нервових клітинах розвиваються некротичні вогнища. Клінічні випадки токсоплазмозу значно частіше зустрічаються у кішок, ніж у собак [92, 101], які переважно хворіють неоспорозом [108]. Значна частка клінічних інфекцій *Toxoplasma gondii* викликана імуносупресивною хіміотерапією [37]. Часто токсоплазмоз супроводжується супутніми інфекціями, які загострюють клінічний прояв та впливають на тривалість перебігу захворювання [137, 151]. При вродженому токсоплазмозі спостерігається недорозвинення півкуль головного мозку. Ураження епендими, поява спайок у шлуночках мозку, облітерація субарахноїдальних просторів призводять до розвитку гідроцефалії. Під час пізньої фетопатії виникають вогнища некрозу та кальцифікації в корі головного мозку, підкірковій ділянці та стовбурі мозку. Набутий токсоплазмоз характеризується продуктивним запаленням мозку та його оболонок, а саме менінгоенцефалітом, менінгорадикулітом та паралічем кінцівок [164, 176]. Оскільки сітківка є нервовою тканиною, часті випадки некробіозу з утворенням гранульом у судинних шляхах (продуктивно-некротичний ендофтальміт, хоріоретиніт, увеїт), можливий розвиток сліпоти [82]. Наявність *Toxoplasma gondii* в центральній нервовій системі та очах під час елімінації збудника зумовлена повільною дифузією антитіл через гематоенцефалічний та гематоенцефалічний бар’єри, що створює сприятливі умови для їх виживання та утворення цист у тканини мозку та оці [124]. Диференційно експресовані гени паразитів, які беруть участь у метаболічних шляхах, показали значні зміни на початку інфекції. Ці результати свідчать про те, що експресія генів у клітинах нирки свиней (PK-15), які взаємодіють з *Toxoplasma gondii*, тісно пов’язані [317].

Науковцями було доведено, що токсоплазма для підтримки свого існування в організмі хазяїна інтенсивно використовує холестерин [148]. Найбільш сильно, на думку вчених, уражається печінка. У результаті реплікації *Toxoplasma gondii* спостерігали декілька патологічних змін, включаючи гепатомегалію, гранульоми, гепатит з невеликими вогнищами некрозу та гранульоми [54, 88, 149, 166, 196, 222, 232]. Про значне підвищення в сироватці крові різних видів тварин та людини ферментів АлАТ та АсАТ повідомляється в цілій низькі досліджень [35, 178]. При гістологічному дослідженні печінки виявлено мультифокальний гепатоцелюлярний некроз, виражені крововиливи, а також накопичення фібрину, хроматину та макрофагів. Деякі гепатоцити містили в цитоплазмі кілька видовжених базофільних тілець діаметром від 3 до 4 мкм, які нагадували найпростіших паразитів [68]. Важкі форми ураження можуть виникати як при хронічних, так і при гострих формах з тривалим рецидивуючим перебігом. Токсоплазматичний гепатит не має специфічних клінічних симптомів і за своїм перебігом схожий на вірусний гепатит. Крім того, порушується жовчовивідна функція, що призводить до утворення жовчних каменів [9]. Найчастіше у дослідженнях описується інтерстиціальний гепатит з невеликими ділянками некрозу та вираженою портальною інфільтрацією, яка пізніше змінюється на фіброз [30]. При енцефаломієліті можуть виникати неврологічні розлади з ознаками судом, дефіцитом черепно-мозкових нервів, тремором, атаксією, парезом або паралічем [236]. Парапарез і тетрапарез, які прогресували до паралічу нижніх рухових нейронів і вузлів у спинному мозку, були описані у собак з подвійною інфекцією *Sarcocystis neurona* і *Toxoplasma gondii* [137]. Інші зареєстровані випадки токсоплазмозу у собак включають чутливість до шуму у 8-річної самки коллі [233], міозит, який спочатку демонстрував аномальну ходу, виснаження м’язів і скутість [208], а також захворювання очей, описане як некротичний кон’юнктивіт [287], передній увеїт, ендофтальміт і хоріоретиніт [307]. Шкірний токсоплазмоз слід враховувати при диференційній діагностиці уражень шкіри у собак, особливо з імуносупресією [227]. Представляють інтерес

дослідження для встановлення можливого зв'язку штамів, що викликають конкретні клінічні захворювання [59].

Таким чином, проблема поширення токсоплазмозу серед людей і тварин є достатньо актуальною для ветеринарної та медичної фундаментальної та прикладної науки України й світу. Різноманітність клінічних ознак і особливості перебігу цього захворювання особливо у котів і собак потребує проведення інформаційної і роз'яснювальної роботи серед населення та практикуючих лікарів ветеринарної медицини.

1.4. Стан клітинної і гуморальної ланки імунітету у собак за токсоплазмозу та терапевтичні підходи до його лікування

Вплив на формування імунної відповіді в гострій стадії токсоплазмозу та його результати в науковій літературі описані недостатньо. У відповідних публікаціях, присвячених проблемі токсоплазмозу, недостатньо висвітлюється одне з численних питань: які гуморальні порушення зустрічаються у собак у гострій та хронічній стадіях набутого токсоплазмозу?

Зараження починається при проковтуванні ооцист або тканинних цист, що містять спорозоїти та брадизоїти відповідно. Приблизно через 2 дні після проковтування та інвазії епітеліальних клітин кишечника обидва перетворюються на тахізоїти, що діляться та поширюються (гостра фаза), а потім тахізоїти перетворюються на брадизоїти, які зберігаються протягом життя хазяїна (персистенція збудника). Тахізоїти, спорозоїти та брадизоїти мають як унікальні, так і спільні антигени [126, 220]. Деякі антигени більше не експресуються паразитом, зокрема білки, специфічні для ооцист/спорозоїтів у проміжних хазяїв. Специфічні білки брадизоїту можуть бути виявлені на рівні слизової оболонки на початку інфекції та на системному рівні останнього під час індукованого хронічного токсоплазмозу. Антитіла IgG у сироватці крові, специфічні до білків ооцист/спорозоїтів, а саме TgOWP8, TgERP та TgCC5A, були виявлені в сироватках

людей та тварин, інфікованих ооцистами [153, 189, 262]. Ці білки були запропоновані у якості нових інструментів для ідентифікації паразитарної стадії інфекції, що дозволяє краще з`ясувати джерела інфекції *Toxoplasma gondii* у тварин і людей.

Сироваткові антитіла IgG, специфічні до *Toxoplasma gondii*, в основному спрямовані проти тахізоїтних/брадизоїтних антигенів. У кішок інфекція ротової порожнини ооцистами індукувала специфічні антитіла в сироватці, кишковому секреті та фекальних екстрактах не тільки до тахізоітів *Toxoplasma gondii*, але також до брадизоїтів, спорозоїтів та ентероепітеліальних стадій [256]. IgA з кишкового секрету зв'язується з антигенами на всіх ентероепітеліальних стадіях і в меншій мірі з брадизоїтами і спорозоїтами, але не зв'язується з тахізоїтами, тоді як сироватковий IgG зв'язується з тахізоїтами, брадизоїтами, спорозоїтами та ентероепітеліальними стадіями *Toxoplasma gondii* і сильно зв'язується з *Toxoplasma gondii* до ентероепітеліальних стадій, але слабко до тахізоїтів і брадизоїтів, що свідчить про компартменталізацію гуморальної реакції.

У кішок після проковтування тканинних цист або ооцист настає як статева, так і безстатева стадія розмноження. Статевий цикл розвитку обмежений котячим кишечником. В результаті утворюються чоловічі і жіночі гамети, а після запліднення формуються незрілі ооцисти, які виводяться в навколишнє середовище з фекаліями [219]. Багато інформації було отримано на моделі з використанням лабораторних тварин (мишей) для вивчення імунної відповіді проти *Toxoplasma gondii*. Усі дані, отримані від досліджень мишей, не можуть бути безпосередньо перенесені на людей, котів та інших тварин. Однак через внутрішньоклітинну природу паразита захисний імунітет до *Toxoplasma gondii* в першу чергу залежить від клітинного імунітету, опосередкованого як CD4+, так і CD8+ Т-клітинами, інтерферон-гамма (ІФН-γ) ідентифікованого у якості ключового медіатору захисту як від гострої, так і хронічної інфекції *Toxoplasma gondii* у мишей [65, 135, 283].

В якості негайної реакції на інвазію паразита в клітину хазяїна, активується вроджена імунна відповідь, а потім адаптивна імунна відповідь, що призводить до презентації антигену та активації антиген-специфічної Т- і В-клітинної відповіді. У більшості випадків імунна відповідь здатна контролювати гостру фазу інфекції, але не в змозі знищити тканинні цисти і захистити від повторного зараження. У кишечнику кішки через 96 годин після перорального зараження цистами *Toxoplasma gondii* посилюється регуляція генів головного комплексу гістосумісності класу I, що свідчить про те, що кішки сприяють створенню потужного антиген-специфічного імунітету для обмеження реплікації паразита [302]. На системному рівні мононуклеарні клітини периферичної крові, виділені із зразків крові кішки, продукували ІФН-γ вже через 4 дні після пероральної інфекції цистами *Toxoplasma gondii* [314]. Також було показано, що гени ІФН-γ та інтерлейкіну-12 (ІЛ-12) активізуються в мезентеріальних лімфатичних вузлах (МЛВ) і селезінці кішки через 7 днів після пероральної інфекції [172].

Грануляторні лімфоцити , які приймають участь у запальних процесах при первинному проникненні збудника, є мішенями для нього. Він проникає у клітину, щоб циркулювати по тілу всередині клітини-хазяїна за механізмом, подібним до «троянського коня», доставляючи паразита до тропних тканин, таких як центральна нервова система і очі [76].

Для успішного досягнення цього напіврівноважного стану між хазяїном і паразитом критичними є початкові дії, що відбуваються в місці входу паразита.

Синтез антитіл при первинному зараженні *Toxoplasma gondii* у тварин з нормально функціонуючою імунною системою здійснюється за основними принципами імуногенезу. Вирішальне значення має динаміка антитіл у тварин протягом певного періоду часу [320]; зв’язок між проявами інфекційного процесу та станом імунної системи при інфікуванні *Toxoplasma gondii* та їх персистенцією [112, 197]; збільшення кількості факторів, що негативно впливають на імуногенез у тварин. Усі ці фактори обумовлюють значне збільшення їх кількості з можливим

розвитком яскраво виражених форм захворювання (септичні форми у тварин із вираженим імунодефіцитом) [177].

На думку авторів, цисти нестабільні – деякі з них безперервно розриваються, викликаючи безперервне потрапляння як самого збудника, так і його антигенів і продуктів життєдіяльності в міжклітинний простір. Це визначає постійну взаємодію збудника з імунною системою тварини [75].

Згідно з сучасними уявленнями, на ранніх стадіях інфекції (в експериментах, зокрема in vitro), *Toxoplasma gondii* ініціюють антиген-неспецифічний Т-клітинно-незалежний імунітет шляхом активації макрофагів і природних кілерів. Вищевказана активація опосередковується цитокіновими системами . Цей процес проявляється у посиленні продукції ІФН-γ природними кілерами з подальшою активацією мікробіцидної функції в макрофагах, що в свою чергу обмежує реплікацію тахізоїтів до тих пір, поки не сформується адекватний імунітет, який опосередкований Т-клітинами. Міграція нейтрофілів до вогнища інфекції є критичним раннім етапом імунітету хазяїна до мікробних патогенів, у якому хемокіни та їх рецептори відіграють важливу роль [83, 133, 155, 187].

ІФН-γ є основним медіатором резистентності до *Toxoplasma gondii* і має вирішальне значення для активації різних антимікробних заходів у кровотворних і некровотворних клітинах, які обмежують реплікацію паразитів [284, 311]. Цей цитокін також стимулює фагоцити виробляти активні форми кисню та азотні проміжні продукти, що може спричинити пошкодження паразитів та пригнічувати ріст макрофагів [18, 217]. На ранніх стадіях інфекції *Toxoplasma gondii* розвивається перелік реакцій між макрофагами та природними кілерними клітинами . Це, в свою чергу, веде, з одного боку, до прямого обмеження поширення патогену, а з іншого – до синтезу цитокінів, що визначає тип імунної відповіді та активації Т-лімфоцитів. *Toxoplasma gondii* є потужним індуктором антиген-специфічних ліній Т-лімфоцитів , а саме з кілерною і супресорною активністю (цитотоксичні клітини CD8) і з хелперною активністю (клітини CD4) . Це доводить

участь паразитарних пептидів у клітинно-опосередкованих методах презентації антигену.

Дослідження показали важливість індукції ІЛ-12 у присутності моноцитів на ранніх стадіях інфекції. ІЛ-12 необхідний для стійкості до гострого та хронічного токсоплазмозу через його істотну роль у стимуляції продукції ІФН-γ [251]. Секреція ІЛ-12, CD8α+ DCs свідчить про роль цих клітин у відповідь на антигени *Toxoplasma gondii* [195], плазматичні клітини [52, 239], дендритні клітини. Нейтрофіли також займають провідне місце в каскаді ранніх подій, що призводять до ІЛ-12-залежного імунітету до *Toxoplasma gondii* [53].

Цікаво, що стимуляція ранньої Т-клітинної імунної відповіді при токсоплазмозі здійснюється лише після процесингу антигену до CD8+ [103, 243], за винятком синтезу ІФН-γ, який демонструє цитотоксичність щодо інфікованих клітин. Основною мішенню для цитотоксичних CD8+ Т-клітин є основний поверхневий антиген *Toxoplasma gondii*, хоча інші його антигени виявляють подібні властивості.

Давно була визнана критична функція CD8+ цитотоксичних Т-клітин у пригніченні реплікації паразитів шляхом знищення інфікованих клітин і сприяння перетворенню тахізоїту в брадизоїт [51]. Досліди, що проведені на мишах показали, що вони здатні подолати гострий токсоплазмоз і при цьому не демонструють підвищеної смертності за умови зараження. Таким чином, *Toxoplasma gondii* належить до групи патогенів, у яких імунітет CD8+ Т-клітин може бути індукований незалежним від Т-хелперних клітин способом [64, 282]. Кренсент Комбе з колегами-однодумцями встановили, що за відсутності CD4(+) Т-клітин миші, інфіковані *Toxoplasma gondii*, демонструють розширену відповідь NK-клітин, яка опосередковується триваючою секрецією ІЛ-12. Ця тривала реакція NK-клітин має вирішальне значення для формування специфічного для паразита CD8(+) Т-клітинного імунітету. Інфекція *Toxoplasma gondii* викликає сильний вроджений імунітет, що проявляється потужною відповіддю NK-клітин [69]. Цікаво, що 100%

мишей CD4-/-, позбавлених NK-клітин, піддалися інфекції, і всі тварини загинули на 16-й день після зараження [290]. Як CD8+, так і CD4+ Т-клітини відіграють значну роль у вирішенні інфекції *Toxoplasma gondii* [133, 135]. Проте саме CD8+ Т-клітини діють як первинні ефектори, причому CD4+ Т-клітини відіграють синергетичну роль [65, 168]. У звичайних умовах CD4+ Т-клітини, що продукують ІФН-γ, забезпечують допомогу для праймування реакції CD8+ Т-клітин. Але якщо ці клітини відсутні NK-клітини (так як вони здатні продукувати ІФН-γ), забезпечують надання необхідної допомоги CD8+ Т-клітинам [69].

У науковому просторі є дослідження, що доводять важливість нейтрофілів в процесі залучення та активації дендритних клітин у якості відповіді на мікробні патогени, включаючи токсоплазму [46]. Хоча нейтрофіли рекрутуються у великій кількості у відповідь на токсоплазму, і підвищена сприйнятливість до збудника інфекційних хвороб призводить до виснаження, їх функція in vivo є суперечливою. Накопичення цих клітин у слизовій оболонці кишечника після інфікування може бути спричинена відповіддю на бактерії, які переміщуються з просвіту в субепітелій в процесі інфікування токсоплазмою, а не відповіддю хазяїна на самого паразита [152]. За даними інших дослідників виснаження нейтрофілів під час зараження *Toxoplasma gondii* було пов'язано зі зниженням рівня ІФН-γ, Фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) та ІЛ-12, цитокінів, які відіграють значну роль в процесі боротьби з паразитами [85,134, 280, 312].

У відповідь на інфекцію імунокомпетентні тварини виробляють специфічні антитіла класу М. Через 3–4 тижні і більше (до 3–5 місяців) після первинного інфікування починається синтез специфічних IgG, титр яких зростає експоненціально та прогресивно. Найчастіше до кінця 3–5-го місяця після первинного зараження антитіла до токсоплазми IgM зникають, а титр IgG досягає максимуму. У майбутньому специфічні IgG можуть зберігатися протягом десятиліть, запобігаючи повторному зараженню. Коливання їх титрів у бік збільшення в кілька разів найчастіше спостерігаються при загостренні або рецидиві

захворювання. До цього часу *Toxoplasma gondii* повністю трансформується в брадизоїти, утворюючи цисти і таким чином ховаючись від впливу факторів резистентності. Поява збудника в позаклітинному просторі призводить до його загибелі в результаті взаємодії зі специфічними антитілами та активованими макрофагами [43, 58, 225, 247, 265, 278].

У собак *Toxoplasma gondii* (як внутрішньоклітинний паразит) залишається активним і призводить до клінічних загострень, переважно в теплу пору року. Встановлено, що 21,7% досліджуваних зразків сироватки крові домашніх всеїдних тварин мали антитіла до *Toxoplasma gondi*i. Існує залежність між сезонами року та кількістю тварин, які є серопозитивними на токсоплазмоз. Найвищі показники серопозитивності як серед котів, так і собак зафіксовані влітку – 26,3% та 31,7% відповідно [56].

У літературі є різні міркування про те, які фактори запобігають реактивації інфекції, а які сприяють персистенції. Багато дослідників вважають, що ключовим моментом у запобіганні реактивації хронічного токсоплазмозу є високий рівень синтезу ІФН-γ, який запобігає розриву цисти [168, 265, 278]. Проведення імунологічного моніторингу дозволяє дійти висновку, що недостатня ефективність етіотропної монотерапії при загостреннях хронічного токсоплазмозу обумовлена тим, що застосування «токсоплазміцидних» препаратів не забезпечує відновлення специфічної толерантності до антигенів *Toxoplasma gondii* [115].

Деякі дослідження показали, що інфікування макрофагів *Toxoplasma gondii* призводить до зниження експресії головного комплексу гістосумісності класу II та ІФН-γ-залежної презентації молекул головного комплексу гістосумісності класу I, що може бути одним із факторів, що визначають стійкість цього збудника. Інші автори показали, що під час реактивації латентної інфекції важливу роль відіграє CD8+, який лізує інфіковану клітину, але не руйнує саму *Toxoplasma gondii* [250]. Більше того, інфекція клітин-хазяїв пов’язана зі зниженням експресії молекул головного комплексу гістосумісності [192]. Незважаючи на ці механізми,

інфікування штамами *Toxoplasma gondii* типу II призводить до активації дендритних клінитин і вивільнення CD8+ Т-клітинної відповіді, тоді як інфекція вірулентними штамами типу I викликає слабку реакцію [289].

Питання лікування токсоплазмозу є одним із наріжних каменів цієї проблеми. Відсутні докази очищення організму від *Toxoplasma gondii* будь-яким лікарським засобом, тому повторне клінічне захворювання може виникати у інфікованих собак або кішок [194]. Важко викликати клінічний токсоплазмоз у собак чи кішок без супутніх захворювань, пригнічення імунітету, тому контрольованих досліджень впливу на кишківник немає. Деякі собаки та кішки із захворюваннями центральної нервової системи потребують підтримуючого лікування, наприклад, протисудомних препаратів. Гематологічні та біохімічні показники варіюють залежно від системи органів, які були уражені. При захворюванні м'язів активність креатинкінази та АсАТ збільшується. Сироваткова активність АлАТ і лужної фосфатази збільшується у собак, у яких розвивається запалення печінки. Аномалії спинномозкової рідини включали незначне підвищення концентрації білка (>20, але <150 мг/дл) і ядерних клітин (>10 але <100 клітин/дл). Диференціальна кількість лейкоцитів включала лімфоцити, моноцити та макрофаги, нейтрофіли та еозинофіли у зменшуваній кількості [101].

В більшості випадків після зникнення симптомів токсоплазмоз набуває стадії хронічного прихованого захворювання. У цьому випадку *Toxoplasma gondii* залишається у формі внутрішньоклітинних цист у клітинах-хазяїнах та всередині ділянок деструкції у внутрішніх органах [102]. Препарати проти токсоплазми неефективні проти цист – вони можуть вражати тільки патогенні трофозоїти.

Сучасний арсенал препаратів для лікування та профілактики токсоплазмозу в Україні ідентичний зарубіжному і не змінювався протягом останніх десятиліть. Для цього використовуються три групи препаратів:

- до першої групи належать претапари з вмістом антибіотику спіраміцину («Роваміцин») та інших макролідів (еритроміцин, метациклін), лінкоміцину, які не мають шкідливого впливу на плід;

- друга група препаратів – з вмістом піриметаміну («Дарапрім», «Тиндурін», «Хлорідін»);

- третя група – сульфаніламіди короткої дії (сульфадіазин та ін.) [170].

Досить часто під час лікування токсоплазмозу використовуються комбінації піриметаміну та сульфадіазину, які, діючи разом, пригнічують реплікацію *Toxoplasma gondii*. Комбінація цих препаратів у 6 разів активніша при лікуванні інфекції *Toxoplasma gondii*, ніж окремі препарати, і тому широко використовується, хоча велика кількість побічних ефектів (ембріотоксична та тератогенна дія) характеризує цю комбінацію. Тому в період ембріогенезу та органогенезу поєднання піриметаміну з сульфадіазином не рекомендується, обмежуючись призначенням спіраміцину. Сульфадіазин призначають всередину в дозі 100 мг/кг маси тіла (добова доза ділиться на 4 прийоми); при цьому призначають піриметамін у дозі 1 мг/кг. Курс лікування становить 1–2 тижні [20].

Лікування токсоплазмозу слід починати відразу після підтвердження діагнозу і продовжувати протягом кількох днів після зникнення симптомів. Якщо клінічне поліпшення не помітно протягом 2–3 днів, діагноз токсоплазмозу слід поставити під сумнів. Піреметамін може бути токсичним для деяких кішок, навіть якщо його вводити в невеликих кількостях [114].

Беззаперечним є той факт, що тривалий вплив збудника токсоплазмозу призводить до імуносупресивного стану імунної системи хазяїна. Зниження абсолютної кількості лімфоцитів, під час клінічного обстеження тварин, особливо безпритульних, має стати сигналом практикуючим ветеринарним лікарям для серологічного дослідження крові на *Toxoplasma gondii.* За умови відсутності реагування на відповідний факт , особливо за умови використання стандартних імуносупресивних фармакологічних засобів, вищевикладене може привести до

розвитку гострого токсаплазмозу та летальних випадків. У кішок, які потребують пригнічення клітинного імунітету (лікування імунодепресантами), рекомендується попередня оцінка серологічного статусу на нявність титру до *Toxoplasma gondii* для оцінки фармакологічного ризику. [101]. У зв`язку з вищезазначеним, перед застосуванням потужних інгібіторів клітинно-опосередкованого імунітету, таких як «Циклоспорину», необхідно розглядати питання щодо визначення серологічного статусу проти *Toxoplasma gondii*. У науковій літературі існують відомості про те, що шкірні ураження посилюються після лікування кортикостероїдами у кішок [24, 173], а після лікування «Циклоспорином» [37, 179] і «Преднізолоном» [41] спостерігалися випадки генералізованого токсоплазмозу з пневмонією у кішок. В інших дослідженнях виявлено факт виникнення у кішки дисемінованого токсоплазмозу із гострим респіраторним дистрес-синдромом та септичним шоком, [238] після застосування «Циклоспорину» для лікування еозинофільного дерматиту [121].

Протягом усього курсу етіотропної терапії призначають десенсибілізуючі та симптоматичні препарати. «Фансидар» є найбільш активним, але має ряд неприємних побічних ефектів [44]. В свою чергу «Доксициклін» - легкодоступний та також використовується для відповідної терапії [67]. «Делагіл» показаний при тяжких міалгіях і артралгіях і протипоказаний при хоріоретиніті [246]. Нещодавно повідомлялося, що антибіотик «Кліндаміцин» ефективний при лікуванні токсоплазмозу з невеликою кількістю побічних ефектів. Найкращі результати дає застосування «Кліндаміцину» в дозі 50 мг/кг маси тіла (добова доза ділиться на 3 прийоми), курс лікування повинен бути не менше 2 тижнів після ремісії. Препарат ефективний у гострій фазі захворювання та зменшує кількість ізольованих ооцист. Можливі побічні ефекти «Кліндаміцину»: анорексія, блювота, діарея (дозування потребує корегування) [111]. «Спіраміцин» є природним 16-членним макролідом, високоактивним проти *Toxoplasma gondii,* і одним з небагатьох протимікробних препаратів, які можна використовувати для профілактики токсоплазмозу [261].

Часто рекомендовані препарати для лікування або профілактики токсоплазмозу обмежуються комбінаціями «Піриметаміну» та «Сульфадіазину». Нажаль, ці препарати мають серйозні побічні ефекти, такі як нейтропенія, лейкопенія, виражене виснаження тромбоцитів, тромбоцитопенія та реакції гіперчутливості. Крім того, ці препарати також пов'язані з деякими рідкісними реакціями, включаючи агранулоцитоз, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та некроз печінки, які можуть бути летальними у пацієнтів з токсоплазмозом. Доступні препарати зазвичай пригнічують реплікацію *Toxoplasma gondii* і не є повністю ефективними для знищення паразита [93]. Застосування фолієвої кислоти знижує ризик токсичних реакцій на хіміотерапевтичні препарати в органах кровотворення. Симптоматична терапія також доцільна під час лікування токсоплазмозу [211].

Під час лікування хронічного токсоплазмозу немає необхідності в специфічному протипротозойному лікуванні. Проводиться традиційна терапія супутніх захворювань. Лікування в період загострення хронічного токсоплазмозу має бути комплексним. Тривала протипротозойна терапія патогенетично необґрунтована (збудник нестабільний поза клітиною, паразитемія відсутня, хіміотерапевтичні препарати та антибіотики не проникають у цисти). Найвищий імунологічний ефект встановлений щодо комбінованої терапії, терапія специфічним імуноглобуліном проти *Toxoplasma gondii* зайняла проміжне місце, а антипротозойна терапія виявила найменшу ефективність [115].

Типовою помилкою в оцінці ефективності лікування є орієнтація на серологічні дані після лікування. Повторні курси антибіотиків і хіміотерапії при тривалому застосуванні викликають імунний дисбаланс різного ступеня вираженості. Основним критерієм ефективності лікування є усунення клінічних проявів інфекції. При хронічному токсоплазмозі позитивна динаміка з'являється не раніше, ніж через місяць після комплексного курсу лікування. Якщо терапія проведена належним чином, то купірування проявів захворювання настає протягом

6 місяців [291]. Щодо лабораторних показників ефективності лікування, важливо вивчати імунний статус організму. Прогностичне значення має поєднання підвищення рівня ІФН-γ у сироватці крові зі збільшенням показників завершеності фагоцитозу [291]. Останні експериментальні дослідження в клінічних випадках чітко показали, що стійкість до лікарських засобів у *Toxoplasma gondii* триває. Поява штамів *Toxoplasma gondii,* резистентних до сучасних препаратів, викликає занепокоєння не тільки через неефективності лікування, але й у разі підвищення клінічної тяжкості у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Подальший розвиток більшого розуміння точних механізмів стійкості до лікарських засобів у *Toxoplasma gondii* необхідний для покращення терапевтичних результатів у пацієнтів [291].
Причиною розвитку хронічних захворювань є порушення гомеостазу через надмірне споживання ксенобіотиків, у тому числі токсичних, або порушення різних рівнів захисту – детоксикації, імунітету, виведення з організму патологічних метаболітів.

Не всі речовини, що виводяться з організму, можуть бути захоплені і закріплені на сорбентах. Електрохімічно інертні молекули не здатні до адгезії і залишаються в циркуляції, що робить процедуру гемоадсорбції незавершеною. У цих випадках ефект виведення таких речовин можна отримати за допомогою плазмаферезу, коли повністю видаляється певна частина плазми крові разом з усіма патологічними метаболітами, що містяться в ній. Мембранний плазмаферез також застосовується в практиці дрібних тварин в останні десятиліття [1, 294].

На відміну від гемоадсорбції, плазмаферез має більш універсальний характер, оскільки всі патологічні метаболіти видаляються, незважаючи на наявність і величину електростатичного заряду в їх молекулах.

Подвійний фільтраційний плазмаферез (DFPP) проводили у собак з *Leishmania infantum,* що призвело до швидкого усунення ознак гіперпротеїнемії [186]. Повідомлялося про плазмаферез (терапевтичний плазмообмін або подвійну фільтрацію) у ветеринарії для застосування при системному червоному вовчаку

[198], міастенії, імуноопосередкованій гемолітичній анемії [198] та синдромі гіперв'язкості [73]. У цих умовах навіть при заміні плазми лише ізотонічним розчином натрію хлориду не відбувається істотних змін основних компонентів внутрішнього середовища (білків, жирів, вуглеводів, електролітів, гормонів тощо). Новоутворені клітинні та гуморальні елементи гомеостазу в «оновленому» середовищі, позбавленому «токсичного тиску» видалених патологічних метаболітів, зберігають свої природні функції та властивості протягом більш тривалого періоду часу.

Отже, літературні дані свідчать про важливий вплив стану імунної системи хазяїна під час контакту зі збудником токсоплазмозу. Взаємодія між імунокомпетентними клітинами є вирішальним фактором при переході хвороби у хронічну форму. Тривала персистенція збудника в організмі призводить до імуносупресії і, як наслідок, розвитку вторинних захворювань, що призводять до токсичного «пресу» на організм тварини. Підбір імуноорієнтованих терапевтичних підходів при лікування *Toxoplasma gondii* собак і котів є необхідним критерієм у клінічній ветеринарії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

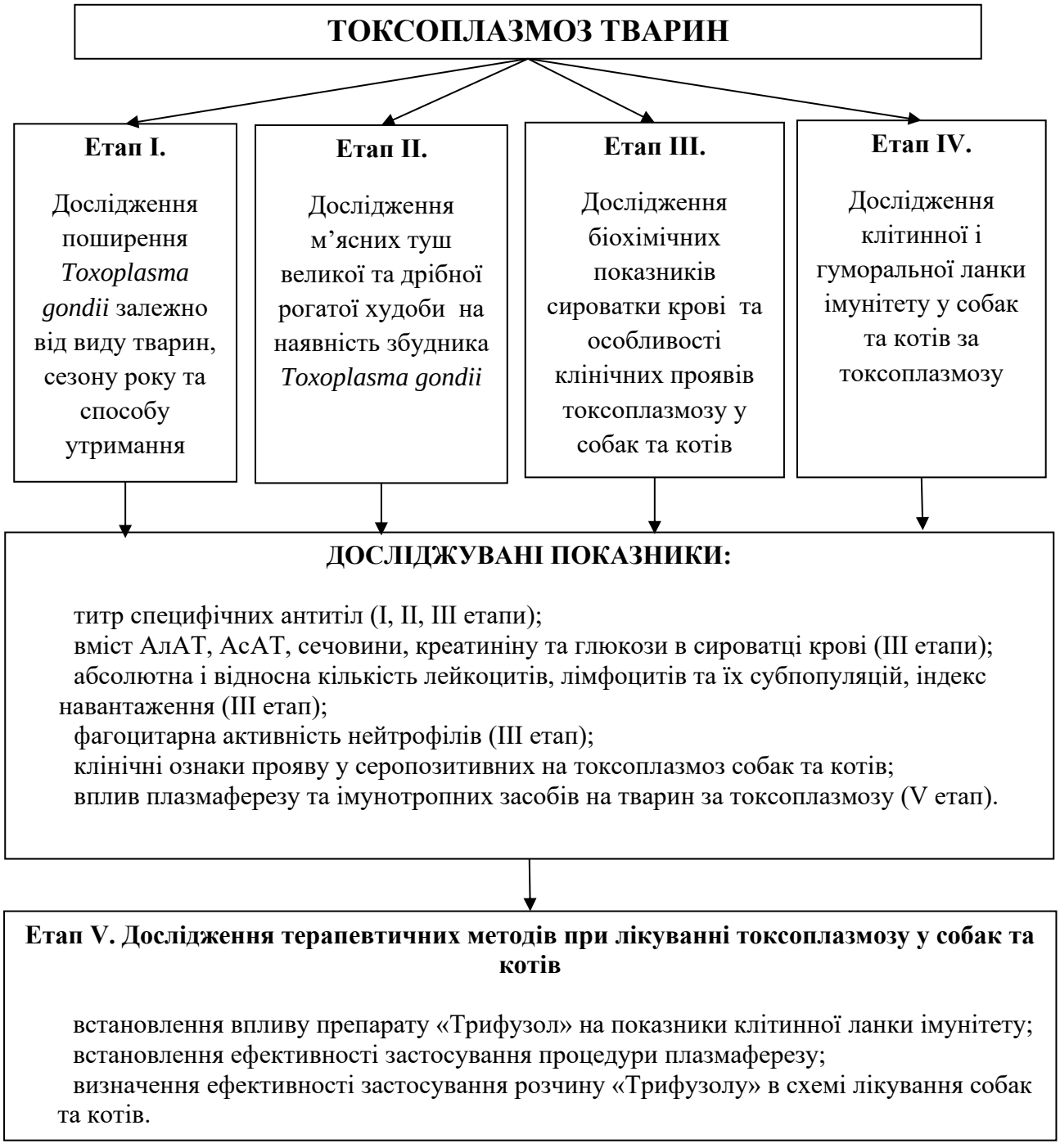


Рис. 2.1. Загальна схема досліджень

2.1. Вибір напрямів досліджень, загальні етапи та методи досліджень

Експерименти для вирішення завдань кваліфікаційної праці проведено впродовж 2015–2022 рр. на кафедрі фізіології, патофізіології та біохімії і Багатопрофільної лабораторії ветеринарної медицини Одеського державного аграрного університету. Відокремлені види та стадії дослідження були виконані в умовах лабораторії імунології ДП «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» та ветеринарних клінік «Долина», «Айболіт», «Одеський амулет» м.Одеси, університетській клініці ОДАУ. Загальна схема досліджень наведена на рис.2.1.

Етап І. Дослідження поширення Toxoplasma gondii залежно від виду тварин, сезону року та способу утримання.

Експеримент перший передбачав вивчення поширення збудника токсоплазмозу серед собак і котів в умовах Одеського регіону з врахуванням сезону року.

Відомо, що домашні коти та інші представники родини Felidae є дефінітивними хазяями *Toxoplasma gondii*. Інші види тварин, у тому числі собаки, а також людина, є проміжними хазяями, однак *Toxoplasma gondii* може розмножуватись безстатево у організмі представників родини Felidae, у цьому випадку вони стають проміжними хазяями збудника [150]. Попередні дослідження котів у Німеччині та деяких інших країнах підтверджують, що виділення ооцист *Toxoplasma gondii* пов`язано з сезонністю [266]. Групи тварин, розподілені у відповідності до виду та умов утримання представлені в таблиці 2.1. Також було проаналізовано поширення збудника токсоплазмозу залежно від періоду року з використанням даних за декілька років.

Експеримент другий передбачав вивчення поширення токсоплазмозу серед великої та дрібної рогатої худоби з врахуванням породи та статі.

Таблиця 2.1

Розподіл собак та котів для серологічного дослідження сироватки крові методом ELISA

Групи тварин	Кількість тварин, гол.	% від загальної кількості
Домашні собаки	354	38,9
Безпритульні собаки	104	11,4
Домашні коти	407	44,7
Безпритульні коти	45	5,0
Всього тварин	910	

Вивчення поширення токсоплазмозу серед свійських тварин (таблиця 2.2.) проводили серед великої і дрібної рогатої худоби, оскільки саме м'ясо від цих тварин використовується в їжу собакам та котам та потенційно може чинити загрозу зараження при недостатній термічній обробці.

Таблиця 2.2.

Розподіл великої та дрібної рогатої худоби для серологічного дослідження залежно від виду

Групи тварин	Кількість тварин, гол.	% від загальної кількості
Велика рогата худоба (червона степова та голштинська)	93	47,7
Дрібна рогата худоба (вівці цигайського приазовського типу)	102	52,3
Всього тварин	195	

Етап ІІ. Дослідження м'ясних туш великої та дрібної рогатої худоби та фекалій котів на наявність збудника Toxoplasma gondii

Експеримент перший передбачав дослідження застосування ІФА для післязабійної діагностики збудника токсоплазмозу в м'ясних тушах великої та дрібної рогатої худоби.

В нашому досліджені були відібрані проби органів та м'язів з різних частин туші тварин, що реагували позитивно до збудника токсоплазмозу з використанням методу ELISA для визначення місця найбільшої концентрації збудника, оскільки м'ясо великої та дрібної рогатої худоби здебільшого використовується в їжу домашнім тварин –його і в подальшому слід вважати одним з джерел зараження на токсоплазмоз різних видів тварин і людини.

В процесі пробопідготовки тканини були заморожені при -20 °С, після чого були доставлені в Багатопрофільну лабораторію ветеринарної медицини Одеського державного аграрного університету (ОДАУ). Після розморожування, з проб (рисунок 2.2.а.) (наважку (50 г) з різних тканин (рисунок 2.2.б)) був підготовлений фарш за допомогою м'ясорубки (марки «Moulinex»). Після перемелювання з фаршу вичавлювався сік через чотири шари марлі, відібрана рідина центрифугувалась 5 хв при 3 тис. об./хв. У одержаному супернатанті (надосадовій рідині) проводилось виявлення сумарних антитіл до *Toxoplasma gondii*, методом ELISA (див. пункт 2.2.4).

Другий експеримент передбачав встановлення залежності між виділенням ооцист і серопозитвністю на токсоплазмоз у котів.

Для виявлення ооцист токсоплазм флотаційними методами за загальноприйнятим методом досліджувались фекалії підозрілих у зараженні котів (опис методу у пункті 2.2.7). Всього досліджено 84 проб фекалій. Одночасно з дослідженням фекалій у котів відбирали проби крові для визначення титру специфічних IgG проти токсоплазмозу.

Рис. 2.2.а Зразки м'язової тканини та паранхіматозних органів

Рис. 2.2.б Наважки м'язової тканини та паранхіматозних органів

Етап ІІІ. Дослідження біохімічних показників сироватки крові та особливості клінічних проявів токсоплазмозу у собак та котів.

Третій етап досліджень передбачав два експерименти.

Метою першого експерименту було дослідити найбільш часті клінічні ознаки якими проявляється токсоплазмоз у собак та котів.

Окремо досліджувались собаки та коти. В кожному виді тварин автором виділено 78 СП собак та 87 СП котів, залежно від уражених органів чи систем їх поділили на п'ять груп:

1) тварини з ознаками ураження нервовом'язової системи (парези, паралічі, міозити, зміна поведінки, ураження очей, епілептичні явища);

2) тварини з ознаками ураження шлунково-кишкового тракту (діарея, блювота);

3) тварини з ознаками ураження опорно рухової системи (кульгавість, артрити);

4) тварини з ознаками ураження шкіри (свербіж, атопічний дерматит, алопеції, екземи);

5) тварини з ознаками ураження сечостатевої системи (нефрити, сечокам'яна хвороба).

Тварин систематизували з врахуванням віку та вмісту специфічних IgG до збудника токсоплазмозу у сироватці крові.

Другий експеримент передбачав дослідження біохімічних показників крові СП та СН на токсоплазмоз собак та котів.

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові СП (n=37) та СН (n=35) собак, а також СП (n=26) та СН (n=25) котів. Тварини були у віці від 3 до 5 років. Цільна кров відбиралась у пробірки з активатором згортання крові (SiO_2). В свою чергу не пізніше, ніж за 1 годину після взяття крові сироватка була ретельно відокремлена від формених елементів крові. Визначали вміст АЛаТ, АСаТ, креатиніну, сечовини та глюкози.

Етап IV. Дослідження клітинної і гуморальної ланки імунітету у собак та котів за токсоплазмозу

Для виконання даного етапу досліджень було проведено три експерименти.

Метою першого експерименту було дослідження показників імунограми у СП та СН на токсоплазмоз собак. Досліджували кров двох груп собак (віком від 3 до 5 років) середньою вагою 20 кг. І група (n=7) СП на токсоплазмоз; ІІ група (n=7) – СН на токсоплазмоз. В крові дослідних тварин визначали абсолютну кількість лейкоцитів (за методикою Дегтяренка Т.В. [6]), абсолютну і відносну кількість лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій (в реакції розеткоутворення з

еритроцитами барана), а також визначали кількість фагоцитуючих нейтрофілів на 50 нейтрофілів.

Експеримент другий передбачав дослідження імунного статусу СП домашніх та безпритульних, а також СН домашніх котів. Для імунологічних досліджень використовували кров від домашніх та безпритульних котів (віком від 3 до 5 років), у яких під час серологічного дослідження виявлені IgG до *Toxoplasma gondii* (>1,1 - позитивний результат). Тварини були поділені на три групи:

1) СП домашні кішки (n=7);
2) СН домашні коти (n=6);
3) СП безпритульні коти (n=6).

Титр IgG *Toxoplasma gondii* визначався за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу на ІФА-аналізаторі Multiskan FC (Фінляндія) за використанням тест-системи фірми «Хема» (Україна) (див пункт 2.2.4). В крові дослідних тварин визначали абсолютну кількість лейкоцитів (за методикою Дегтяренко Т.В. [6], абсолютну і відносну кількість лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій (в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана), а також визначали кількість фагоцитуючих нейтрофілів на 50 нейтрофілів.

Третій експеримент передбачав встановлення показників імунограм у СП на токсоплазмоз котів залежно від титру специфічних імуноглобулінів. Для імунологічних досліджень було сформовано три групи котів:

1) коти (n=7) з титром специфічних IgG в сироватці крові до 2,0 МО/мл;
2) коти (n=8) з титром специфічних IgG в сироватці крові від 2,0 до 4,0 МО/мл;
3) коти (n=7) з титром специфічних IgG в сироватці крові вище 4,0 МО/мл.

При проведенні досліджень використовували методи, передбачені в другому експерименті IV етапу.

Етап V. Дослідження терапевтичних методів при лікуванні токсоплазмозу у собак та котів.

Для виконання даного етапу досліджень було проведено три експерименти.

Метою першого експерименту було дослідження впливу процедури плазмаферезу на організм собак за токсоплазмозу.

Дослідження були проведені на 5 серопозивних до *Toxoplasma gondii* собаках. Вік тварин був від 2 до 5 років, середня маса складала 16 кг. Клінічні ознаки пригнічення, гепатопатії, в анамнезі – персистуючі ознаки уражень шкіри у вигляді висипів та, свербіння встановлено у всіх тварин під час обстеження. Тричі перед кожною процедурою плазмаферезу (з інтервалом 48 годин) та тричі відразу після проведенням відповідної процедури у тварин відбирали кров з ліктьової вени. Для дослідження також був використаний фільтрат, що був отриманий під час процедури. Протягом 8 годин перед забором крові тварин утримували від прийому їжі. Для дослідження IgG до токсоплазмозу, вмісту загального протеїну, білкових фракцій, АЛаТ, АСаТ, натрію, хлоридів та фосфору, у тварин відбирали цільну кров у пробірки з активатором згортання крові (SiO_2). Сироватка, в свою чергу ретельно відокремлювалась від формених елементів крові після взяття не пізніше, ніж за 1 годину.

Апарат АПФ-1 «Гемофер» використовувався для проведення процедури плазмаферезу . Відповідний апарат є камерним насосом шлуночкового типу з впускаючими та випускаючими клапанами. Вони під час «діастоли» засмоктують кров з вени, в свою чергу в період «систоли» – виштовхують її далі. В процесі плазмаферезу використовували одноразового використання магістраль та плазмафільтр (ПМФ-800) . В якості плазмазамінника застосовували ізотонічний розчин NaCl, у якості антикоагулянта – розчин гепарину (5000 МО/мл), в середньому 3 мл на тварину. Антикоагулянт додавався в розчин NaCl поступово з розрахунку 1мл на 200 мл ізотонічного розчину. Щодо середніх витрат NaCl варто зазначити, що за одну процедуру в середньому на одну процедуру плазмаферезу витрачалося 600 мл розчину . Щодо кратності проведення – процедуру процедуру плазмаферезу кожній тварині проводили тричі, з інтервалом 48 год.

Експеримент другий передбачав дослідження динаміки імунного статусу серопозитивних котів за впливу імунотропного препарату «Трифузол».

Для імунологічних досліджень використовували кров СП котів віком 3-5 років. Дослідження імунного статусу проводили двічі з інтервалом 7 днів. Тварини були представлені двома групами:

1) Дослідна група – у котів, після встановлення позитивного титру IgG до *Toxoplasma gondii,* визначали ступень активності поверхневих лімфоцитарних рецепторів до імунотропного препарату «Трифузол» в реакції з «активними» Т-лімфоцитами. Тваринам після першого відбору крові вводили підшкірно «Трифузол» у дозі 0,5мл на одну тварину протягом 6 днів. На 7 день вдруге відбирали кров для імунологічних досліджень та визначення титру IgG до *Toxoplasma gondii*.

2) Контрольна група – тваринам цієї групи після встановлення позитивного титру IgG до *Toxoplasma gondii* вводили ізотонічний розчин NaCl у дозі 0,5мл на одну тварину протягом 6 днів.

В третьому експерименті досліджували ефективність застосування препарату «Трифузол» в схемах лікування токсоплазмозу собак та котів.

Аналіз результатів наших досліджень вказує на те, що абсолютна кількість імунокомпетентних клітин та фагоцитарна активність нейтрофілів є значно нижчою за токсаплазмозу. Тому абсолютно обґрунтованим є застосування імунотропних препаратів під час лікування токсоплазмозу.

В дослідження включали СП на токсоплазмоз собак (n=20) та котів (n=18) з клінічними ознаками ураження шкіри а саме алопеції, свербіжу, висипів.

Дерматити проявлялися наступними клінічними ознаками: алопеції, свербіж, надмірне кусання, лущення. Кожен вид тварин для досліду був поділений на три групи (кількість в кожній групі вказана в результатах досліджень):

1) Тварини першої групи отримували «Дарапрім» по 2 мг/кг (діюча речовина піриметамін) 1 раз на добу протягом 14 днів, «Сульфадімезін» (150 мг/кг)

двічі на добу протягом 14 днів, «Фолієву кислоту» по 1 табл (5 мг) двічі на добу протягом 21 доби, «Глутаргін» по 500 мг двічі на добу протягом 21 доби та «Трифузол» внутрішньом'язово з розрахунку 1 мл на 10 кг ж.в. один раз на добу протягом 5 діб.

2) Тварини другої групи отримували «Дарапрім» 2 мг/кг (діюча речовина піриметамін) 1 раз на добу протягом 14 днів, «Сульфадемізін» (150 мг/кг) двічі на добу протягом 14 діб, «Фолієву кислоту» по 1 табл. (5 мг) двічі на добу протягом 21 доби, «Глутаргін» по 500 мг двічі на добу протягом 21 доби.

3) Тваринам третьої групи давали «Сульфадемізін» (150 мг/кг) двічі на добу протягом 14 діб та «Глутаргін» по 500 мг двічі на добу протягом 21доби.

У всіх тварин проводили біохімічні дослідження крові з визначенням концентрації ферментів АЛаТ, АСаТ та визначали титр специфічних IgG перед початком лікування на 28 добу. За тваринами проводився клінічний контроль протягом шести місяців.

2.2.Методи використаних досліджень

2.2.1. Клінічні методи дослідження

Після звернення власників з тваринами до ветеринарних клінік проводився збір анамнезу. Для виявлення можливих факторів ризику зараження *Toxoplasma gondii* у цих тварин були враховані такі критерії: стать, вік, порода, доступ до вулиці, контакт з котами, наявність гризунів, тип корму (сухий і вологий, м'ясо і та інші види їжі, такі як фрукти та овочі) і джерело води для споживання тваринами [28].

2.2.2. Методи дослідження показників імунограми

Визначення відносної кількості Т-лімфоцитів методом розеткоутворення з еритроцитами барана в якості маркерів [2].

Підготовка системи Е-РУЛ для визначення загальних Т-лімфоцитів. У пробірку вносять 0,1 мл суспензії лімфоцитів і додають 0,1 мл 0,5 %-ї завісі еритроцитів барана, суміш інкубують в термостаті протягом 7 хв. при температурі 37°С. Отриману суміш центрифугують 5 хв. при 1000 об./хв. і ставлять у холодильник при температурі 4°С на 1 год. Потім проводять фіксацію суміші 0,1 мл 0,3 %-м розчином глютарового альдегіду протягом 20 хв., зупиняють реакцію додаванням 0,4 мл дистильованої води. Після цього центрифугують 3 хв. при 1000 об./хв., надосад відбирають, осад ресуспендують і роблять мазок на предметному склі.

Підготовка системи для визначення Т-хелперів. Метод визначення цієї субпопуляції Т-лімфоцитів ґрунтується на тому, що Т-хелперні клітини переносять на своїй поверхні рецептори до імуноглобулінів класу М. В свою чергу Т-супресори – імуноглобулінів G. Лімфоцити вважаються хелперними, якщо вони здатні формувати розетки після їх інкубації з теофіліном – це теофілін-резистентні клітини. При цьому готують 0,09 %-й розчин теофіліну на забуференому ізотонічному розчині NaCl.

У пробірку вносять 0,1 мл суспензії лімфоцитів, додають 0,1 мл 0,09 %-го розчину теофіліну, інкубують протягом 30 хв. при температурі 37°С, потім двічі відмивають забуферним фізіологічним розчином протягом 10 хв. Відбирають надосад, осад ресуспендують, додають 0,1 мл завісі еритроцитів, інкубують 7 хв. при температурі 37°С, центрифугують 5 хв. при 1000 об./хв. Пробірки ставлять у холодильник при температурі 4°С на 1 год., після чого фіксують протягом 10 хв. 0,3 %-м розчином глютарового альдегіду, додаючи його у кількості 0,1 мл, зупиняють фіксацію додаванням 0,4 мл дистильованої води, потім центрифугують 5 хв. при 1000 об./хв., відбирають надосад, осад ресуспендують і роблять мазок на предметному склі. Фіксують мазок метанолом протягом 3 хв., висушують його на повітрі, після чого фарбують за Романовським-Гімза [2] впродовж 7 хв., змивають

струменем дистильованої води, висушують та проводять підрахунок кількості розеткоутворюючих клітин під мікроскопом.

У мазку підраховують кількість розеткоутворюючих лімфоцитів. Лімфоцити, які приєднали 3–5 еритроцитів, вважають малодиференційованими, ті які приєднали 6–10 еритроцитів – лімфоцитами із середньою щільністю рецепторів; лімфоцити, що приєднали 11 і більше еритроцитів – високодиференційованими; а ті, що взагалі не приєднали жодного еритроцита – нульовими клітинами. Кількість теофілінчутливих лімфоцитів-супресорів визначають за різницею, отриманою після віднімання від загальної кількості Е-РУЛ числа хелперів.

Визначення відносної кількості В-лімфоцитів методом розеткоутворення із сенсибілізованими еритроцитами миші у якості маркерів [182]. В-лімфоцити у різні фази дозрівання характеризують гуморальну ланку імунітету. Метод ідентифікації В-лімфоцитів ґрунтується на наявності на них мембранних рецепторів для третього компонента комплімента C_3 і Fc-фрагмента імуноглобуліну, який забезпечує приєднання до В-лімфоцитів індикаторних клітин. Ці клітини на своїй поверхні містять комплемент-антиген-комплекс. У якості індикаторних клітин використовують еритроцити миші, сенсибілізовані антитілами та комплементом. Наявність у В-лімфоцитів поверхневих мембранних рецепторів до комплемента, дає можливість виявити так звані комплементарні розетки, тобто ті лімфоцити, що утворюють розетки з аналогічними еритроцитами, що несуть на своїх мембранах комплекс антитіло-комплемент-ЕАС-РУЛ.

2.2.3. Метод визначення фагоцитарної активності нейтрофілів

Реакцію щодо визначення фагоцитарної активності нейтрофілів проводять в 96-коміркових планшетах для імунологічних реакцій з комірками місткістю 0,2 мл та круглим дном. Тест фагоцитоза проводять так само як і Е-розеткоутворення, але замість суспензії еритроцитів барана додають 0,06 мл 0,1%-вої суспензії клітин пекарських дріжжів, що попередньо вбиті нагріванням. В препаратах підраховують

кількість фагоцитуючих нейтрофілів на 50 нейтрофілів. За фагоцитуючу вважали клітину - нейтрофіл, що поглинув 1 та більше дріжджову клітину.

2.2.4. Імуноферментне дослідження титру специфічних Ig G

Виявлення IgG до *Toxoplasma gondii* в сироватці крові котів та собак проведено тест-системою фірми Хема методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу.

Принцип роботи. На внутрішній поверхні лунок планшету іммобілізований антиген - *Toxoplasma gondii*. Антитіла з досліджуваного зразка зв'язуються з антигеном на поверхні лунки. Комплекс, який утворився, виявляли за допомогою загально видового кон'югата мишиних моноклональних антитіл до *IgG* з пероксидазою хріну. В результаті утворився зв'язаний з пластиком «сендвич», який мав в своєму складі пероксидазу. Під час інкубації з розчином субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) відбувалось забарвлення розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення прямопропорційна концентрації антитіл класа *G (IgG)* до *Toxoplasma gondii* в досліджуваному зразку. Оптичну щільність розчину вимірювали фотометрично при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію антитіл розраховували по формулі.

1. Для собак: ОПГ = ОПкал×Q

Для котів: ОПГ = ОПкал×Q×0,7, де

ОПкал – оптична щільність калібратора

ОПГ – граничне значення оптичної щільності;

Q – коефіцієнт з паспорту тест-системи (actual value).

2. Для кожного зразку вираховували коефіцієнт К, який отримується діленням ОЩ зразка на відповідне значення ОПГ . Референтні значення при визначені титру IgG *Toxoplasma gondii* становлять: < 0,9 МО/мл – негативний результат; 0,9-1,1 МО/мл – сумнівний результат; >1,1 МО/мл – позитивний результат

Виявлення антитіл до Toxoplasma gondii в сироватці крові та м'ясному соці ВРХ та ДРХ проведено тест-системою фірми ID.vet (Франція) непрямим методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Принцип роботи. Лунки мікропланшета сенсибілізовані антигеном Р30 *Toxoplasma gondii*. При внесені в лунки мікропланшета досліджуваних зразків, антитіла, специфічні до *Toxoplasma gondii,* зв'язуються на твердій фазі з антигенами, утворюючи комплекси антиген-антитіло. Після етапу промивки в лунки вносили специфічний імуноферментний кон'югат, мічений пероксидазою, який зв'язувався з антитілами, утворюючи комплекси кон'югат-антитіло-антиген. Після відмивання незв'язаних компонентів в лунки додавали субстратний розчин проявника – хромоген (ТМБ). Пероксидазну реакцію зупиняли, додаючи стоп-реагент. Забарвлення розчину в лунках свідчила про відсутність або наявність в досліджуваних зразках антитіл, специфічних до *Toxoplasma gondii*. Оптичну щільність розчину вимірювали фотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Референтні значення при визначені титру IgG *Toxoplasma gondii* становлять: < 40 МО/мл – негативний результат; 40-50 МО/мл – сумнівний результат; >50 МО/мл – позитивний результат.

2.2.5. Метод визначення абсолютної кількості природних кілерних клітин

Кількість кілерних клітин підраховано на основі універсального методу морфологічного дослідження формених елементів крові [182]. Відносну кількість лімфоцитів в 1 мкл крові визначено шляхом відсоткового підрахунку великих широкоплазменних лімфоцитів (з азурофільною зернистістю) із загальної кількості лімфоцитів. Підрахунок проводився з використанням імерсійної олії та імерсійного об'єктиву (окуляр ×15, об'єктив ×90).

2.2.6. Біохімічні та гематологічні методи дослідження крові

Вивчення і аналіз сироватки крові виконували на напівавтоматичному аналізаторі Evolution 3000 (Biochemical Systems International S.p.A., Італія) . При цьому використовувались стандартні набори реактивів DAC (Республіка Молдова). У сироватці крові тварин визначали ензими: аланінамінотрансферазу (АлАТ, К.Ф.2.6.1.2) і аспартатамінотрансферазу (АсАТ, К.Ф.2.6.1.1) за методом Райтмана-Френкеля та креатинін за методом Яффе, сечовину – за колірною реакцією з діацетилмонооксилом, глюкозу – за глюкооксидазним методом [2].

2.2.7 Копрологічні дослідження фекалій у котів методом відцентрової флотації

У якості флотаційного середовища використовують 33 % розчин сульфату цинку (330 г $ZnSO_4$ та 1000 мл H_2O; густина розчину 1,18–1,2). Зразок свіжого калу у кількості 5 г змішують із невеликою кількістю флотаційного розчину $ZnSO_4$ в паперовому або пластиковому стакані до однорідної маси за допомогою дерев'яної палички чи шпателя. Профільтрувати суміш, яка утворилась через подвійний шар марлі або капронове сито (розмір комірки близько 1 мм). Перелити суміш у центрифужну пробірку на 15 мл та заповнити її флотаційним розчином, до утворення зворотнього меніска та покрити його покривним скельцем. Центрифугують суміш у стаціонарній центрифузі приблизно 5 хвилин, 2500 об/хв. Покривні скельця із пробірок після відцентрової флотації швидко переносять на предметні скельця і досліджують щодо наявності збудників токсоплазмозу за допомогою світлової мікроскопії (збільшенні 400×). У позитивних випадках виявляють дрібні ооцисти сферичної форми із гладкою стінкою, розмір 10 мкм.

2.3. Дані про фармакологічні засоби, що використовувалися під час досліджень

«Дарапрім» – протипротозойний засіб; має протималярійну та антитоксоплазмоїдну дію. Блокує фолатредуктазу, яка переводить фолієву кислоту у фолінову. Активний щодо плазмодіїв та збудника токсоплазмозу, має шизонтоцидну дію. Виявляє активність як щодо плазмодіїв, що знаходяться в кровоносному руслі (хоча і дещо слабше, ніж 4-амінохіноліни), так і щодо плазмодіїв, розташованих у гепатоцитах. Не впливає на статеві форми малярійного плазмодія в організмі людини, але пригнічує запліднення гамонт в організмі переносника. Має спороцидну дію щодо *Plasmodium falciparum* та *Plasmodium vivax* і може знижувати циклічну передачу за умови широкого застосування. Активність щодо збудника токсоплазмозу значною мірою посилюється при його поєднанні з сульфаніламідами.

Ейлес і Коледман [118] показали ще в 1952 році, що протималярійний препарат «Піриметамін», який пригнічує шлях синтезу фолієвої кислоти, захищає мишей від токсоплазмозу. Після повідомлень про успішне лікування у людей [240] ефективність монотерапії «Піриметаміном» також була продемонстрована на мишах, щурах і кроликах [49]. Комбінована терапія з використанням «Піриметаміну» та сульфаніламідів також була успішною згідно досліджень Дж. Беверлі та Б.Фрая [49], а згодом К. Пікетті зі свівавторами [242].

«Глутаргін» – сіль аргініну та глутамінової кислоти . Вони займають важливе місце в процесі забезпечення біохімічних процесів нейтралізації і виведення із організму аміаку, який в свою чергу, є високотоксичним метаболітом обміну азотистих речовин. Гіпоамоніємічні ефекти препарату забезпечуються через активацію знешкодження аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, його зв` язування в нетоксичний глутамін, а також шляхом підсилення його виведення з центральної нервової системи та його екскреції з організму. Через відповідні

властивості «Глутаргіну» знижуються загально токсичні, у тому числі нейротоксичні, ефекти аміаку.

«Глутаргін» виявляє також гепатопротекторну дію, зумовлену антиоксидантним, антигіпоксичним та мембраностабілізуючим властивостями, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах.

«Сульфадимезин» – сульфаніламідний препарат короткої дії. Активний відносно грампозитивних та грамнегативних коків, збудників газової гангрени, шигел, клебсієл, кишкової палички, чуми, холерного вібріона, катаральної пневмонії, сибірської виразки, дифтерії, а також хламідій, актиноміцетів, збудників токсоплазмозу. Діє бактеріостатично. Механізм дії пов'язаний з параамінобензойною кислотою (ПАБК) та конкурентним пригніченням дигідроптероатсинтетази . Вищевказане призводить до порушення синтезу тетрагідрофолієвої кислоти, а вона, в свою чергу, необхідна для синтезу пуринів та піримідинів.

«Трифузол» – діюча речовина-похідне тріазолу. Механізм дії активно діючої субстанції заключається в активізації біохімічних процесів в клітинах тканин. Препарат сприяє зростанню показників специфічного і неспецифічного імунітету, підвищенню кількості Т- і В-лімфоцитів крові. Також для вирішення проблеми вірусних захворювань вчені усього світу надають перевагу синтетичним органічним сполукам різного генезу, що мають у сво єму складі фрагменти ядер гетероциклічних систем. Велика кількість нітрогеновмісних сполук, які за структурою є гетероциклічними та широко використовуються у сільському господарстві, ветеринарії та гуманній медицині належать до синтетичних органічних речовин. Найбільший інтерес серед таких сполук приділяють похідним 1,2,4-тріазолу [14, 209]. У ветеринарній медицині похідні 1,2,4-тріазолу застосовують як гепато- та кардіопротектори, протизапальні, імуномодулюючі препарати, а також сполуки із противірусними та протигрибковими властивостями.

«Фолієва кислота» – додаткове її призначення дозволяє попередити токсичний вплив піріметаміну на червоний кістковий мозок. Клітини організму людини можуть використовувати «Фолієву кислоту» для синтезу нуклеїнових кислот, а токсоплазми — ні [17].

2.4. Методи статистичної обробки даних

Одержані результати статистично обробили з використанням програми OpenEpi за Dean AG версія 3.01Різницю між двома величинами вважали вірогідною за *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Експериментальну складову дисертації проводили з урахуванням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які затверджені та схвалені на Національному конгресі з біоетики [15] із врахуванням необхідності неухильного дотримання міжнародних вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [72], а також національного законодавства, зокрема Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [7].

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Залишається складним та потребує значної уваги епізоотичний стан паразитарних захворювань домашніх тварин, особливо в в умовах середніх і великих населених пунктів нашої країни, адже ситуація має тенденцію до погіршення. У поширенні токсоплазмозу значну роль відіграють коти – дефінітивні хазяї збудника. З організму цього виду тварин виділяється велику кількість ооцист, що потрапляють у оточуюче тварину середовище. Однак для безпосередньо зараження має значення період року, в який відбувається контакт зі збудником, вік, стан імунної системи та наявність супутніх хвороб у тварин.

3.1. Поширення *Toxoplasma gondii* серед тварин в Одеській області

За період проведення моніторингових досліджень було обстежено 1105 тварин, серед яких великої рогатої худоби – 93; овець –102; собак – 458, котів – 452. За результатами досліджень виявлено 316 серопозитивних до *Toxoplasma gondii* тварин з різними особливостями поширення залежно від року, сезону року і виду тварин, статі та породи.

3.1.1. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед собак

Розробка заходів з профілактики та лікування токсоплазмозу неможлива без проведення моніторингових досліджень. Культура харчування домашніх тварин, контроль кількості безпритульних тварин, особливо котів (як дефінітивних хазяїв), є надзвичайно важливим компонентом біологічного ланцюга життєдіяльності збудника і впливає на поширення та ступінь небезпеки відповідного захворювання для суспільства.

Результати досліджень домашніх та безпритульних собак на токсоплазмоз в Одеському регіоні відображено в таблиці 3.1. За період 2016 – 2022 рр. досліджено

458 зразків сироваток крові собак, з них – 354 від домашніх тварин і 104 – від безпритульних.

Таблиця 3.1.

Поширення збудника токсоплазмозу серед домашніх і безпритульних собак в Одеському регіоні (n=458)

Показники	Групи собак	
	Безпритульні	**Домашні**
Кількість досліджених	104	354
Кількість (n) ELISA - позитивних тварин	33	78
Відсоток (%) ELISA- позитивних тварин	31,7	22
95% довірчий інтервал	29,3-32,7	21,1-22,9
Серопозитивні тварини з титрами IgG в межах 1,3 -2,2 МО/мл [min-max], гол/%	20 / 60,6	62 / 79,5
Середнє значення титру, МО/мл [min-max]	1,71±0,36	1,61±0,46*
ELISA- позитивні тварини з титрами IgG в межах 6,7-8,6 МО/мл [min-max], гол/%	7 / 21,1	16 / 20,5
Середнє значення	7,57 ±0,80	9,3±1,00*
ELISA- позитивні тварини з титрами IgG в межах 14,2-17,1 МО/мл [min-max], гол/%	6 / 18,3	-
Середнє значення	15,96±1,03	-

Примітка: *p<0,01 порівняно між домашніми та безпритульними

33 безпритульні собаки виявились позитивно реагуючими до збудника токсопалазмозу (31,7%, 95% ДІ 29,3-32,7). Серед серопозитивних 60,6% (20 тварин) мали титри в межах 1,3 -2,2 МО/мл [min-max] при середньому значенні 1,71±0,36 МО/мл. Дослідженням встановлено, що 7 (21,1%) собак мали титри в межах 6,7-8,6 МО/мл [min-max] при середньому значенні 7,57±0,80 МО/мл, а у 6 (18,3%) встановлені високі титри в межах 14,2-17,1 МО [min-max] при середньому значенні 15,96±1,03, при цьому p≤0,01 в порівнянні з собаками, у яких встановлений середній титр IgG. Аналіз серопозитивних на токсоплазмоз домашніх собак показав, що їх на 9,7% менше ніж безпритульних і відсоток складає 78 собак (22%,

95 % ДІ 21,1-22,9). Значно більше серед домашніх собак поширення серопозитивних з низькими титрами IgG – в межах 1,3 -2,2 МО/мл [min-max] при середньому значенні 1,61±0,46 МО/мл. Хоча серед домашніх собак кількість з титрами IgG в межах 6,7-8,6 МО/мл [min-max] на 9% більша, при цьому не встановлено жодної тварини з титрами в межах 14,2-17,1 МО/мл [min –max].

В таблиці 3.2 продемонстровано поширення токсоплазмозу у домашніх та безпритульних собак залежно від статі. Серед безпритульних псів встановлено більше поширення 38,2% (95% ДІ 35,0-41,0), ніж у сук 28,6% (95% ДІ 23,9-28,1). Достовірність цього показника піддається сумніву, оскільки з загальної кількості досліджених собак більше було сук.

Таблиця 3.2

Поширення *Toxoplasma gondii* серед собак за методом імуноферментного аналізу відповідно до статі та умов існування (n=458)

Стать		**Кількість (n)**	**ELISA - позитивних тварин**	**% ELISA - позитивних тварин**	**95% Довірчий інтервал**
Суки	**безпритульні**	70	20	28,6	23,9-28,1
	домашні	264	40	15,2	13,9-16,1
Пси	**безпритульні**	34	13	38,2	35,0-41,0
	домашні	90	28	31,1	29,1-32,9
Всього		458	111	24,2	

Аналіз серопозитивних домашніх собак показав, що більше серопозитивних було псів 31,1% (28 тварин) (95% ДІ 29,1-32,9), а сук – 15,2 % (40 тварин) (95% ДІ 13,9-16,1). У більшості псів в середньому титр IgG складав 1,61±0,46 МО/мл та коливався в межах 1,2 -2,6 МО/мл [min-max]. Не встановлено суттєвої різниці і у сук, так в середньому титр IgG складав 1,69±0,25 МО/мл і знаходився в межах 1,4 - 2,1 МО/мл [min-max].

Результати досліджень поширення токсоплазмозу серед собак з 2016 по 2022

роки (таблиця 3.3) показують, що відсоток позитивних тварин коливався від мінімального 14,1% (95% ДІ 12,0-16,0) за 2017 рік до 46,7% (95% ДІ 12,0-16,0) (95% ДІ 43,5-48,5) у 2022 році. Для проведення дослідження було обрано вибірку із 134 собак *(Canis lupus familiaris).* Цей показник є мінімально достатнім за 95% довірчого інтервалу і 9,6% очікуваного поширення *Toxoplasma gondii* серед собак, що визначено на основі літературних джерел [66].

Таблиця 3.3.

Поширення *Toxoplasma gondii* серед собак за роками, визначена за методом імуноферментного аналізу (n=458)

Рік дослідження	Показники			
	Кількість (n)	ELISA - позитивних тварин	% ELISA – позитивних тварин	95% довірчий інтервал
2016	35	6	17,1	14,0-20,0
2017	78	11	14,1	12,0-16,0
2018	123	24	19,5	17,4-20,6
2019	65	18	27,7	24,8-29,2
2020	48	8	16,7	13,4-18,6
2021	60	21	35,0	32,7-37,3
2022	49	23	46,7	43,5-48,5
Всього	458	111	24,2	23,2-24,8

Кліматичні коливання (температура та вологість) у різних частинах світу можуть спричинити різне поширення паразита [271].

Різниця між середнім показником позитивних на токсоплазмоз та міжрічною варіацією також має достатнє відхилення. Так впродовж 2016-2018 та 2020 років відсоток позитивних на токсоплазмоз тварин був нижчий в середньому на 7,4%, а за 2019, 2021 та 2022 в середньому на 12,3 % вищий.

Температура може впливати на виживання та інфекційність ооцист *Toxoplasma gondii*, а також на щільність популяції проміжних хазяїв. Навіть незначні зміни температури можуть мати значний вплив на поширення збудника [174]. Аналіз особливостей поширення збудника токсоплазмозу собак залежно від сезону року, а, відповідно і від температури навколишнього середовища, наведений на рисунку 3.1.

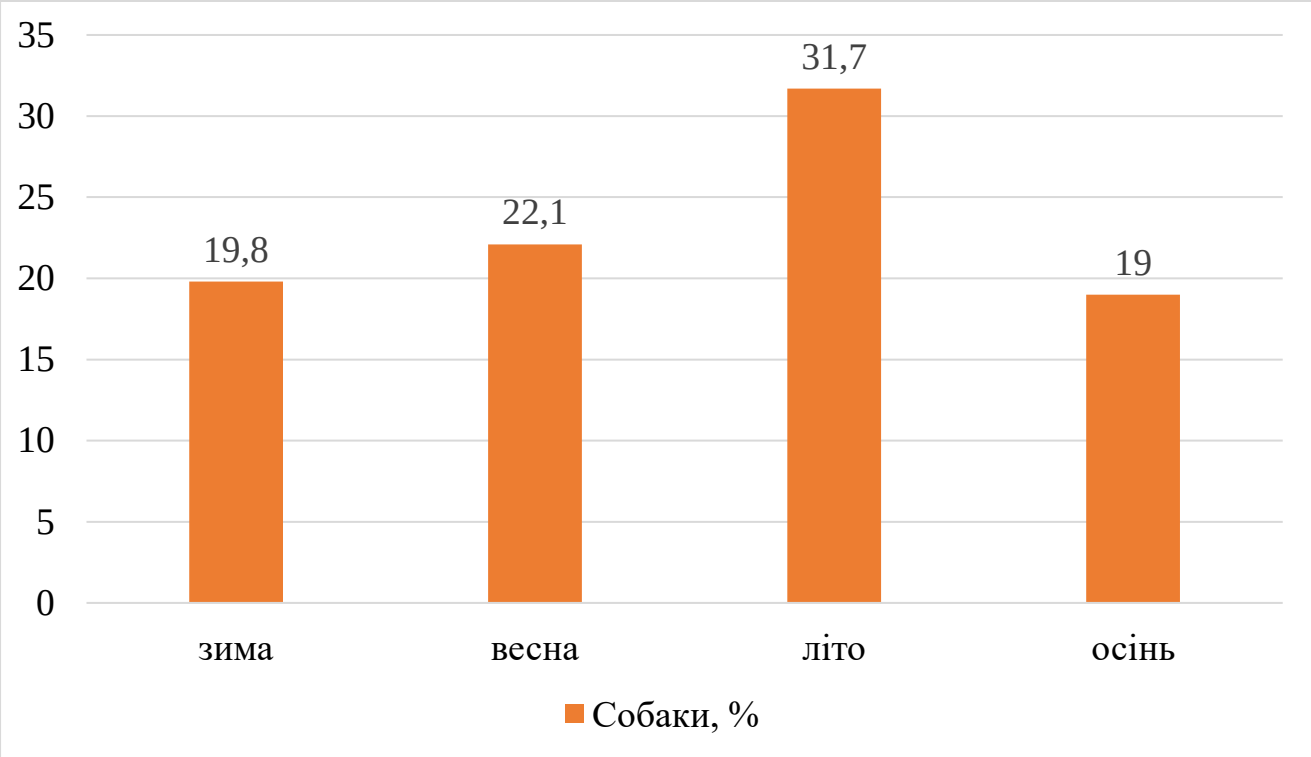


Рис.3.1. Поширення *Toxoplasma gondii* серед собак за методом імуноферментного аналізу залежно від сезону року (n=458)

Так в зимовий період поширення було найнижчим і становило 19,0% (95% ДІ 17,4-20,6). Починаючи з весняного періоду, за підвищення температури, відсоток серопозитивних тварин збільшується до 22,1% (95% ДІ 20,0-24,0). У літній період встановлена найбільше поширення серопозитивних тварин, що становила 31,7% (95% ДІ 28,7-33,3). Відсоток серопозитивних собак знижується у осінній період до 19,8 % (95% ДІ 17,4-20,6).

Отже, кількість позитивно реагуючих до збудника токсоплазмозу за методом імуноферментного аналізу безпритульних та домашніх собак міста Одеси та Одеського регіону є значною і більшою, ніж у домашніх тварин. Проте статистичної вірогідності між значеннями поширення збудника серед сук і псів не виявлено. Вірогідно підтверджено збільшення кількості позитивно реагуючих до *Toxoplasma gondii* собак в теплий період року (літній).

3.1.2. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед котів

Представники родини Felidae є дефінітивними хазяями за токсоплазмозу. У циклі розвитку хвороби найбільш істотну роль відіграють домашні коти *(Felis catus).*

Дані досліджень домашніх та безпритульних котів на токсоплазмоз в Одеському регіоні відображено в таблиці 3.4. За період з 2016 по 2022 рр. досліджено 452 проб сироваток крові котів. З них 407 проб сироваток крові від домашніх і 45 від безпритульних.

Поширення токсоплазмозу серед безпритульних котів значно більша, ніж аналогічний показник серед собак і становить 68,8% (31 тварина). Серед серопозитивних 74,2% (23 тварин) мали титри IgG в межах 1,2-3,0 МО/мл [min-max] при середньому його значенні 1,74±0,58 МО/мл.

Дослідженням встановлено, що 8 (25,8%) котів мали титри IgG в межах 3,8-8,2 МО/мл [min-max] при середньому значенні 4,3±0,34 ($p<0,01$). Аналіз серопозитивних на токсоплазмоз домашніх котів показав, що їх в 2,8 рази менше, ніж безпритульних і відсоток складає 24,4% (87 котів).

Практично однаковий відсоток серед домашніх та безпритульних котів поширення серопозитивних з низькими титрами IgG – в межах 1,2 -3,0 МО/мл [min-max] при середньому значенні 1,95±0,53 МО/мл ($p<0,01$).

На відміну від собак, у котів не встановлено жодної тварини з титрами вище за 10,0 МО/мл.

Таблиця 3.4

Особливості поширення токсоплазмозу серед котів в Одеському регіоні (n=452)

Показники	Групи котів	
	Безпритульні	**Домашні**
Кількість досліджених	45	407
Кількість (n) ELISA - позитивних тварин	31	87
Відсоток (%) ELISA- позитивних тварин	68,8	24,4
95% Довірчий інтервал	49-87	17,7-30,3
ELISA – позитивні тварини з титрами IgG в межах 1,2 -3,0 МО/мл [min –max], гол/%	23 / 74,2	67 / 76,5
Середнє значення	1,74±0,58	1,95±0,53*
ELISA - позитивні тварини з титрами IgG в межах 3,8-8,2 МО/мл [min –max], гол/%	8 / 25,8	20 / 23,5
Середнє значення титру, МО/мл [min-max]	4,3 ±0,34	6,4±1,55*

Примітка: *p<0,01 порівняно між домашніми та безпритульними тваринами

В таблиці 3.5 наведено результати дослідження поширення збудника токсоплазмозу залежно від статі серед домашніх і безпритульних котів.

Серед безпритульних кішок поширення було більшим, ніж у домашніх і становила 68,9% проти 24,6% у домашніх. При цьому середнє значення титру IgG у домашніх кішок вірогідно більше і складає 1,91±0,56 МО/мл, ніж у безпритульних – 1,83±0,53 МО/мл (p<0,01).

Таблиця 3.5.

Поширення *Toxoplasma gondii* серед котів, визначена за методом імуноферментного аналізу відповідно до статі та умов існування (n=452)

Стать		*n*	ELISA - позитивних тварин	% ELISA - позитивних тварин	95% довірчий інтервал
Кішки	**безпритульні**	29	21	68,9	51,6-84,4
	домашні	280	69	24,6	18,7-29,3
Коти	**безпритульні**	16	10	62,5	40,0-84,0
	домашні	127	18	14,2	6,2-21,8
Всього		452	118	26,1	

Серед домашніх кішок більший відсоток тварин з титрами IgG в межах 3,8-8,2 МО/мл [min–max]. Тварин з такими титрами серед безпритульних кішок не встановлено, а у безпритульних котів він становив 18% від серопозитивних проти 25% у домашніх. Достатньо великий відсоток поширення серед безпритульних котів має великий діапазон довірчого інтервалу, тому для більш точної оцінки достовірного відсотку, бажано збільшити вибірку тварин.

Поширення *Toxoplasma gondii* серед котів є значним, проте суттєво відрізняється у різних країнах світу. Для розрахунку вибірки було використано 16,3% (у Бразилії) і 65,2% (у Франції), як значення очікуваної поширення збудника і 95%, як рівень довірчого інтервалу [19, 74]. Розмір вибірки варіював, залежно від року, від 22 до 129 котів. Всього досліджено 452 коти.

Середній відсоток позитивно реагуючих до збудника токсоплазмозу котів за 7 років становив 26,1% (95% ДІ 20,0-32,0) (таблиця 3.6.). У 2017 році цей показник становив лише 11,5% (95% ДІ 5,3-27,3), а в 2022 збільшився в 4 рази до 45,5% (95% ДІ 17,8-72,2), при цьому розміри вибірки відрізнялися лише на 10 тварин. Найбільша кількість досліджених котів була у 2018 році, але при цьому серопозитивних було менше за середній семирічний показник поширення. В 2022

році за найменшої кількості досліджених тварин відсоток серопозитивних був у 1,75 рази більший за середній.

Таблиця 3.6

Поширення *Toxoplasma gondii* у відповідності до років досліджень серед котів, визначена за методом імуноферментного аналізу (n=458)

Рік дослідження	Показники			
	Кількість (n)	*n* ELISA - позитивних тварин	% ELISA – позитивних тварин	95% Довірчий інтервал
2016	66	18	27,3	11,3-42,7
2017	61	7	11,5	5,3-27,3
2018	129	28	21,7	9,8-32,2
2019	59	15	25,4	8,4-41,6
2020	44	8	18,2	1,2-37,2
2021	71	32	45,0	29,9-60,1
2022	22	10	45,5	17,8-72,2
Всього	452	118	26,1	20,0-32,0

Для наземних тварин більш висока температура може збільшити їх чисельність, особливо гризунів, які знаходяться у біологічному циклі розвитку *Toxoplasma gondii*. Також вони є об'єктом полювання в тому числі для котів [161]. При дослідженні котів на токсоплазмоз виявили взаємозв'язок між кількістю виявлених хворих тварин та сезонами року.

Кількість серопозитивних тварин за сезонами року відображено на рисунку 3.2. Так, за низьких температур в осінній та зимовий періоди відсоток серопозитивних котів був менший – 18,2% та 18,3% (95% ДІ 10,6-25,4 та 18,3-26,6).

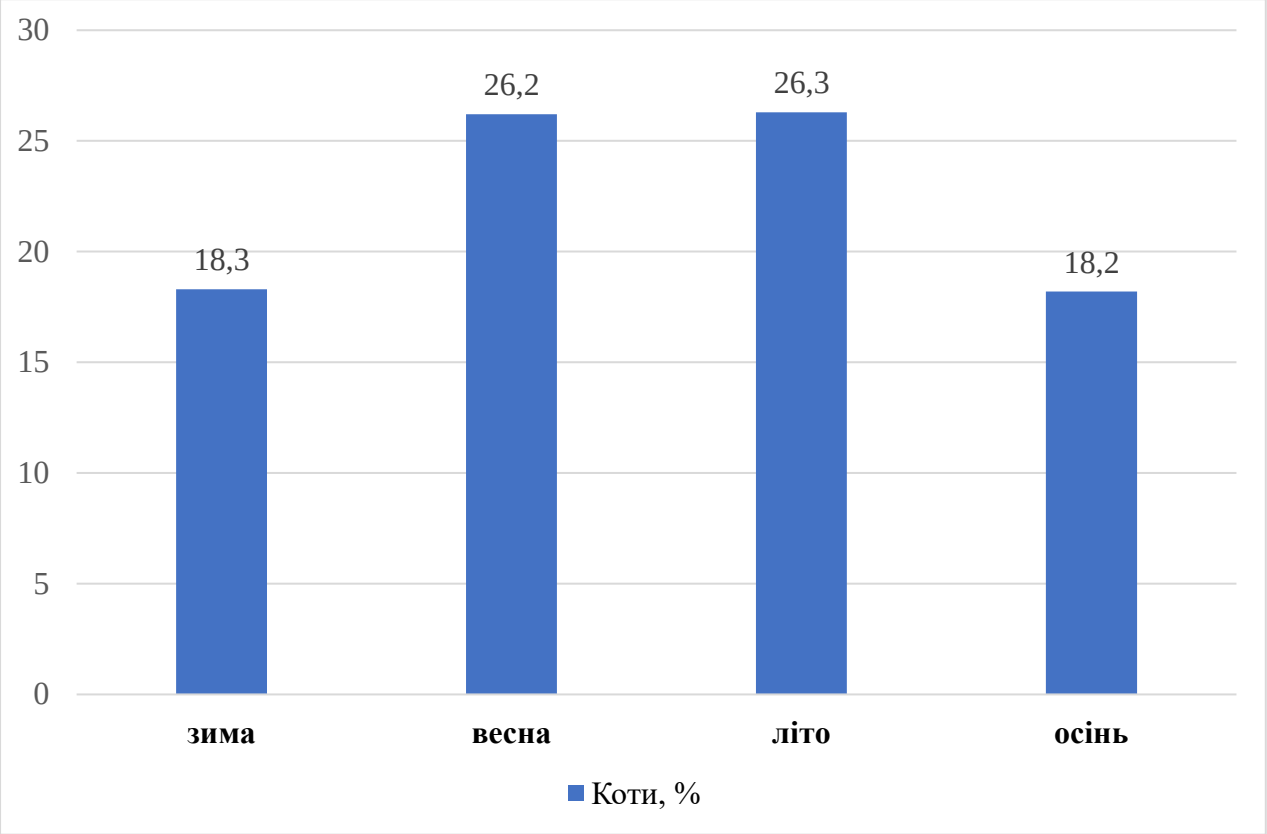


Рис.3.2. Поширення *Toxoplasma gondii* серед котів за методом імуноферментного аналізу залежно від сезону року (n=452)

Визначено збільшення відсотку позитивних на токсоплазмоз котів з підвищенням температури навколишнього середовища, а саме на рівні 26,2% (95% ДІ 16,4-35,6) у весняний та 26,3% (95% ДІ 15,9-36,1) у літній період.

Отже, встановлено поширення *Toxoplasma gondii* серед домашніх та безпритульних котів на території міста Одеси та Одеського регіону на рівні 24,4% та 68,8% відповідно. Не встановлено суттєвої різниці щодо поширення збудника у котів з титрами IgG в межах 1,2 -3,0 МО/мл [min-max], залежно від умов існування, а саме досліджувались домашні чи безпритульні тварини. Кількість кішок, що позитивно реагували на наявність збудника токсоплазмозу, виявилася вищою у безпритульних 68,9% (95% ДІ 51,6-84,4), ніж 24,6% (95% ДІ 18,7-29,3) у домашніх тварин. На нашу думку, більше поширення токсоплазмозу серед кішок, ніж котів

(як домашніх, так і безпритульних) від досліджених, пов’язана з більшою кількістю тварин цієї статі, власники яких зверталися до ветеринарних клінік.

3.1.3. Вплив метеорологічних показників на поширення токсоплазмозу у собак та котів

Зв’язок між навколишнім середовищем і паразитарними захворюваннями не завжди є однозначним, але все ж він існує. Зміна клімату безпосередньо спричиняє підвищення температури та впливає на погодні умови, які опосередковано можуть змінити просторові структури переносників хвороб [136].

В таблиці 3.7 наведені метеорологічні дані гідрометеорологічного центрів Чорного та Азовського морів за період з 2016 по 2022 роки та відсоток серопозитивних на токсоплазмоз собак та котів.

Таблиця 3.7

Поширення збудника токсоплазмозу собак та котів залежно від метеорологічних показників

Роки дослідження	Відсоток серопозитивних на токсоплазмоз, %		Метеорологічні показники*		
	собак	котів	Середньо-річна температура, ºС	Відносна вологість, %	Середньо-річна сума опадів, мм
2016	17,1	27,3	11,8	69,3	9,22
2017	14,1	11,5	12,1	68,2	8,93
2018	19,5	21,7	11,5	73,19	10,88
2019	27,7	25,4	11,7	71,76	7,33
2020	16,7	18,2	12,0	69,05	7,8
2021	35,0	45,0	11,4	72,74	14,4
2022	46,7	45,5	12,4	68,1	5,36

* за даними гідрометеорологічного центрів Чорного та Азовського морів

За результатами спостережень не встановлено чіткої закономірності поширення збудника токсоплазмозу у відповідності до метеорологічних показників. Так, збільшення середньорічної температури у 2014 році до 12,1ºС супроводжувалося зменшенням відсотку позитивних на токсоплазмоз як котів, так і собак. Така тенденція також встановлена і у 2020 році, проте у 2021-2022 роках збільшення позитивних тварин не залежало від середньорічної температури. Можна припустити, що збільшення опадів створює умови для поширення ооцист в навколишньому середовищі. Нашими дослідженнями не встановлено чіткої залежності між поширеністю збудника токсоплазмозу та середньорічною сумою опадів та відповідно і відносною вологістю.

Відсутність чітких закономірностей у поширенні токсоплазмозу з наведеними метеорологічними показниками не дозволяє стверджувати, що це встановлений факт. Вочевидь є необхідність в охопленні більшої кількості тварин в дослідженнях та встановлення впливу інших ланок біологічного ланцюгу розмноження токсоплазми, таких як популяційна активність мишоподібних гризунів тощо.

3.1.4. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед великої рогатої худоби

Вперше були проведені моніторингові дослідження зразків сироватки крові ВРХ щодо виявлення антитіл до *Toxoplasma gondii* на півдні Одещини.

За літературними даними ступінь поширення збудника токсоплазмозу серед великої рогатої худоби в середньому становить в межах 14% [3]. Поголів'я великої рогатої худоби в Одеській області протягом останніх трьох років поступово зменшувалось з 154,9 тис. у 2019 році до 135,7 тис. у 2022 [4]. Основними породами, які поширені в господарствах Одещини є червона степова, українська чорноряба молочна та голштинська.

Слід зазначити, що дослідні тварини утримувалися не пасовищним методом. Всього було досліджено 93 зразки сироватки крові корів середньою живою вагою 450 кг та 5-7 річного віку. З усіх досліджених тварин 62,4% (58 голів) виявились негативно реагуючими, 18,2 % (17 гол) – сумнівно та 19,4% (18 гол) – позитивно реагуючими на *Toxoplasma gondii* за результатами досліджень з використанням імуноферментного аналізу. До сумнівно реагуючих відносили тварин, у яких за результатами досліджень титр антитіл знаходився в межах від 40 до 50 МО/мл. В будь якому випадку тварини з сумнівним титром імовірно контактували зі збудником *Toxoplasma gondii,* і на момент дослідження їх рівень антитіл або збільшується, або зменшується. Для подальшого уточнення щодо встановленого сумнівного результату, за тваринами встановлено клінічний контроль та обмеження використання продукції.

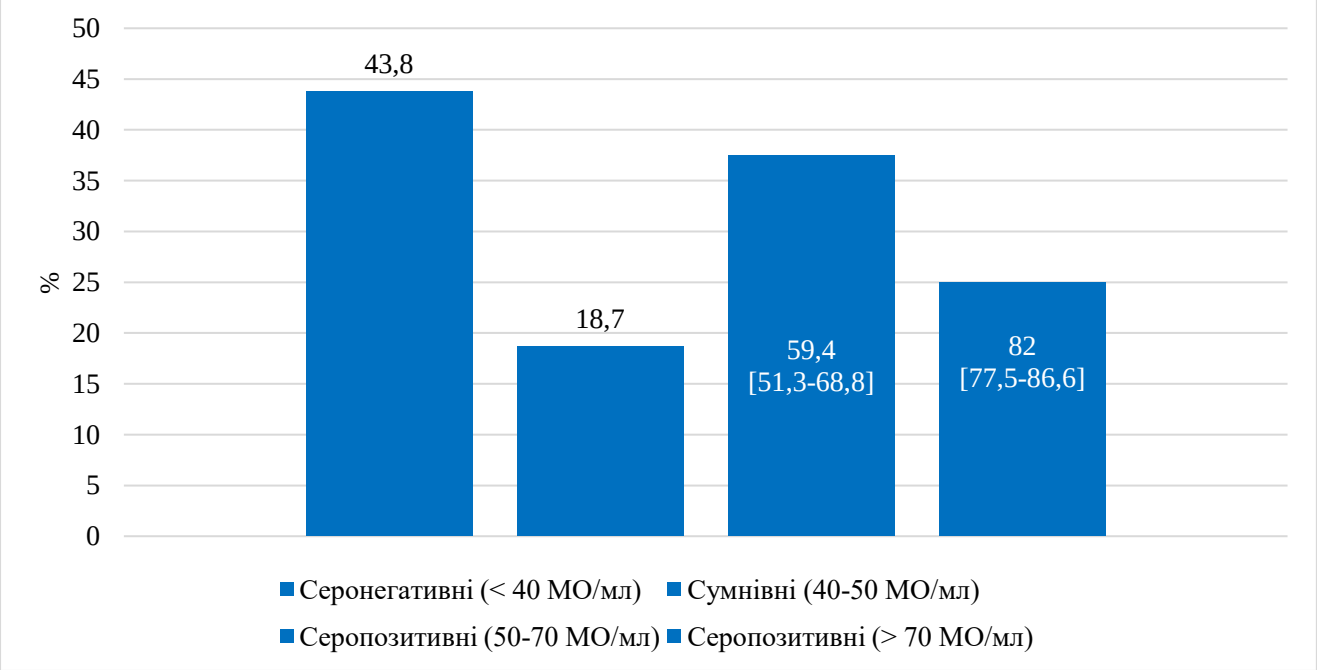


Рис. 3.3. Розподіл досліджуваних зразків сироватки крові ВРХ за результатами встановленого титру антитіл проти *Toxoplasma gondii*

У відсотковому відношення поширення *Toxoplasma gondii* серед ВРХ Київської, Хмельницької, Житомирської, і Львівської областей нашої країни за результатами проведених науковцями досліджень склало 10,3% [3]. Існують дані,

що на поширення збудника токсоплазмозу впливає порода [26]. Аналіз наших результатів в яких були досліджені зразки крові корів червоної степової (ЧСП) та голштинської породи (ГП) показав залежність між породою та відсотком серопозитивних тварин. Так, серед 54 корів ЧСП 6 тварин (11,1%) виявились серопозитивними з середнім титром IgG 60,05±9,14 МО/мл [8,33-13,7] та коефіцієнтом варіації < 10 (таблиця 3.8.).

Таблиця 3.8.

Поширення *Toxoplasma gondii* серед великої рогатої худоби, визначена за методом імуноферментного аналізу відповідно породи (n=93)

Показники	Породи корів	
	Червона степова	Голштинська
Кількість досліджених	54	39
Кількість (n) ELISA - позитивних тварин	6	12
Відсоток (%) ELISA- позитивних тварин	11,1	30,8
95% довірчий інтервал	8,33-13,7	26,9-33,1
Кількість серопозитивних тварин з титрами IgG в межах 50-70 МО/мл [min – max], гол/%	6 / 100	6 / 50
Середнє значення титру антитіл	60,05±9,14	58,73±1,33*
ELISA- позитивних з титрами IgG > 70 МО/мл, гол/%	-	6 / 50
Середнє значення титру антитіл	-	82,1±1,00

Примітка.*p<0,05 порівняно між породами корів

Поширення цього паразита серед корів ГП була значно більшою і складала 30,8%(12 голів), при цьому 50 % корів мали титри IgG в межах 50-70 МО/мл, середній титр антитіл при цьому складав 58,73±1,33 МО/мл. Показник ELISA - позитивних з титрами IgG > 70 МО/мл серед корів ГП становив 50% (6 гол), середнє значення при цьому дорівнювало 82,1±14,08 МО/мл [77,5-86,6] з середнім коефіцієнтом варіації 20,1. Не виявлено корів КЧП з титром IgG > 70 МО/мл.

У ході проведених досліджень статистично вірогідним виявився різний

рівень поширення збудника токсоплазмозу залежно від породи тварин.

За авторськими анамнестичними даними яловичина для власників собак і котів, які є противниками раціону з сухих кормів, є основною м'ясною складовою раціону домашніх улюбленців. У зв`язку з тим, що недостатньо термічно оброблене м'ясо продуктивних тварин виступає джерелом зараження на токсоплазмоз людини, надзвичайно актуальним питанням в умовах сьогодення залишається вивчення аналізу ризиків їх зараження і усунення.

3.1.5. Особливості поширення *Toxoplasma gondii* серед овець

Автором вперше проведені моніторингові дослідження зразків сироватки крові овець щодо виявлення антитіл до *Toxoplasma gondii* на півдні Одещини. Вівчарство є традиційним видом тваринництва на півдні Одещини, але разом з тим протягом трьох років відбулося зменшення поголів'я овець з 319,1 до 268,8 тис. голів [4].

Тварини, у яких відбирали кров для дослідження, утримувалися пасовищним методом. Всього було досліджено 102 проби крові від овець, в т.ч. 51 ярка та 51 баранець цигайської породи, приазовський тип середньою живою вагою 48 кг та 4-річного віку. На рис 3.4. продемонстровано розподіл досліджуваних проб овець за показником титру антитіл проти *Toxoplasma gondii***.** З усіх досліджених тварин 26,5% (27 голів) виявились негативно, 5,9 % (6 голів) сумнівно та 67,6% (69 голів) позитивно реагуючими до *Toxoplasma gondii* за результатами досліджень з використанням імуноферментного аналізу.

До сумнівно реагуючих відносили тварин, у яких за результатами досліджень титр антитіл знаходився в межах від 40 до 50 МО/мл. В досліджуваних пробах сироваток крові овець не встановлено титру від 50 до 100 МО/мл. Більшість тварин, а саме 47%, мали титри антитіл більше за 200 МО/мл.

Серед досліджених овець різних областей України (таблиця 3.9.) було виявлено позитивно реагуючих до збудника токсоплазмозу. Поширення збудника

серед тварин у зазначених областях варіювала від 16 % (95 % ДІ 5,3-34,2) до 85,7 % і у середньому становило 31,7 % [3].

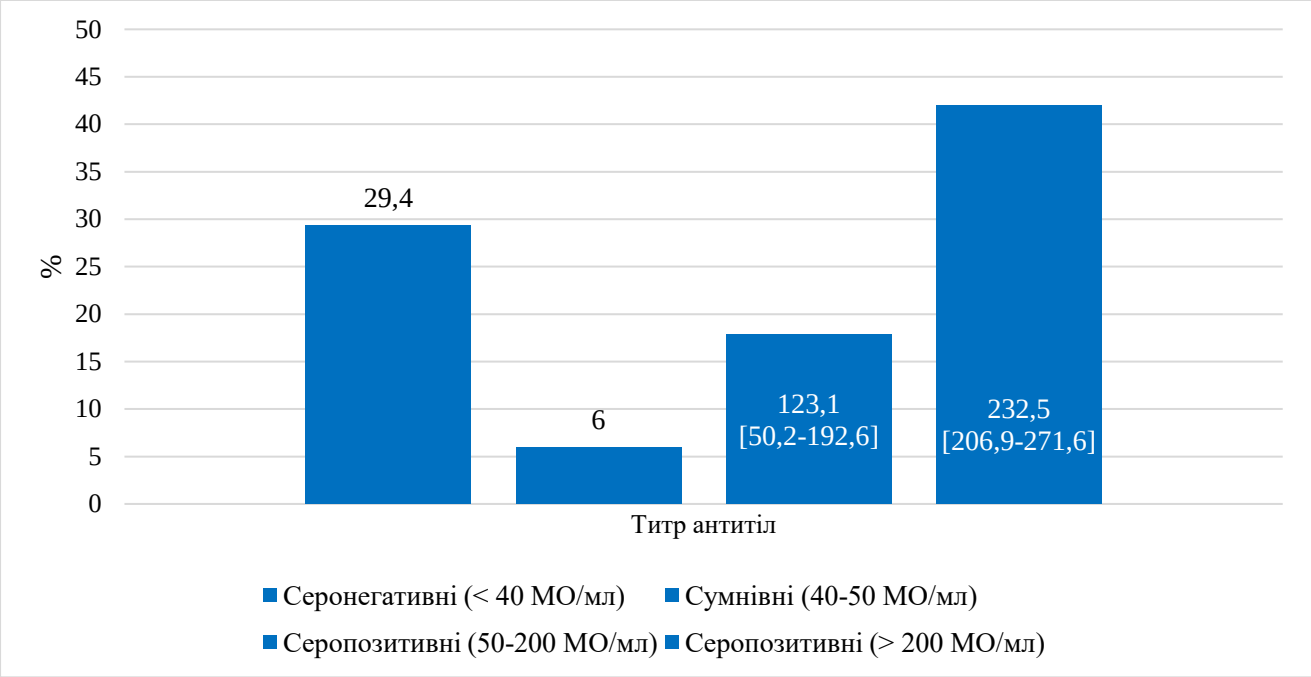


Рис. 3.4. Розподіл досліджуваних зразків сироватки крові овець за результататом встановленого титру антитіл проти *Toxoplasma gondii*

Таблиця 3.9.

Поширення *Toxoplasma gondii* серед овець, визначена за методом імуноферментного аналізу відповідно породи (n=102)

Показники	Вівці	
	Ярки	Баранці
Кількість досліджених	51	51
Кількість (n) ELISA- позитивних тварин	36	33
Відсоток (%) ELISA- позитивних тварин	70,6	64,7
95% довірчий інтервал	61,5-78,5	55,5-72,5
ELISA- позитивних з титрами IgG в межах 100-200 МО/мл, гол/%	9 / 25,0	12 / 36,4
Середнє значення титру антитіл, МО/мл [min-max]	149,0±25,7 [112,1-192,6]	154,0±18,2 [150,2-178,0]
ELISA- позитивних з титрами IgG > 200, гол/%	27 / 75,0	21 / 63,6
Середнє значення титру антитіл,МО/мл [min-max]	243,6±17,8 [217,8-271,6]	219,0±14,05* [206,9-247,8]

Примітка.*p<0,05 порівняно між ярками та баранцями

Зареєстровано більше позитивних до токсоплазмозу ярок, ніж баранців, але різниця складає лише 3 голови (таблиця 3.9.). Серед досліджених 51 зразку сироватки крові ярок позитивними виявились 36 зразків (70,6%; 95 % ДІ 24-36,3), а негативними – 15 (29,4 %). В той же час серед досліджених 51 зразка сироватки крові баранів у 33 із них виявили позитивну реакцію (64,7 %; 95 % ДІ 55,5-72,5), а 18 – негативну (36,4%). Дослідженнями встановлено, що серопозитивних баранців з титрами IgG в межах 100-200 МО/мл було на 11,4% більше, середнє значення при цьому у баранців склало 154,0±18,2 МО/мл проти 149,0±25,7 МО/мл у ярок. Встановлені достовірні ($p<0,05$) зміни у середньому значенні серопозитивних ярок та баранців з титрами IgG > 200 МО/мл.

Отже, серед досліджених овець півдня Одещини встановлено значну кількість позитивно реагуючих до збудника токсоплазмозу. Поширення збудника серед тварин у зазначеному регіоні варіювало від 64,7 % (95 % ДІ 58,0-70,0) у баранців – до 70,6 % у ярок і в середньому становила 67,6%. Враховуючи той факт, що баранина займає достатньо високий відсоток у раціоні як населення регіону, так і домашніх всеїдних і готується в багатьох випадках у формі «барбекю», вона з високим відсотком вірогідності може бути джерелом зараження на токсоплазмоз.

3.2. Аналіз методів лабораторного дослідження збудника токсоплазмозу в тушах великої і дрібної рогатої худоби та біологічному матеріалі котів

Toxoplasma gondii є зоонозним паразитом, який може передаватися від тварин до людини. Котячі, включно з домашніми котами, є дефінітивними хазяями, які можуть виділяти ооцисти збудника разом із фекаліями. На додаток до інфекцій, які виникають через випадкове пероральне вживання їжі або води, зараженої ооцистами, передбачається, що значна частина уражених людей могла заразитися під час споживання м’яса або інших продуктів тваринного походження, які містили *Toxoplasma gondii*. Оскільки сільськогосподарські тварини є прямим джерелом інвазії для людини, а також можливим резервуаром паразита, важливо

контролювати інвазію *Toxoplasma gondii* у худоби. Крім того, *Toxoplasma gondii* також може бути патогенним для худоби, а також причиною значних економічних втрат в деяких регіонах і окремих системах ведення господарства.

3.2.1. Визначення *Toxoplasma gondii* у м`язовій тканині туш великої рогатої худоби та овець

Toxoplasma gondii має тропність до м'язової та нервової тканин, тому найчастіше уражаються паренхіматозні органи, м'язи та головний мозок, а також міокард та ендокринні залози [92]. Використання для годівлі домашніх тварин в нашій країні сирого м'яса та субпродуктів від великої та дрібної рогатої худоби є достатньо поширеним явищем. Слід зазначити, що правилами ветеринарно санітарного контролю не передбачено обов`язкового дослідження на на наявність збудника токсоплазмозу туш та субпродуктів, які реалізуються. Також відсутні рекомендації щодо відбору проб та пробопідготовки для досліджень в умовах лабораторії. Інформація щодо виявлення токсоплазм у м'ясі та субпродуктах, які використовує в їжу як людина, так і тварини в Україні відсутня.

Для авторських досліджень відбирали післязабійні зразки м'язів серопозитивних овець та великої рогатої худоби. На рис 3.5 та 3.6 представлені дані імуноферментного дослідження гомогенатів м'язів та тканин туш великої рогатої худоби і овець. Позитивні титри встановлені в пробах різних видів м'язів. Середній показник титру антитіл в гомогенаті у великої рогатої худоби був нижчим за овець, проте в пробах трьох видів м'язів він є вищим, ніж у овець. Так, середній показник титру антитіл в пробах діафрагми ВРХ становив 51,0 МО/мл, а у овець – 54,3 МО/мл. В пробах м'язів стегна у великої рогатої худоби в середньому – 51,8 МО/мл, а у – овець 53,2 МО/мл. В гомогенатах паренхіматозних органів як у худоби, так і у овець титр специфічних антитіл був значно нижчий за м'язову тканину. Такі особливості показників титру антитіл в м'язах та паренхіматозних органах імовірно пов'язані з активністю збудника щодо уникнення імунологічного нагляду, оскільки

відомо, що в легенях, нирках та печінці фізіологічна активність імунної системи значно вища

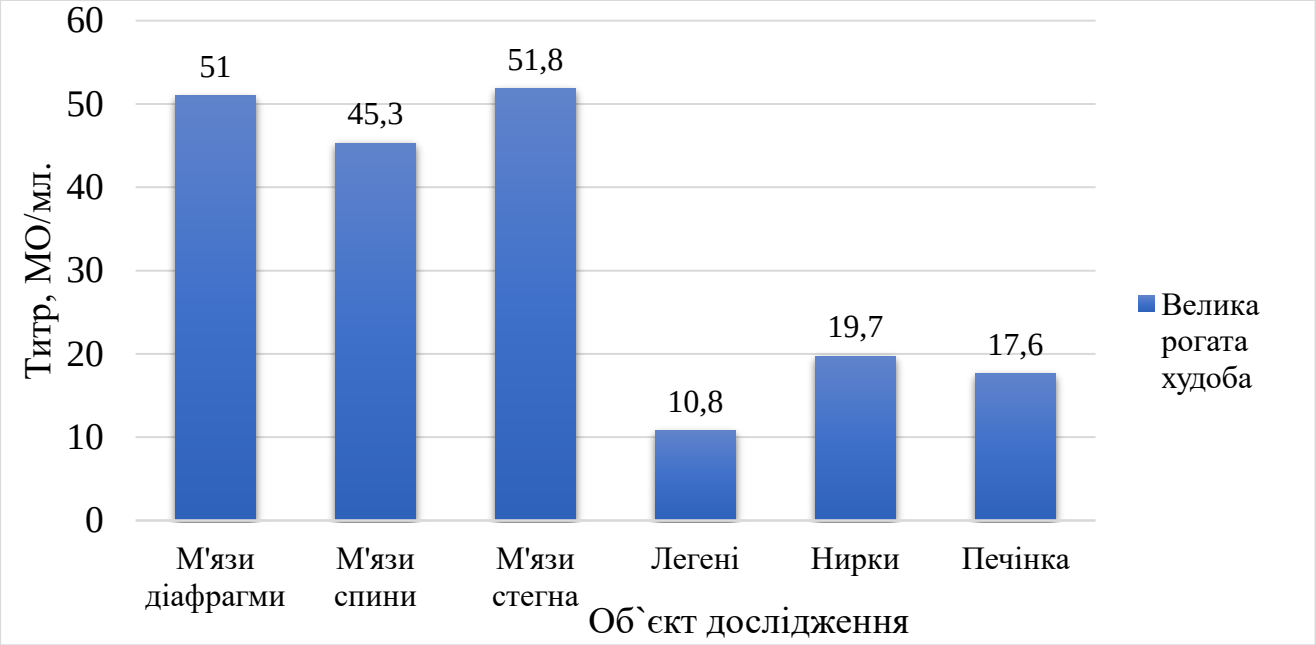


Рис. 3.5. Титр антитіл (IgG) у різних м`язах та тканинах тварин позитивних на токсоплазмоз ВРХ, МО/мл

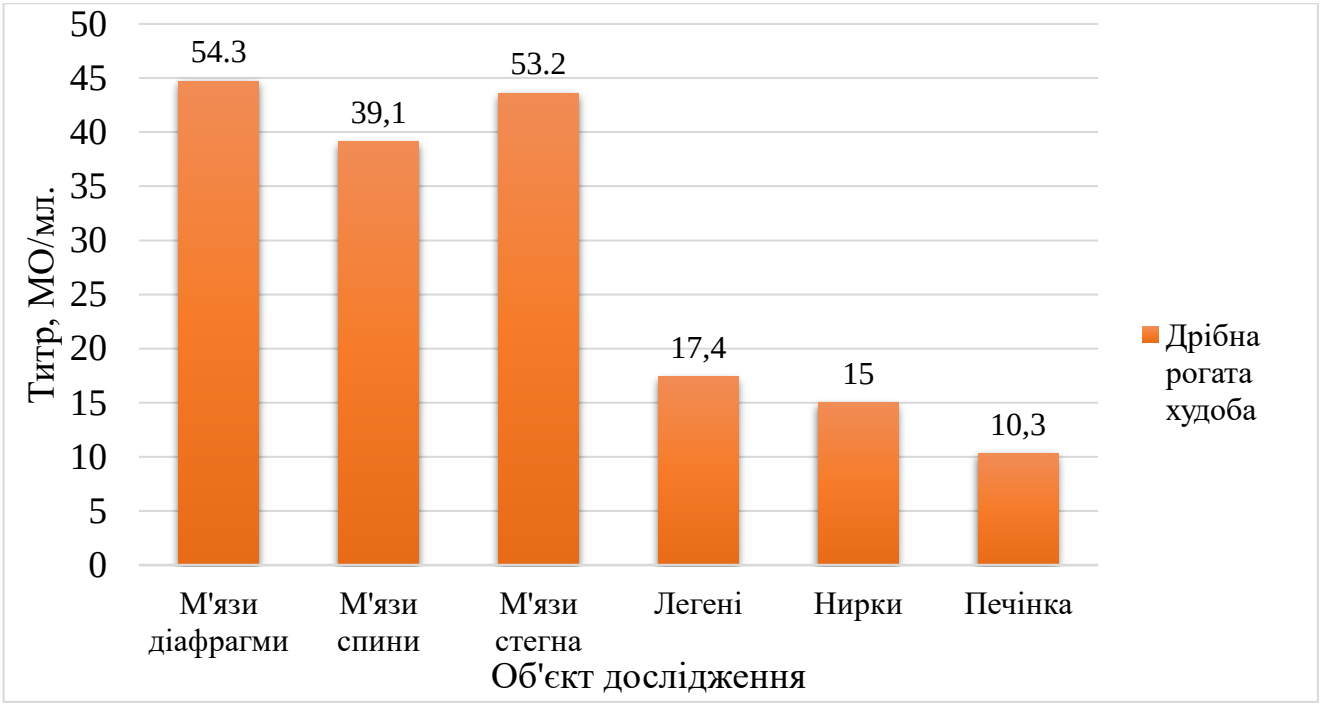


Рис. 3.6. Титр антитіл (IgG) у різних м`язах та тканинах тварин позитивних на токсоплазмоз овець, МО/мл

Отже, за результатами післязабійних досліджень зразків м'язів , які були відібрані від серопозитивних на токсоплазмоз тварин встановлено, що м'язи стегна та діафрагми є оптимальними частинами туш, від яких слід відбирати проби для проведення лабораторних досліджень. Враховуючи, що м'язи діафрагми відбираються планово, і для інших досліджень це спростить методику відбору проб для дослідження на токсоплазмоз та не вплине на товарний вигляд самої туші.

3.2.2 Порівняння методів дослідження сироватки крові та фекалій котів на токсоплазмоз

Коти відіграють важливу роль у передачі *Toxoplasma gondii* через виділення ооцист у фекаліях, які набувають інвазійних властивостей у навколишньому середовищі і можуть статти джерелом зараження для тварин і людини. Серологічні дослідження, такі як імуноферментний аналіз, підтверджують наявність антитіл до збудника токсоплазмозу у котів, тому ці методи можна використовувати для встановлення діагнозу та відповідно призначення лікування [313]. Існує думка, що коти можуть виділяти мільйони ооцист протягом дуже короткого періоду (2–3 тижні) після первинного зараження, але лише 1% котів у популяції можуть виділяти ооцисти після повторного зараження. Тому виявити у фекаліях котів ооцисти вдається вкрай рідко [92].

Проведені нами дослідження сироватки крові безпритульних котів встановили наявність специфічних IgG до збудника токсоплазмозу у 22 тварин, що становить 26,2% від загальної кількості досліджених. Одночасно у фекаліях цих тварин визначали наявність спорульованих або неспорульованих токсоплазмоподібних ооцист методом відцентрової флотації. За результатами досліджень лише у однієї тварини у фекаліях було встановлено наявність ооцист (рис 3.7.).

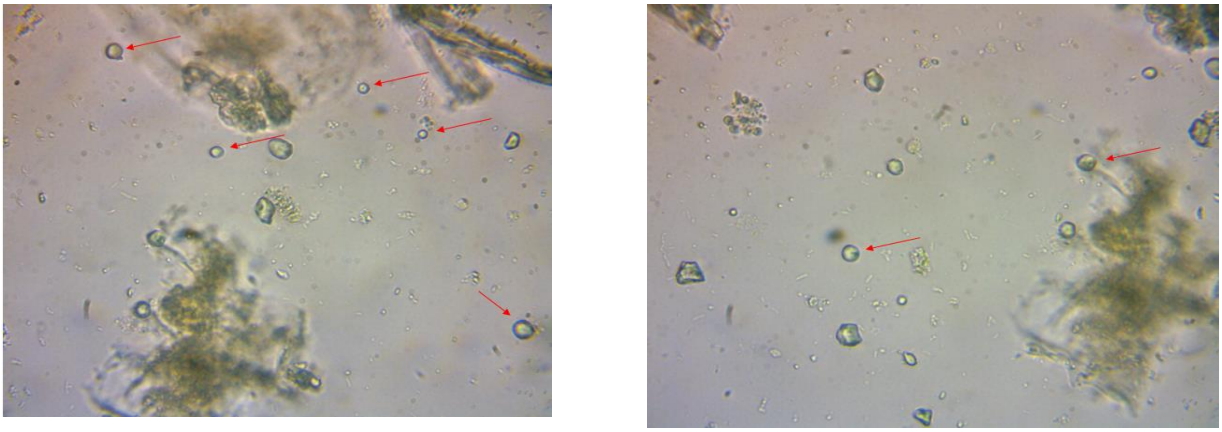


Рис.3.7. Ооцисти токсоплазм у мазку фекалій (вказані стрілочками) (збільшенні 400×).

Слід зазначити, що титр специфічних імуноглобулінів в цієї тварини становив 7,2 ОД/мл, що є достатньо високим показником. На підставі отриманих даних можна підтвердити, що виділення ооцист дефінітивним хазяїном відбувається в певний період біологічного розвитку збудника. Встановлений при цьому високий титр IgG може свідчити про те, що виділення цист супроводжується активацією імунної системи, яка, вочевидь, намагається обмежити поширення збудника в тканинах організму.

3.3. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у собак та котів

Своєчасне виявлення токсоплазмозу у собак і котів в умовах ветеринарних клінік зазвичай є складним. По-перше, це пов’язано з різноманітними клінічними проявами як у собак, так і у котів. Як правило, прояв гострої форми не має специфічності, тому терапевтичний підхід направлений на лікування того чи іншого органу, функція якого була порушена. По-,друге недостатня інформованість ветеринарних лікарів щодо поширення цього захворювання та особливостей перебігу його в організмі тварин, не мотивує їх розглядати токсоплазмоз як етіологічний фактор. По-третє, навіть у випадку встановлення діагнозу на токсоплазмоз відсутня достатня експериментальна база щодо терапевтичних підходів та індивідуального добору фармакологічних засобів для кожного окремого

випадку. Слід також зазначити, що в зв'язку з несвоєчасним діагностуванням токсоплазмозу у домашніх тварин розвивається хронічна форма, яка пов'язана з інтрацелюлярним розміщенням збудника (ендозоїд), а, відповідно, і неможливістю його елімінації з організму.

3.3.1. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у собак

Усі некотячі тварини, а також люди, є проміжними хазяями. Існує три стадії життєвого циклу найпростіших, що пояснює їх біологічний успіх. По-перше, тахізоїти активно розмножуються в тканинах, швидко поширюються практично в всіх органах і викликають більшу частину патології. Коли вони досягають певних тканин (центральної нервової системи, м'язів і внутрішніх органів), вони перетворюються на брадизоїти, які залишаються латентними у формі цисти, що призводить до хронічної стадії інвазії протягом усього життя, поки дефінітивний хазяїн не проковтне тканину. Клінічний прояв токсоплазмозу у собак і котів має широкий спектр проявів. Це можуть бути загальні симптоми, такі як лихоманка та задишка, а також більш специфічні ознаки, що включають респіраторні, нервові, шкірні та очні ознаки ураження вказаних органів та систем.

Під час проведення дослідження позитивно реагуючих на токсоплазмоз 78 домашніх собак розділили на групи згідно симптомокомлексу, який був встановлений під час першого візиту у ветеринарну клініку та анамнестичних даних про тварину. Аналізували раціон собак, вік, тривалість перебігу клінічних ознак до відбору аналізу на токсоплазмоз, місце перебування тварини (сільська чи міська місцевість).

Під час збору анамнестичних даних щодо характеру харчування, а саме присутності в раціоні сирих м'ясних продуктів, встановили, що лише 47% власників тварин вказали на періодичну присутність сирого м'яса в раціоні. З опитаних 28% не можуть підтвердити, але і не можуть спростувати факт присутності сирих м'ясних продуктів. Аналіз місця помешкання собак показав, шо

в 82% випадках тварини або живуть в приватних будинках, або систематично відвідують сільську місцевість. За результатами опитування власників тварин щодо тривалості перебігу клінічних ознак до відбору крові та аналізу на токсоплазмоз встановлено, що 88% власників відвідували вже декілька ветеринарних клінік та проходили певну терапію в середньому протягом 5-7 місяців. Відповідно 12% вперше звернулися до ветеринарної клініки відразу після прояву клінічних ознак.

В таблиці 3.10. продемонстровані дані клінічного прояву токсоплазмозу у собак. Встановлено, що існує певна закономірність між середнім віком собак, титром специфічних IgG та клінічним проявом токсоплазмозу. Так, у позитивних на токсоплазмоз собак з клінічними ознаками ураження нервової системи титр специфічних IgG становив в середньому 8,48±0,66 МО/мл, що є найвищим показником в порівнянні з іншими групами. Встановлено, що за токсоплазмозу в 20,5% випадків проявляються ознаки ураження нервової системи. Середній вік собак з симпотомокомплексом ураження нервової системи складав 4,2±0,23 МО/мл роки.

Таблиця 3.10.

Особливості клінічного прояву токсоплазмозу у собак (n=78)

Симптомокомплекси уражень	**Показники**			
	Кіль-кість	**Відсоткове співвідношення, %**	**Середнє значення титру IgG, МО/мл**	**Середній вік, років**
Нервової системи, в т.ч. органів зору	16	20,5	8,48±0,66	4,2±0,23
Шлунково-кишкового тракту	12	15,4	1,73±0,19	1,3±0,28
Опорно-рухової системи	14	18,0	4,79±0,53**	4,4±0,41
Шкіри	31	39,7	1,46±0,17	5,4±,36
Сечостатевої системи	5	6,4	1,9±0,12*	6,4±0,67

Примітка.*p<0,05 між групою з ураженням сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту
** p<0,001 між групою з ураженням нервової та опорно-рухової систем

Кількість собак, які мали клінічні ознаки уражень шкіри становила 39,7 %, що є найбільшим показником. При цьому слід зазначити, що титр специфічних антитіл у цих тварин був нижчим за інші групи і в середньому складав 1,46±0,17 МО/мл. Симптомокомплекс ураження шлунково- кишкового тракту проявляється в середньому в тварин віком 1,3±0,28 роки і з відносно невисокими титрами IgG (1,73±0,19 МО/мл). Лише в 6,4 % випадків токсоплазмозу встановлені клінічні ознаки ураження сечостатевої системи, середній вік таких тварин складав 6,4±0,67 років. Ураження опорно-рухової системи встановлено у 18,0% випадків токсоплазмозу з середніми титрами IgG 4,79±0,53 МО/мл ($p<0,001$), частіше всього клінічні ознаки проявляються в 4,4±0,41 річному віці.

3.3.2. Особливості клінічних проявів токсоплазмозу у котів

Діагностика токсоплазмозу у кішок дуже складна. Загальні клінічні ознаки спочатку включають депресію і лихоманку; в подальшому – зниження температури, анорексію, перитонеальний випіт, жовтяницю та задишку [297].

Збір даних щодо умов утримання досліджених котів показав наступне: 32% тварин попали до власників у віці старше 6 місяців, 70% котів мали доступ до «вулиці», у 60% випадках власники можуть підтвердити наявність у раціоні сирих м'ясних продуктів. За результатами опитування щодо тривалості перебігу клінічних ознак до відбору крові та аналізу на токсоплазмоз встановлено, що 92% власників відвідували вже декілька ветеринарних клінік та проходили певну терапію в середньому протягом 10-12 місяців.

В таблиці 3.11 показані дані щодо особливостей клінічного прояву токсоплазмозу у котів. В процесі аналізу отриманих даних встановлено, що в більшості випадків серопозитивність до токсоплазмозу співпадає у котів з ураженнями шкіри (33,3%), при цьому середнє значення титру IgG 3,0±0,29 МО/мл ($p<0,05$). У достатньо значної кількості дослідних котів токсоплазмоз

супроводжувався ураженнями сечостатевої системи. Так з 87 досліджених котів у 21 (24,3%) встановлені симптомокомплекси ураження сечостатевої системи (переважно цистити та нефрити), при цьому середнє значне титру IgG було менше, ніж у інших дослідних груп (2,0±0,18 МО/мл), але при цьому середній вік тварин складав 6,8±0,62 роки. При встановлені діагнозу на токсоплазмоз автором було ретельно вивчена історія хвороби кожної тварини. У всіх тварин відмічена хронічність перебігу, відсутність ефекту від застосування класичних методів лікування, наявність факторів імовірного зараження токсоплазмозом (сире м'ясо в раціоні, копрофагія, схильність до полювання).

Симптомокомплекс ураження опорно рухової системи розвивається у котів на фоні токсоплазмозу в середньому віці 8,3±0,74 років, при цьому титр специфічних IgG в середньому складає 2,3±0,36 МО/мл. З всієї кількості дослідних тварин відсоток таких котів склав 12,6%.

Таблиця 3.11.

Особливості клінічного прояву токсоплазмозу у котів (n=87)

Симптомокомплекси уражень	**Показники**			
	Кількість	**Відсоткове співвідношення,%**	**Середнє значення титру IgG,** МО/мл	**Середній вік, років**
Нервової системи в т.ч. органів зору	11	12,6	4,8±0,31	1,6±0,27
Шлунково-кишкового тракту	15	17,2	2,6±0,16**	2,3±0,16
Опорно-рухової системи	11	12,6	2,3±0,36	8,3±0,74
Шкіри	29	33,3	3,0±0,29*	3,2±0,41
Сечостатевої системи	21	24,3	2,0±0,18	6,8±0,62

Примітка.*p<0,05 між групою з ураженням сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту

** p<0,001 між групою з ураженням нервової та опорно-рухової систем

При ураженнях шлунково-кишкового тракту симптоми проявляються в середньому у 2,3±0,16 роки у 17,2% дослідних тварин. Хоча котів з ураженнями нервової системи лише 12,6%, але при цьому середній титр специфічних IgG є достовірно (*p<0,001*) найвищим в порівняні з іншими дослідними групами і проявляються ці ознаки в досить ранньому віці (1,6±0,27 років).

3.4 Особливості біохімічних показників сироватки крові за токсоплазмозу собак та котів

Біохімічний профіль сироватки можна використовувати для швидкої та точної оцінки стану здоров'я тварини [270]. Крім того, біохімічний профіль може надати розуміння взаємовідносин хазяїн-паразит і точні описи захворювання на молекулярному рівні [23].

3.4.1. Особливості біохімічних показників сироватки крові за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii* у собак

Біохімічні показники є одними з найважливіших фізіологічних інструментів, які вказують на основну інформацію щодо діагностики та прогнозу будь-якого захворювання [178]. Біохімічний аналіз сироватки крові (таблиця 3.12) СП тварин показує значне (p≤0,05) підвищення рівнів печінкових ферментів – АлАТ і АсАТ. У серонегативних собак також відзначається високий рівень середнього показника АлАТ і АсАТ , але необхідно звернути увагу, що високий рівень АлАТ встановлений в 40% досліджених тварин, а у серопозитивних собак – в 68,5%. Інші науковці також розглядають токсоплазмоз як захворювання печінки, яке в свою чергу викликає зміни метаболічних процесів печінки [30].

Вивчення та аналіз вмісту сечовини і креатиніну в сироватці серопозитивних та серонегативних тварин показав, що в середньому відповідні показники були вищими за фізіологічні межі. Сечовина та креатинін є показниками, які визначають функціонально морфологічний стан нирок. При цьому варто відзначити, що

значний вміст сечовини в сироватці крові серопозитивних собак в 1,87 разів був частіше, ніж у серонегативних, а вміст креатиніну – в 1,63. В процесі аналізу концентрації глюкози в сироватці крові слід відзначити, що в обох досліджуваних групах відповідний показник перебував у фізіологічних межах. В групі СП собак у кількісному відношенні частота встановлювлення собак з високим рівнем глюкози в крові була мешною. Таку закономірність науковці пояснюють тим, що, збудник споживає глюкозу під час метаболічних процесів [270].

Таблиця 3.12.

Біохімічні показники сироватки крові у СП та СН на токсоплазмоз собак (n=72)

Біохімічні показники сироватки крові		Групи тварин		
		Серопозитивні (n=37)	**Серонегативні (n=35)**	**Фізіологічні межі**
АлАТ, Од/л	**Середні показники**	78,14±5,87	65,22±5,21*	10-55
	Відсоток тварин з високим вмістом	24 (68,5%)	14(40%)	
АсАТ, Од/л	**Середні показники**	43,4±6,51	31,8±5,18*	10-25
	Відсоток тварин з високим вмістом	32(91%)	23(62%)	
Сечовина, мкмоль/л	**Середні показники**	12,56±1,69	10,07±1,32*	3,8-8,3
	Відсоток тварин з високим вмістом	28 (75,7%)	15(43%)	
Креатинін, мкмоль/л	**Середні показники**	184,3±23,42	163,7±26,68	35-105
	Відсоток тварин з високим вмістом	26(70,3%)	16(45,6%)	
Глюкоза, мкмоль/л	**Середні показники**	5,84±1,03	6,08±1,06	4,3-6,1
	Відсоток тварин з високим вмістом	8(21,6%)	15(43%)	

Примітка:*p≤0,05 достовірна різниця між групами

Отже в собак, серопозитивних на токсоплазмоз , вміст в сироватці крові біохімічних показників, а саме сечовина, креатинін, АлАТ, АсАТ, значно вищі за фізіологічні межі, ніж в СН та кількісний показник тварин з високою концентрацією в крові цих показників вищий. Концентрація глюкози у серопозитивних собак в середньому знаходиться у фізіологічних межах, і кількість тварин які мають високий показник майже вдвічі менша, ніж у СН тварин.

3.4.2. Особливості біохімічних показників сироватки крові за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii* у котів

Формування ооцист Toxoplasma gondii відбувається в організмі дефінітивних хазяїв – представників родини Felidae, у проміжних хазяїв розвиток відбувається тільки стадій тахізоїтів і брадизоїтів. Брадизоїти у цистах лишаються у місцях локалізації в організмі тварин, а також людини.

Аналіз основних біохімічних показників крові котів (таблиця 3.13) за токсоплазмозу показав, що в більшості випадків (69,2%) наявність збудника в організмі супроводжується високим рівнем АлАТ при середньому його вмісті в крові 130,4±15,47 Од/л, проте за серонегативності лише у 40% досліджених тварин цього виду відповідний показник є вищим за фізіологічні межі.

Встановлено, що концентрація АсАТ в сироватці крові серопозитивних котів лише в 12% випадків є вищою за норму, в той час як у серонегативних тварин підвищення цього показника реєструвалося у 62%. Вміст сечовини та креатиніну був вищий за фізіологічні межі у однакової кількості серопозитивних котів, за серонегативності кількість тварин з високим вмістом сечовини становила 31%, а з високим вмістом креатиніну – в 2 рази менше. Дослідженнями встановлено, що концентрація глюкози у серонегативних котів в 30,7% випадках була вище за фізіологічні межі, в той час як за токсоплазмозу кількість таких тварин була на рівні 23,1%.

Таблиця 3.13.

Біохімічні показники сироватки крові у СП та СН на токсоплазмоз котів (n=51)

Біохімічні показники сироватки крові		Групи тварин		
		Серопозитивні (n=26)	Серонегативні (n=25)	Фізіологічні межі
АлАТ, Од/л	Середні показники	130,4±15,47	64,6±12,6	19-79
	Відсоток тварин з високим вмістом	18(69,2%)	12(40%)	
АсАТ, Од/л	Середні показники	42,6±6,31	34,5±8,4*	9-29
	Відсоток тварин з високим вмістом	12(13,2%)	14(62%)	
Сечовина, мкмоль/л	Середні показники	29,61±5,29	10,6±2,42*	5,4-12,1
	Відсоток тварин з високим вмістом	20 (77,0%)	8(31%)	
Креатинін, мкмоль/л	Середні показники	447,8±44,32	142,7±14,75	70-165
	Відсоток тварин з високим вмістом	20(77,0%)	4(15,6%)	
Глюкоза, мкмоль/л	Середні показники	7,9±1,63	6,06±1,72	3,3-6,3
	Відсоток тварин з високим вмістом	6(23,1%)	8(30,7%)	

Примітка:*p≤0,05 достовірна різниця між групами

Отже, за результатами проведених досліджень зареєстровано клінічні ознаки токсоплазмозу, які характерні для собак та котів. Особливість клінічного прояву як у собак, так і у котів вказує на достатньо великий відсоток тварин з ураженнями шкіри. На відміну від котів, у собак в більшості випадків реєструється ураження

нервової системи, а в котів переважає ураження сечостатевої системи. Біохімічні показники сироватки крові собак та котів за токсоплазмозу були вищими за середні значення серонегативних тварин.

3.5. Показники клітинної ланки імунітету у собак та котів за серопозитивної реакції на *Toxoplasma gondii*

Вплив на формування імунної відповіді в гострій стадії токсоплазмозу та його результати в літературі описані недостатньо. Запальні клітини, притягнуті до первинного вогнища інфекції, є мішенями для паразитів, які проникають у клітину, щоб циркулювати в тілі всередині клітини- хазяїна за механізмом, подібним до «троянського коня», доставляючи паразита до тропічних тканин, таких як центральна нервова система. система та очі [36]. За сучасними уявленнями, на ранніх стадіях зараження (в експериментах, зокрема in vitro) *Toxoplasma gondii* ініціює антигеннеспецифічний Т-клітинно-незалежний імунітет через активацію макрофагів і природних кілерів.

3.5.1. Показники клітинної ланки імунітету у собак за токсоплазмозу

За патогенез токсоплазмозу та виживання хазяїна відповідають різні фактори. Ці фактори включають різноманітний генетичний склад різних штамів *Toxoplasma gondii*, складний імунологічний фон хазяїв, біохімічну взаємодію між певними цитокінами а також імуногенність антигенів, які зустрічаються з імунними клітинами -хазяїна.

В таблиці 3.14 представлені порівняльні показники імунограм серопозитивних та серонегативних на токсоплазмоз собак. Встановлено, що абсолютна кількість лейкоцитів у собак позитивно реагуючих на наявність антитіл до збудника токсоплазмозу в середньому на 3,4 Г/л нижчі, ніж в групі серопозитивних тварин. Практично в два рази менша абсолютна кількість лімфоцитів у СП собак. Аналіз абсолютної кількості імунорегуляторних

субпопуляцій лімфоцитів показав, що за токсоплазмозу у собак більш виражене зменшення Т-лімфоцитів в порівнянні з В-лімфоцитами.

Таблиця 3.14

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій у серопозитивних та серонегативних на *Toxoplasma gondii* домашніх собак

Показники	Показники імунограм домашніх собак	
	Серопозитивних на *Toxoplasma gondii*	Серонегативних на *Toxoplasma gondii*
Лейкоцити, Г/л	7,1±1,7	10,5± 1,11*
Лімфоцити, Г/л	1,56±0,27	3,08±0,6*
Т-лімфоцити, Г/л	0,993±0,149	2,22±0,176
Т-хелпери, Г/л	0,893±0,122	1,48±0,16*
Т-супресори, Г/л	0,251 ±0,011	0,73±0,034*
В-лімфоцити, Г/л	0,245±0,011	0,332±0,044
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)	3,42±0,162	2,65±0,086
NK-клітини, Г/л	0,083± 0,01	0,172±0,014*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, Г/л	2,258±0,232	3,98±0,74*

Примітка:*p<0,01 порівняно між серопозитивними та серонегативними на токсоплазмоз собаками

Так, у СП собак Т-лімфоцитів на 55,3 % менше за СН, а В-лімфоцитів на 26,3%. Якщо проаналізувати регуляторні популяції Т-лімфоцитів та Т-супресорних (цитотоксичних) лімфоцитів, варто зазначити, що їх в 2,9 рази менше у серопозитивних собак, а Т- хелперних – в 1,7 рази. Такі показники вплинули на співвідношення Т-хелперних до Т-супресорних клітин, шо виражається імунорегуляторним індексом. В групі серопозитивних собак індекс вищий, ніж в серонегативних. Встановлено суттєве достовірне (p<0,01) зниження фагоцитарної

активності нейтрофілів у позитивних до токсоплазмозу собак, що складає 2,258±0,232 проти 3,98±0,74 Г/л у собак з негативними серологічними результатами. Слід також відмітити, що абсолютна кількість популяції природних кілерів, як представників вродженої ланки клітинного імунітету, також значно знижена у собак з токсоплазмозом і становить 0,083± 0,01 Г/л.

В таблиці 3.15. представлені дані, щодо особливостей показників клітинної ланки імунітету у серопозитивних та серонегативних на токсоплазмоз безпритульних собак. Аналіз показників вказує на те, що у безпритульних собак в порівнянні з домашніми показники клітинної ланки імунітету як у СП, так і у СН є нижчими. Встановлена достовірна ($p<0,05$) різниця абсолютної кількості лейкоцитів у СП та СН безпритульних собак.

Таблиця 3.15

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій у серопозитивних та серонегативних на *Toxoplasma gondii* безпритульних собак

Показники	**Показники імунограм безпритульних собак**	
	Серопозитивних на *Toxoplasma gondii*	**Серонегативних на *Toxoplasma gondii***
Лейкоцити, Г/л	5,4±0,63	7,89± 1,15*
Нейтрофіли, Г/л	2,97±0,35	3,56±0,29*
Моноцити, Г/л	0,36±0,07	0,72±0,17*
Лімфоцити, Г/л	1,68±0,25	2,99±0,84
Т-лімфоцити, Г/л	1,07±0,09	1,65±0,16
Т-хелпери, Г/л	0,84±0,05	1,42±0,27*
Т-супресори, Г/л	0,21 ±0,04	0,42±0,11*
В-лімфоцити, Г/л	0,21±0,01	0,39±0,04
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)	4,0±0,52	3,46±0,41**
NK-клітини, Г/л	0,18± 0,05	0,28±0,10*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, Г/л	1,95±0,10	2,41±0,28*

Примітка:*$p<0,05$; **$p<0,01$ порівняно між серопозитивними та серонегативними

Моноцити відіграють ключову роль у імунітеті слизової до *Toxoplasma gondii* [110]. У СП собак абсолютна кількість моноцитів достовірно ($p<0,05$) вдвічі менше, а нейтрофілів – на 17% в порівнянні з СН. Більш високий показник імунорегуляторного індексу у СП собак – 4,0±0,52 проти 3,46±0,41 ($p<0,01$) у СН спостерігався через більшу абсолютну кількість Т-хелперних клітин.

Отже, отримані нами результати свідчать про те, що у серопозитивних собак, як домашніх, так і безпритульних імунологічні показники клітинної ланки імунітету є нижчими. Також встановлено, що у безпритульних собак досліджувані показники імунітету є нижчими, ніж у домашніх. Враховуючи той факт, що у жодної серопозитивної собаки не встановлено клінічних ознак захворювання, можна припустити, що низькі показники клітинної ланки імунітету не є основним фактором для маніфестації клінічного прояву токсоплазмозу.

3.5.2. Показники клітинної ланки імунітету у котів за токсоплазмозу

Розпізнавання ранніх транскрипційних ознак інвазії, знання факторів, які визначають сприятливість тканин до *Toxoplasma gondii* у котів, допоможе планувати профілактичні заходи проти забруднення навколишнього середовища ооцистами [112].

Дані таблиці 3.16. наведено основні імунофізіологічні показники клітинної ланки імунітету у котів залежно від умов утримання та наявності збудника позитивної реакції на наявність антитіл до збудника токсоплазмозу в організмі. За результатами аналізу встановлено, що абсолютна кількість лейкоцитів у безпритульних СП котів складала 5,8±1,17 Г/л, а це в 1,6 рази нижче, ніж у домашніх СП котів та 2,6 рази нижче, ніж у домашніх СН котів. Дані щодо вмісту абсолютної кількості лімфоцитів та їх Т-субпопуляції в крові у різних груп котів також показують, що ці показники були нижчими у СП безпритульних котів. Для адекватної імунної відповіді вкрай важливим є не тільки кількісне значення

популяції імунорегуляторних клітин, але і співвідношення між ними. Співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів та Т-супресорів називається імунорегуляторний індекс (ІРІ). Найбільш оптимальним цей показник є у домашніх СН котів – 3,28±0,07. Хоча у СП домашніх та безпритульних тварин абсолютна кількість Т-хелперів та Т-супресорів є нижчою в порівнянні домашніх з СН котами, але при цьому показник ІРІ має особливості. Так, у СП домашніх котів вище показник Т-супресорів і за рахунок цього ІРІ складає 2,38±0,18, проте у СП безпритульних котів більша Т-хелперна субпопуляція лімфоцитів, а відповідно ІРІ складає 4,13±0,51. Абсолютний вміст В-лімфоцитів у СП домашніх котів становила 0,62±0,04, що в порівнянні з іншими групами є найвищим показником.

Таблиця 3.16.

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій у серопозитивних та серонегативних на *Toxoplasma gondii* домашніх котів

Показники	Показники імунограми домашніх котів	
	Серопозитивних на *Toxoplasma gondii*	**Серонегативних на *Toxoplasma gondii***
Лейкоцити, Г/л	9,27±1,10	14,98±2,67*
Лімфоцити, Г/л	3,59±0,57	3,87±0,63
Т-лімфоцити, Г/л	1,91 ±0,106	2,70±0,48
Т-хелпери, Г/л	1,36±0,244	1,9±0,19
Т-супресори, Г/л	0,57±0,083	0,80±0,05
В-лімфоцити, Г/л	0,62±0,04	0,41±0,04
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)	2,38±0,18	3,28±0,07*
NK-клітини, Г/л	0,17±0,01	0,38 ±0,02*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, Г/л	3,01±0,17	6,82±1,74*

Примітка.*p<0,01 порівняно між контрольною і дослідною групами в межах виду

Нейтрофіли, як імунорегуляторні клітини, одними з перших зустрічаються зі збудником токсоплазмозу після того, як паразит потрапляє до епітеліальних клітин кишечника. Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів показало, що у СП безпритульних котів цей показник в 2 рази нижчий за СП та більше, ніж в 4,0 рази за СН домашніх котів.

В таблиці 3.17. показані дані імунограм у СП та СН безпритульних котів. Порівняно з домашніми котами (табл. 3.15.) показники імунограм у безпритульних котів є нижчими. Встановлено, що абсолютна кількість лейкоцитів у СП котів достовірно ($p<0,05$) нижча, ніж в СН на 15%.

Таблиця 3.17

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій у серопозитивних та серонегативних на *Toxoplasma gondii* безпритульних котів (n=30)

Показники	Показники імунограм безпритульних котів	
	Серопозитивних на *Toxoplasma gondii*	Серонегативних на *Toxoplasma gondii*
Лейкоцити, Г/л	5,8±1,17	6,81± 1,18*
Лімфоцити, Г/л	1,94±0,192	2,37±0,61*
Т-лімфоцити, Г/л	1,21±0,193	1,44±0,33
Т-хелпери, Г/л	1,04±0,05	1,12±0,26*
Т-супресори, Г/л	0,24±0,029	0,29±0,08*
В-лімфоцити, Г/л	0,23±0,03	0,31±0,09
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)	4,13±0,506	3,9±0,54*
NK-клітини, Г/л	0,21±0,01	0,26±0,07*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, Г/л	1,49±0,22	2,30±0,50**

Примітка:*$p<0,05$; **$p<0,01$ порівняно між серопозитивними та серонегативними

Значно знижена фагоцитарна активність нейтрофілів у котів за токсоплазмозу. Так, у СП вона становить 1,49±0,22 Г/л, а у СН безпритульних – 2,30±0,50 Г/л ($p<0,01$), що на 35% більше нейтрофілів здатних до фагоцитозу. Проте різниця у співвідношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, а саме між Т-хелперами та Т-супресорами, є незначним між СП та СН котами. Встановлені також відмінності у показнику NK-клітин, а саме у СП безпритульних він є вищим, ніж у СП домашніх котів, але нижчим, ніж у СН безпритульних.

Отримані результати показують, що за токсоплазмозу у котів зменшується абсолютна кількість імунорегуляторних клітин як у домашніх, так і у безпритульних котів. На відміну від безпритульних СП котів, у домашніх СП значно нижча абсолютна кількість NK-клітини, які відносяться до вродженого імунітету та показник IPI, що може вказувати на те, що саме ці показники мають значний вплив на розвиток клінічної маніфестації захворювання.

Дані, представлені в таблиці 3.18. показують залежність показників імунограм у СП котів від титру специфічних імуноглобулінів (IgG). Так, в першій групі, де титр IgG не перевищував 2,0 МО/мл, абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх регуляторних популяцій є вищими за ці показники в інших групах.

Також у СП котів першої групи здатність нейтрофілів до фагоцитозу становить 2,90±0,06 Г/л, що є достовірно ($p<0,05$) вищим показником, ніж у СП котів другої та третьої груп. У тварин третьої групи за титру Ig G вище 4,0 показник IPI становить 4,13±0,36, що є вищим, ніж в першій та другій групі тварин. Збільшення IPI в третій групі відбувається за рахунок більшої кількості Т-хелперних клітин.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що за позитивної реакції на наявність антитіл до збудника токсоплазмозу в організмі котів та собак розвивається стійке зменшення абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів їх імунорегуляторних субпопуляцій, а також зниження здатності нейтрофілів до фагоцитозу.

Таблиця 3.18.

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій у серопозитивних на *Toxoplasma gondii* безпритульних котів залежно від вмісту Ig G (n=22)

Показники	Показники імунограм залежно від титру Ig G		
	Перша група – титр Ig G до 2,0 МО/мл (n=7)	**Друга група – титр Ig G від 2,0 МО/мл до 4,0 (n=8)**	**Третя група- титр Ig G вище 4,0 МО/мл (n=7)**
Лейкоцити, Г/л	9,20±0,64	6,87±0,08	5,71±0,20
Лімфоцити, Г/л	3,63±0,24	2,42±0,08	1,92±0,28*
Т-лімфоцити, Г/л	2,13±0,11**	1,44±0,18	1,28±0,15
Т-хелпери, Г/л	1,64±0,11	1,07±0,03**	1,00±0,10
Т-супресори, Г/л	0,44±0,02	0,31±0,02	0,24±0,05*
В-лімфоцити, Г/л	0,51±0,03	0,36±0,01**	0,26±0,03*
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)	3,7±0,4	3,54±0,01	4,13±0,36
NK-клітини, Г/л	0,32±0,02	0,22±0,01**	0,25±0,02*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, Г/л	2,90±0,06	2,07±0,06**	1,96±0,25

Примітка:*p<0,05 – порівняння між першою та третьою групами;

**p<0,05 порівняно між першою та другою групами

Встановлена залежність між титром специфічних імуноглобулінів та абсолютною кількістю клітин може вказувати на те, що регуляція абсолютної кількості імунокомпетентних клітин відбувається за принципом від'ємного зворотного зв'язку.

3.6. Визначення лікувальної ефективності процедури плазмаферезу, «Трифузолу» та специфічних фармакологічних засобів за токсоплазмозу у собак та котів

Лікування токсоплазмозу у собак і котів потребує всебічного підходу, оскільки в більшості клінічних випадків присутня інтоксикація організму внаслідок життєдіяльності збудника, що проявляється гепатопатіями. Характерним також для організму хазяїна за токсоплазмозу є супресія клітинної ланки імунітету. Застосування специфічних антипротозойних препаратів також потребує оцінки ефективності, оскільки вони не знищують збудника, а лише пригнічують розмноження збудника і зменшують виділення ооцист котами.

3.6.1. Вплив процедури плазмаферезу на серологічні показники крові у собак за токсоплазмозу

В таблиці 3.19. представлені дані, отримані при проведені процедури плазмаферезу у серопозитивних до *Toxoplasma gondii* собак.

Таблиця 3.19.

Динаміка титру IgG проти *Toxoplasma gondii* у собак за процедури плазмаферезу Median [minimum-maximum] n=3

Процедури	Періоди визначення показників	Титр специфічних IgG, МО/мл	Референтні значення, МО/мл
I процедура	**Перед I процедурою**	1,5[1,4-1,6]	< 0,9 - негативний результат 0,9-1,1 – сумнівний результат >1,1 - позитивний результат
	Фільтрат	1,4[1,3-1,4]	
	Після I процедури	0,8[0,8-0,9]	
II процедура	**Перед II процедурою**	1,4[1,4-1,4]	
	Фільтрат	1,3[1,2-1,3]	
	Після II процедури	0,7[0,6-0,7]	
III процедура	**Перед III процедурою**	1,5[1,4-1,5]	
	Фільтрат	1,3[1,2-1,3]	
	Після III процедури	0,8[0,7-0,8]	

Метою дослідження було визначити, як буде змінюватися титр специфічних IgG за проведення процедури плазмаферезу, а саме, чи проходять антитіла через плазмафільтр і їх динаміку в подальшому. Слід також зазначити, що в середньому тривалість однієї процедури складає три години.

Одноразове проведення процедури плазмаферезу сприяло значному зниженню титру IgG з 1,5 МО/мл до процедури – до 0,8 МО/мл після процедури. Разом з тим значна кількість антитіл була визначена у самому фільтраті. Аналізуючи динаміку титру специфічних антитіл протягом двох наступних процедур, слід зазначити, що подібна тенденція зберіглася.

Оцінка такої динаміки титру може вказувати на те, шо відновлення після кожної процедури рівня антитіл відбувається за рахунок їх міграції з тканин, де вони депонуються, до кровоносних судин. Вочевидь, сталість цього показника регулюється за принципом від'ємного зв'язку і є важливою ланкою в механізмі імунної відповіді проти цього збудника. Імовірно для підтримки напруженості імунної відповіді в крові циркулює певний (сталий) титр антитіл, який визначається індивідуально залежно від антигенного навантаження.

В подальшому була проведена оцінка динаміки біохімічних показників сироватки крові за проведення процедури плазмаферезу. Внутрішньоклітинні ферменти АлАТ, АсАТ є маркерами токсичного навантаження на організм та певних деструктивних процесів.

Аналіз результатів біохімічних показників сироватки крові у собак перед процедурою плазмаферезу вказує на те, що у тварин рівень АлАТ, АсАТ вищі за фізіологічні межі (таблиця 3.20.). Збільшення цих показників вказує на те, що в організмі дослідних тварин розвиваються явища метаболічного ацидозу та пошкодження гепатоцитів.

Проведення одноразової процедури плазмаферезу сприяло зменшенню рівня АлАТ майже вдвічі (42,0 проти 88,6 Од\л перед процедурою), при цьому у самому фільтраті цей показник складав 82 Од\л. Трансамінази є внутрішньоклітинними

ензимами печінки, серця, м'язів та інших тканин і зростання їх активності у крові вказує на наявність деструктивних процесів у відповідних тканинах і органах. Так, за токсоплазмозу собак встановлено перевищення норми показників активності цих ензимів у плазмі крові що вказує на гепатотоксичний стан в організмі цих тварин.

Таблиця 3.20.

Динаміка біохімічних показників сироватки крові серопозитивних на *Toxoplasma gondii* у собак за процедури плазмаферезу Median [minimum-maximum] n=3

Динаміка біохімічних показників сироватки крові протягом трьох процедур						
Процедури	**Періоди визначення показників**	**АлАТ од/л (10-55)**	**АсАТ од/л (10-25)**	**Загальний протеїн г/л (55-75)**	**Альбумін г/л (26-40)**	**γ - глобуліни г/л**
I процедура	**Перед I процедурою**	88,6 [74,0-116,0]	54,0 [44,0-62,0]	74,6 [62--92]	30,1 [27,2-34,1]	10,9 [8,9-13,2]
	Фільтрат	82 [72,0-104,0]	36,0 [32,0-40,0]	65,3 [48-84]	19,6 [16,2-24,1]	9,1 [7,1-11,3]
	Після I процедури	42,0 [35,0-51,0]	22,3 [18,0-25,0]	62,7 [44-80]	28,2 [24,3-31,9]	10,7 [9,0-12,1]
II процедура	**Перед II процедурою**	76,0 [65,0-88,0]	21,0 [16,0-25,0]	71,3 [58-87]	26,8 [22,4-31,7]	14,6 [12,2-15,4]
	Фільтрат	33,0 [25,0-38,0]	23,3 [20,0-25,0]	48 [39-68]	13,6 [12,0-16,4]	9,5 [8,4-10,0-]
	Після II процедури	23,3 [14,0-32,0]	12,6 [12,0-14,0]	60,4 [57-72]	26,1 [23,9-30,0]	12,8 [11,6-14,3]
III процедура	**Перед III процедурою**	52,3 [44,0-58,0]	30,6 [24,0-35,0]	69,2 [59-78]	29,4 [27,0-32,4]	21,3 [16,9-26,4]
	Фільтрат	40,3 [28,0-50,0]	28,0 [22,0-33,0]	61,6 [51-74]	18,0 [16,4-19,5]	16,0 [13,5-19,1]
	Після II процедури	13,6 [11,0-18,0]	17,7 [15,0-19,0]	63,3 [58-70]	27,1 [25,4-30,4]	20,6 [16,4-24,5]

Трекова лавсанова мембрана у плазмафільтрі (ПМФ-800) має пори діаметром біля 0,4 мкм, що дозволяє вільно переходити усім рідким компонентам крові та затримувати лише формені елементи. Очевидно тому активність трансаміназ у фільтраті істотно не відрізняється від такої у плазмі крові тварин. Виявлена тенденція щодо меншої активності цих ензимів у фільтраті пояснюється використанням плазмазамінного розчину, що потрапляючи у кровоток змінює гемодинаміку в бік більшого розведення крові (загальна активність ензимів при цьому не змінюється, однак активність відносно одиниці об'єму зменшується за рахунок зростання кількості рідини).

Плазмаферез позитивно відображається на активності трансаміназ у плазмі крові пацієнтів. Так, уже після першої процедури активність ензимів зменшується приблизно у двічі і повертається до норми. Після наступних процедур встановлено подібну закономірність. З одного боку такі зміни пояснюються вилученням ензимів з кров'яного русла у фільтрат, а з іншого – можна припустити, що внаслідок детоксикаційної дії плазмафорезу покращується детоксикаційна функція печінки (внаслідок зменшення токсичного навантаження) і підвищується здатність синусоїдних клітин знешкоджувати трансамінази плазми крові.

Потрібно відмітити, що від першої до другої і від другої до третьої процедури плазмаферезу активність цих ензимів у плазмі крові збільшується і подекуди виходить за фізіологічні межі, що вказує на наявність деструктивних процесів в організмі, однак якщо порівняти стаціонарну активність АлАТ та АсАТ до першої і до третьої процедури – вона менша приблизно у 1,5 раза. Такі зміни свідчать про ефективність детоксикаційної дії плазмаферезу за токсоплазмозу у собак.

Аналіз динаміки показників загального протеїну, альбуміну та γ –глобуліну в сироватці крові собак за трьох процедур плазмаферезу вказує на тенденцію до зниження рівня загального протеїну та альбуміну та збільшення рівня γ –глобуліну. Так показник загального протеїну в середньому перед процедурою складав 74,6 [62--92] г/л після другої – 71,3[58-87] Г/л та 69,2 [59-78] Г/л – після третьої. Слід

зазначити, що незважаючи на масивні обсяги переробленої плазми (2,0 л в середньому), у крові собак зберігався достатній рівень альбуміну, що не вимагало введення будь-яких розчинів.

Після першого сеансу спостерігалось зниження концентрації загального протеїну в середньому на 12,0 Г\л. Проте вже за кілька днів вміст його у крові наближався до початкового рівня.

На відміну від динаміки рівня загального протеїну в сироватці крові, рівень фракції γ-глобулінів мав тенденцію до збільшення під час процедури плазмаферезу. Так, протягом трьох процедур рівень γ-глобулінів збільшився з 10,9 Г/л [8,9-13,2] до 21,3 Г/л [16,9-26,4]. Швидке відновлення рівня γ-глобулінової фракції білків може бути пов'язано з активацією антигенів в організмі внаслідок зниження токсичного «пресу» продуктами метаболізму. Отримані дані кореспондуються з динамікою титру специфічних IgG проти *Toxoplasma gondii* за проведення процедури плазмаферезу.

Також слід зазначити, що вже після другої процедури плазмаферезу у всіх трьох груп тварин значно покращилися клінічні ознаки, що виражалося в збільшенні рухової активності, апетиту та зниженні ознак свербіння.

Підвищення γ-глобулінів зазвичай вказує на позитивні зміни в організмі які здебільшого викликані активацією захисних процесів імунної системи [224]. Тому найбільш патогенетично обґрунтованим підходом до лікування хроніоінфекцій є еферентна терапія, спрямована на виведення тих патологічних продуктів, що сприяють вторинній імунодепресії [33].

3.6.2. Вплив препарату «Трифузол» на імунологічні показники крові котів за токсоплазмозу

Встановлено, що препарат «Трифузол 1%» підвищує кількість специфічних компонентів імунної системи (Т- і В-лімфоцити, популяція Т-клітин, NK-клітини), стимулює метаболізм сполучної тканини і антиоксидантної системи організму.

Також нормалізуються морфологічні, біохімічні та імунологічні показники крові. [8]. Аналіз імунофізіологічних показників крові котів за введення «Трифузолу» (таблиця 3.21.) показав, що в дослідній групі абсолютна кількість лейкоцитів достовірно збільшилась на 4 % ($p<0,01$). В розрізі лейкоцитарної формули, встановлено збільшення на 9% нейтрофільних гранулоцитів та на 4% – лімфоцитів. Абсолютна кількість моноцитів мала тенденцію до зниження, що виразилося в 10% зменшенні цих клітин.

Таблиця 3.21.

Динаміка абсолютних показників імунограм у серопозитивних на токсоплазмоз котів за введення «Трифузолу», (M±m) (n=10)

Показники		Група тварин			
		До введення		Через 7 діб після введення	
		Дослід (n=5)	Контроль (n=5)	Дослід	Контроль
Кількість клітин, Г/л	Лейкоцити	5,8±1,17	5,9±1,02	6,05±1,028*	5,5±0,81
	Нейтрофіли	2,41±0,54	3,18±0,28	2,7±0,56	2,42±0,32
	Моноцити	0,52±0,14	0,41±0,18	0,45±0,13	0,44±0,09
	Лімфоцити	1,94±0,19	1,65±0,21	2,03±0,07	1,75±0,11
	Т-лімфоцити	1,21±0,19	1,12±0,11	1,21±0,13	1,35±0,14
	Т-хелпери	1,04±0,15	0,89±0,09	0,96±0,12	1,10±0,08
	Т-супресори	0,24±0,03	0,20±0,01	0,23±0,02	0,25±0,01
	В-лімфоцити	0,23±0,03	0,23±0,03	0,28±0,002	0,20±0,01
	NK -клітини	0,21±0,04	0,23±0,04	0,25±0,05**	0,20±0,02
	Фагоцитарна активність нейтрофілів	1,49±0,22	2,16±0,13	1,9±0,37*	2,21±0,16
Імунорегуляторний індекс, Тх/Тс		4,13±0,51	4,5±0,31	4,2±0,42	4,4±0,31
Титр IgG до *Toxoplasma gondii*, МО/мл		2,15±0,19	2,04±0,26	1,5±0,06*	2,15±0,21

Примітка.*$p<0,01$ **$p<0,001$ порівняно між контрольною і дослідною групами в межах виду

Динаміка абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів в дослідній групі, а саме Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, показала, що кількість Т-лімфоцитів практично не зазнала кількісних змін протягом досліду, а популяція В-лімфоцитів мала тенденцію до збільшення. Більш виразну тенденцію до збільшення мала популяція природніх кілерів, яка складала 17,7% ($p<0,001$). Також на 21,6% ($p<0,01$) збільшилась абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів, здатних до фагоцитозу. Аналіз динаміки кількісного вмісту специфічних IgG проти токсоплазмозу в сироватці крові дослідної групи показує, що цей показник достовірно зменшився ($p<0,01$) – з 2,15±0,19 МО/мл до 1,5±0,06 МО/мл, тобто на 30,2%.

В таблиці 3.22. представлені відносні показники імунограм котів за введення препарату «Трифузол».

Таблиця 3.22.

Динаміка відносних показників імунограм у серопозитивних на токсоплазмоз котів за введення «Трифузолу, (M±m), n=10

Показники, %	До введення препарату		Після введення препарату	
	Дослід (n=5)	Контроль (n=5)	Дослід	Контроль
Нейтрофіли	41,5±2,20	54,0±3,4	44,5±3,16*	44,0±4,6
Моноцити	9,0±1,31	7,0±1,7	7,75±2,05	8,0±1,81
Лімфоцити	36,75±4,23	28,0±4,20	34,25±5,04	40,0±6,3
Т – лімфоцити	63,0±4,89	68,0±6,23	60,0±5,85	64,0±7,2
Т-хелпери	50,25±4,43	54,0±5,21	47,25±5,31	50,0±11,4
Т-супресори	12,25±0,89	12,0±1,02	11,25±0,89*	13,0±1,62
В – лімфоцити	12,0±1,31	14,0±2,13	13,25±0,89*	13,0±1,54
NK -клітини	10,75±1,39	14,0±3,12	12,5±2,20	12,0±2,69
Фагоцитарна активність нейтрофілів	69,0±6,85	68,0±7,54	69,5±5,73	70,0±6,28

Примітка.*$p<0,01$ порівняно між контрольною і дослідною групами в межах виду

Встановлено збільшення нейтрофільних гранулоцитів на 3%, проти 9% збільшення їх абсолютної кількості. Відносна кількість моноцитів в середньому зменшилась на 1,25%, а лімфоцитів – на 2,5%. Зменшення відносної кількості лімфоцитів відбулося в основному за рахунок Т-лімфоцитів оскільки динаміка В-лімфоцитів мала тенденцію до збільшення.

Аналіз отриманих даних також показав достовірне ($p<0,01$), збільшення популяція природніх кілерних клітин – на 1,75%. Практично не змінилась відносна кількість нейтрофільних гранулоцитів, здатних до фагоцитозу.

Отже препарат «Трифузол» чинить імунотропний вплив на клітинну та гуморальну ланку імунітету, що проявляється у вираженому збільшенні абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів, а також підвищенні їх здатності до фагоцитозу; збільшенні В-лімфоцитів та зниженні титру специфічних IgG проти токсоплазмозу в сироватці крові дослідної групи.

3.6.3. Встановлення ефективності застосування імунотропного препарату «Трифузол» в схемах лікування хронічного ураження шкіри у собак за токсоплазмозу

Шкірні прояви, як правило, пов’язані з імуносупресією. Ураження характеризуються еритематозними епідермальними вузликами, піогранулематозним і некротичним дерматитом і панікулітом з мультифокальним васкулітом і тромбозом судин [228]. Розробка нових, безпечних і ефективних лікарських стратегій є одним з найбільш прийнятних заходів для контролю інвазії. Над цим питанням працює плеяда дослідників, але і досі немає чіткого розуміння щодо терапевтичного протоколу за токсоплазмозу [111].

В таблиці 3.23 наведені дані щодо ефективності застосування різних схем лікування токсоплазмозу з клінічним проявом ураження шкіри, де:

- тваринам першої дослідної задавали «Дарапрім», «Трифузол», «Глутаргін», «Фолієву кислоту» та «Сульфадимезин»;

- другій групі – «Дарапрім», «Глутаргін», «Фолієву кислоту» та «Сульфадимезин»;
- третій групі – «Сульфадимезин» та «Глутаргін».

Однією з суттєвих клінічних ознак, яка супроводжується постійним занепокоєнням є свербіж. Встановлено, що у тварин першої групи ця ознака зникала в середньому протягом 3,2 діб, а в тварин третьої групи – лише на 10 добу. Про ефективність лікувальних заходів можна говорити за стійкої ремісії.

Таблиця 3.23.

Показники клінічних змін уражень шкіри у собак за лікування токсоплазмозу (n=20)

Групи тварин	**Показники**				
	Термін протягом якого зникає свербіж в середньому, діб	**Наявність ускладнень протягом курсу лікування, n/%**	**Термін зникнення ознак ураження шкіри в середньому, діб**	**Наявність рецидиву протягом 60 діб після лікування, n/%**	**Наявність рецидиву протягом 6 місяців після лікування, n/%**
Перша група (n=7)	3,2±0,34	1/14,3	10±1,03	1/14,3	2/28,6
Друга група (n=6)	6,0±0,84	2/33,3	14±2,07	3/50	4/66,6
Третя група (n=7)	10±3,08	відсутні	18±4,06	4/57	7/100

Примітка:*p<0,01 **p<0,001 порівняно з третьою групою

У собак третьої групи встановлено, що 100% собак мали рецидиви протягом 6 місяців після курсу лікування, при цьому у 57% рецидиви проявлялися вже протягом двох місяців. Встановлені також відмінності між першою та другою групою собак, тобто за умов використання «Трифузолу». Так, застосування цього імунотропного засобу дозволило добитися повної ремісії у 5 тварин першої групи,

а в другій групі – лише у 2-х. Як в першій (1 собака), так і в другій групі (2 собаки) встановлені ускладнення загального клінічного стану за таких схем лікування.

Моніторинговими дослідженнями перебігу лікувальних заходів були динаміка вмісту в сироватці крові ферментів АлАТ, АсАТ. Результати цих досліджень наведені в таблиці 3.24.

Таблиця 3.24.

Динаміка біохімічних показників сироватки крові собак протягом періоду лікування(n=20)

Групи тварин	Біохімічні показники	Термін відбору проб крові, доби			
		Перед лікуванням	7	14	28
Перша група (n=7)	АлАТ, Од/л	73,4±8,24	84,6±14,26*	55,4±7,13	45,6±7,82*
	АсАТ, Од/л	50,2±4,30	41,3±6,32	28,4±4,16	14,6±2,16
Друга група (n=6)	АлАТ, Од/л	62,4±9,32	108,2±16,24	76,4±14,36**	58,3±7,81
	АсАТ, Од/л	43,1±12,35	64,3±7,21	40,2±5,32	28,8±4,56
Третя група (n=7)	АлАТ, Од/л	78,2±16,41	74,4±13,81	70,8±9,65	70,4±6,12
	АсАТ, Од/л	49,4±10,62	46,8±8,64	38,4±7,91	34,8±3,25

Примітка:*p<0,01 **p<0,001 порівняно з третьою групою

Застосування схеми лікування (перша група) з фармакологічними засобами імунотропної дії а саме препарату «Трифузол» дозволило вже протягом 14 діб знизити вміст ферментів АлАТ та АсАТ в крові собак до фізіологічних меж. У другій групі дослідних тварин на 7 добу лікування встановлено збільшення вмісту

АлАТ та АсАТ. Така тенденція встановлена і в першій групі, але в ній збільшення АлАТ відбулося на 14%, а в другій – на 42%. В першій групі вміст АсАТ зменшився, проте в другій групі встановлена тенденція до збільшення на 36%. В третій групі (без використання «Дарапріму» та «Трифузолу») хоча вміст ферментів в сироватці крові протягом 28 діб і мав тенденцію до зменшення, але відновити фізіологічні межі не вдалося.

Отже, виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що піриметамін у складі препарату «Дарапрім» має токсичний вплив, про що свідчить збільшення вмісту ферментів на 7 добу лікування. Застосування «Трифузолу» у схемі лікування токсоплазмозу дозволило знизити кількість тварин з ускладненнями та з проявом рецидивів.

3.6.4. Встановлення ефективності застосування імунотропного препарату «Трифузол» в схемах лікування хронічного ураження шкіри у котів за токсоплазмозу

В науковій літературі достатньо невелика кількість публікацій, які описують клінічний прояв токсоплазмозу у вигляді уражень шкіри і виявляють це на фоні тривалого застосування імуносупресивної терапії, яка включає глюкортикоїди та цитостатики [227]. До нашого дослідження включали серопозитивних на токсоплазмоз котів, які мали клінічні прояви уражень шкіри і не піддавалися лікуванню стандартними фармакологічними засобами, в т.ч. за використання спеціальних лікувальних кормів.

Дослідним котам застосовували фармакологічні засоби, аналогічно як і в групах у собак в перерахунку на середню вагу котів. В таблиці 3.25. представлені клінічні дані ефективності застосування різних схем лікування шкіряного прояву токсоплазмозу.

Таблиця 3.25

Показники клінічних змін уражень шкіри у котів за лікування токсоплазмозу (n=18)

Групи тварин	Показники				
	Термін, протягом якого зникає свербіж в середньому, діб	**Наявність ускладнень протягом курсу лікування, n/%**	**Термін зникнення ознак ураження шкіри в середньому, діб**	**Наявність рецидиву протягом 60 діб після лікування, n/%**	**Наявність рецидиву протягом 6 місяців після лікування, n/%**
Перша група (n=6)	8,4±1,12	1/16,7	20,6±2,32*	3/50	1/16,7
Друга група (n=6)	14,3±2,67	3/50	31±4,28	4/66,7	2**
Третя група (n=6)	Не зникав	Не встановлено	Повністю не зникали у жодної тварини	6/100	6/100

Примітка.*p<0,01 порівняно між першою та другою дослідною групами в межах виду

**- одна тварина загинула від гострої ниркової недостатності

Термін, протягом якого у котів дослідних груп зникав свербіж, був різними в першій та другій групі. А саме в першій групі цей симптом зникав в середньому на 8,4±1,12 добу, а в другій групі – на 14,3±2,67 добу. В третій групі котів, де не застосовували «Дарапрім» та «Трифузол» свербіж не зникав. Також в третій групі не встановлено ускладнень за застосування «Сульфадимезину», при цьому у жодної тварини не вдалося усунути симптоми уражень шкіри. В першій дослідній групі достовірне (p<0,01), в порівнянні з другою групою, зникнення симптомів ураження шкіри відбулося в середньому на 20,6±2,32 добу. В 50% тварин цієї групи протягом 60 діб спостереження встановлені рецидиви ураження шкіри. В другій групі за період шестимісячного спостереження всі тварини мали рецидиви та встановлений

один летальний випадок внаслідок гострої ниркової недостатності.

Аналіз динаміки біохімічних показників крові у котів протягом періоду лікування (табл. 3.26.) показав, що за використання «Трифузолу» у схемі лікування шкіряного прояву токсоплазмозу у котів протягом 28 діб вміст АлАТ з 131,2±16,41 Од/л знизився до 52,4±7,36 Од/л, тобто до фізіологічних меж. При цьому слід зазначити, шо протягом перших 7-ми діб лікування цей показник в першій групі мав тенденцію до збільшення.

Таблиця 3.26.

Динаміка біохімічних показників сироватки крові котів протягом періоду лікування(n=18)

Групи тварин	**Біохімічні показники**	**Термін відбору проб крові, доби**			
		Перед лікуванням	**7**	**14**	**28**
Перша група (n=6)	АлАТ, Од/л	131,2±16,41	141,6±20,12*	81,2±11,12	52,4±7,36*
	АсАТ, Од/л	42,4±4,62	57,7±6,86	19,4±3,21	31,2±4,35
Друга група (n=6)	АлАТ, Од/л	121,8±15,32	168,5±18,32	142,3±19,23	69,4±6,25
	АсАТ, Од/л	33,5±2,35	64,3±9,35	49,3±9,24	44,6±7,38
Третя група (n=6)	АлАТ, Од/л	105,4±16,34	92,3±7,36	89,4±6,35	84,6±9,26
	АсАТ, Од/л	37,9±6,38	35,4±5,32	34,4±4,25	34,6±5,32

Примітка.*p<0,01 порівняно між першою та другою дослідною групами в межах виду

В другій групі тварин, де в схемі лікування не застосовували «Трифузол», так

як і в першій групі, встановлено збільшення вмісту АлАТ та АсАТ на 7 добу лікування, проте на 14 добу вміст цих ферментів в крові також був високим. На 28 добу в другій групі вміст АлАТ знаходився у фізіологічних межах, проте вміст АсАТ був вищим. Аналіз динаміки ферментів в третій групі тварин показав, що протягом 28 діб не вдалося знизити ці показники до фізіологічних меж.

Отримані результати динаміки ферментів АлАТ та АсАТ в сироватці крові котів за токсоплазмозу, показують, що застосування піриметаміну збільшує вміст цих ферментів на 7 добу лікування. Таку динаміку необхідно враховувати під час проведення терапевтичних заходів та підбору фармакологічних засобів, в тому числі антипротозойних.

3.7. Протокол лікування токсоплазмозу собак та котів в умовах ветеринарних клінік

Клінічний токсоплазмоз у собак і котів має широкий спектр проявів, починаючи від загальних симптомів, таких як лихоманка та задишка, до більш специфічних ознак, що включають нервові, респіраторні, шкірні прояви та ознаки ураження очей. Доступні препарати зазвичай пригнічують реплікацію *Toxoplasma gondii* і не є повністю ефективними для знищення паразита. Оскільки клінічне захворювання часто асоціюється з імуносупресією, інтерес представляє застосування фармакологічних засобів імунотропної дії. Визначальним при проведені терапії токсоплазмозу є функціональний стан печінки та нирок, оскільки саме ці органи забезпечують інактивацію та елімінацію метаболітів в організмі. Проведення дезінтоксикаційних заходів перед застосуванням специфічних протитоксоплазмених препаратів часто є ключовим фактором для забезпечення стійкої ремісії. Набір фармакологічних засобів при лікуванні токсоплазмозу має підбиратися індивідуально, залежно від віку тварини, характеру клінічних ознак, стану імунної системи. Обов'язковою умовою є систематичний контроль рівня специфічних імуноглобулінів G та біохімічних показників сироватки крові. На

рис.3.8. проведених нами досліджень сироватки крові трьох собак протягом двох років показано, що загострення клінічних ознак хронічних захворювань у серопозитивних на токсоплазмоз собак супроводжується підвищенням титру імуноглобулінів G проти токсоплазмозу.

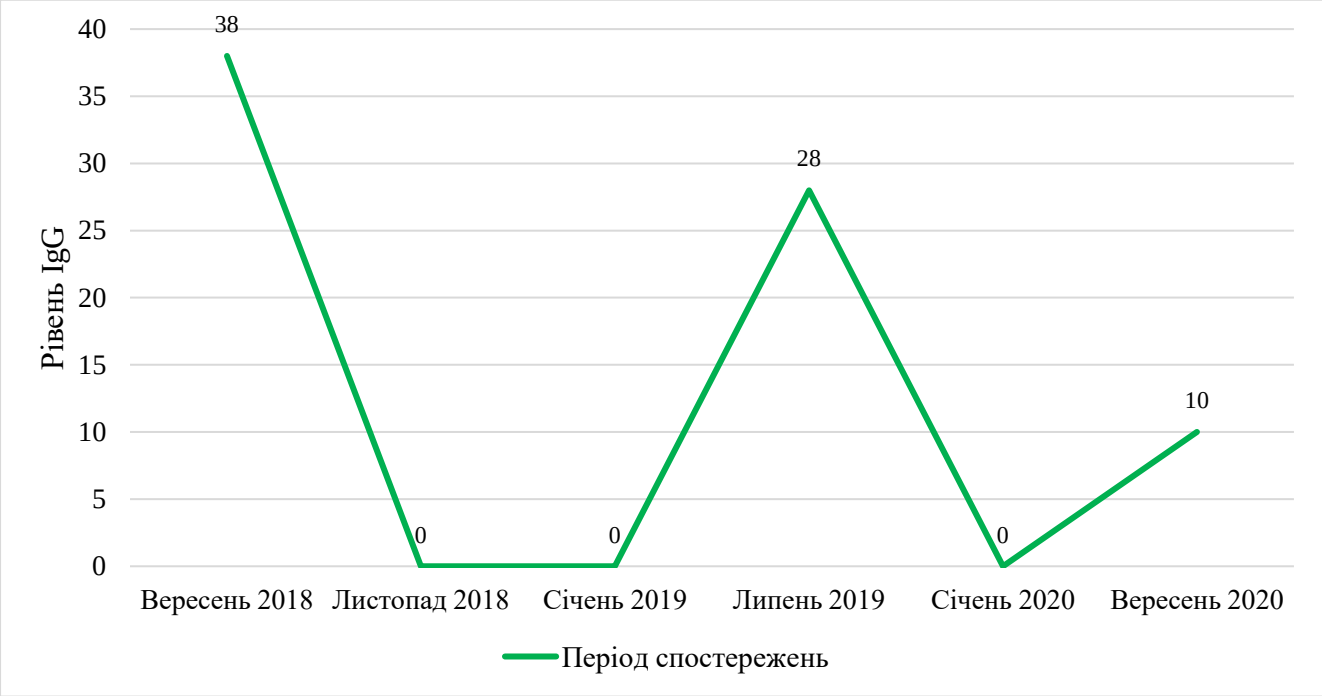


Рис. 3.8. Динаміка рівня IgG проти токсоплазмозу **сироватки крові собак, МО/мл**

Встановлено, що підвищення титру зазвичай відбувається у літньо-осінній період і вочевидь пов'язане з сезонними перебудовами в імунній системі.

Постає питання щодо вибору специфічного антитоксоплазменого препарату. Доступні препарати зазвичай пригнічують реплікацію *Toxoplasma gondii* і не є повністю ефективними для знищення паразита. «Кліндаміцин» рекомендований для лікування клінічного токсоплазмозу у собак і котів. «Піріметамін» має більшу ефективність, ніж «Триметоприм» при комбінованому застосуванні. Тим не менш, «Піріметамін» і сульфаніламіди пригнічують метаболізм фолієвої кислоти в *Toxoplasma gondii більшою* мірою, ніж у клітинах ссавців, тому додавання фолієвої кислоти не повністю скасовує терапевтичну ефективність при застосуванні в комбінації з «Піріметаміном» і сульфонамідами [93].

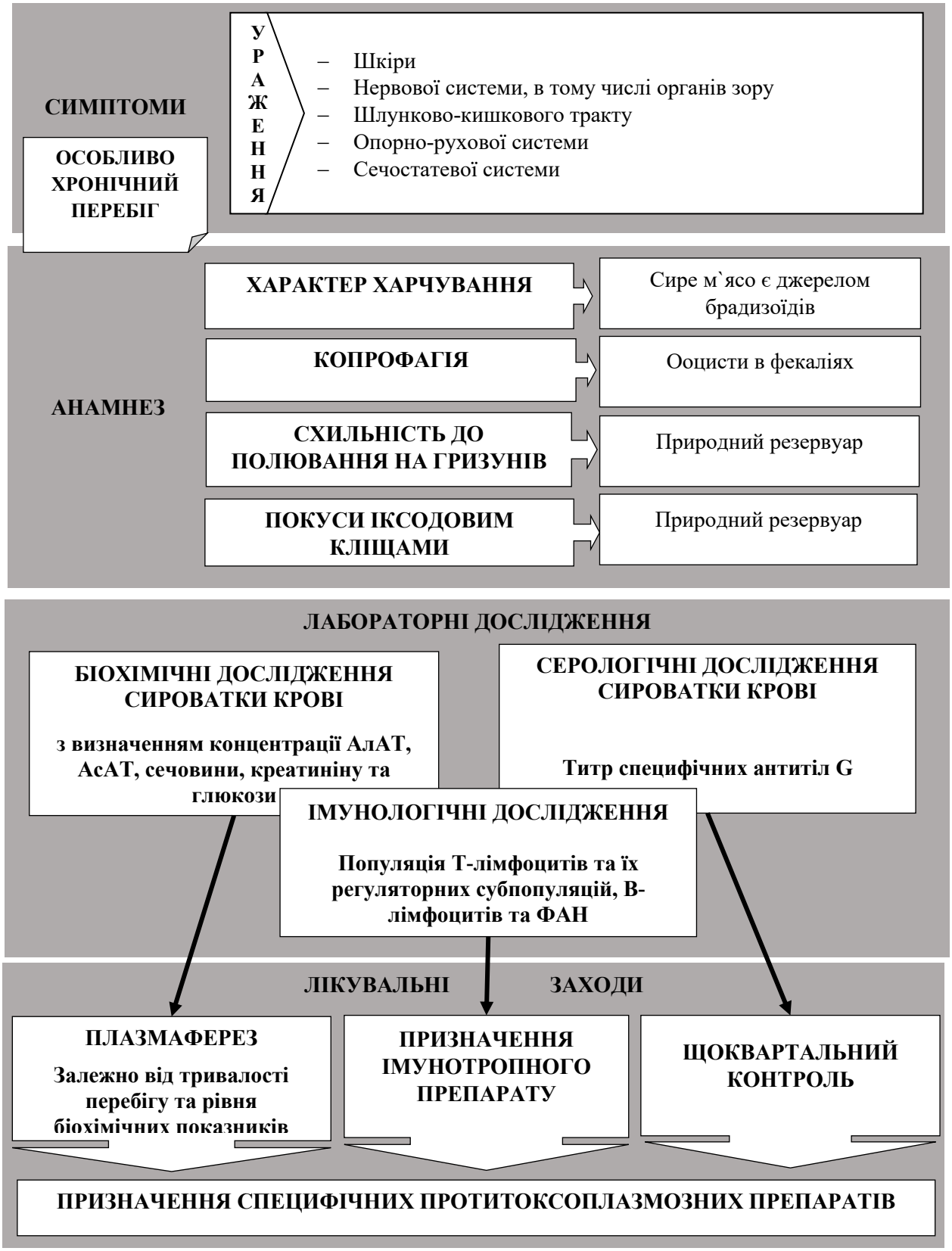


Рис.3.9. Протокол лікування токсоплазмозу у собак та котів

Отже запропонований нами (рисунок 3.9.) протокол лікування токсоплазмозу у собак і котів всебічно охоплює усі можливі ризики пов'язані з особливістю перебігу захворювання у тварин, дозволяє мінімізувати ризики, пов'язані з інтоксикацією організму внаслідок персистенції збудника та застосування антипротозойних фармакологічних засобів.

3.8 Методи профілактики токсоплазмозу у тварин

Розробка ефективних методів та схем профілактики токсоплазмозу базується на результатах власних досліджень, отриманих при вивченні поширення *Toxoplasma gondii* залежно від виду тварин, пори року, породи, статі та умов утримання.

3.8.1. Оцінка ризиків поширення *Toxoplasma gondii* серед тварин на території Одеської області

За результатами власних досліджень поширення збудника токсоплазмозу в Одеському регіоні, з використанням непрямих методів лабораторного дослідження серед 4-х видів тварин відповідний показник є значним.

Високий відсоток поширення збудника серед продуктивних тварин і котів, наявність збудника у м'ясних тушах, відсутність валідованих методик моніторингових досліджень та вітчизняних експрес методів для непрямого виявлення збудника у сироватці і плазмі крові та трипсинізаті м'язів тварин вказують на високий ризик зараження.

Відсутність даних щодо застосування тест-системи для непрямого виявлення збудника; відсутність платформи для ветеринарних клінік для ознайомлення з клінічними випадками прояву токсоплазмозу серед домашніх тварин, відсутність референс-центру з токсоплазмозу тварин і його зв'язків з міжнародними референс-центрами, а також відсутність комплексної моніторингової програми з вивчення епідеміології токсоплазмозу унеможливлює швидке реагування при виявленні

нових джерел захворювання та підвищення якості його терапії.

В ході авторських досліджень напрацьовано метод непрямого виявлення збудника у м’ясних тушах тварин та оцінені найбільш характерні клінічні ознаки прояву та біохімічні зміни в сироватці крові в організмі собак та котів, що характерні для токсоплазмозу, і які нині можна рекомендувати для використання.

Упередження ризиків та виявлення територіального поширення захворювання пропонується за допомогою застосування географічних інформаційних систем (ГІС). ГІС-технології широко застосовуються в галузі моніторингу інфекційних захворювань та епідеміології навколишнього середовища [299]. Важливим є вивчення зв'язків між факторами навколишнього середовища та просторовим розподілом захворювань. ГІС здатні зберігати, обробляти та аналізувати великі обсяги географічних (просторових) даних, а найголовніше - пов’язувати їх з негеографічними – атрибутивними (наприклад, характеристика захворювання, фактори впливу у конкретному регіоні тощо). Також можливості ГІС-аналізу і наявність різних шарів дозволяє користувачам проводити аналіз територій та встановити просторову картину проблеми захворювання, здійснювати просторовий запит, автоматизувати процеси статистичної обробки інформації, яка поєднана з територіальним місцерозташуванням.

Автором пропонується спеціалізований ресурс або шари на існуючих міжнародних ГІС-платформах цільового напрямку.

Серед аналітичних та технічних можливостей ГІС-платформа з наявними шарами щодо стану поширення токсоплазмозу дасть можливість:

- навігації з наочним зображенням кількісного показника захворювання з просторовою прив`язкою, просторового пошуку за певним параметром;

- оперативного наповнення, редагування та оновлення даних щодо динаміки поширення токсоплазмозу;

- значного спектру аналітичних можливостей як з просторовою інформацією, так і з атрибутивною (описовою) для забезпечення простого та швидкого подання

значних масивів інформації щодо особливостей та поширення захворювання за допомогою графіків, діаграм, що зручні для подальшого опрацювання;

- можливість доступу до бази даних будь-якого зацікавленого користувача з метою отримання даних «в режимі реального часу»;

- приєднання непросторових описових та аналітичних даних до «очагів» поширення захворювання (кількісний склад та процентний розподіл заражених тварин та людей, їх характеристики, динаміка розвитку захворювання у певні періоди тощо);

- аналізу наявності зв`язку поширення захворювання відносно інших видів захворювань, кліматичних характеристик, екологічних та біологічних показників територій (за умови наявності відповідних тематичних шарів);

Пропонується створення переліку шарів щодо просторового поширення токсоплазмозу серед різних представників (тварин, людей), а також інфраструктури закладів охорони здоров`я, діагностичних центрів та лабораторій. Також пропонується додавання атрибутивної інформації щодо перебігу захворювання.

3.8.2. Схема зниження ризиків зараження людини і тварин *Toxoplasma gondii*

Для упередження поширення токсоплазмозу необхідними є заходи, які пов’язані з зниженням популяції безпритульних тварин, зокрема котів (рисунок 3.10.). Коти є дефінітивними хазяями у циклі розвитку *Toxoplasma gondii* і саме завдяки їм ооцисти токсоплазм потрапляють у воду, ґрунт та корми для сільськогосподарських тварин, що призводить до їх зараження. М'ясо та молоко заражених продуктивних тварин людина споживає в їжу. В останні десятиріччя культура споживання м’яса значно змінилася і в більшості випадків передбачає приготування за типом “барбекю”, що не передбачає повноцінної термічної обробки. Згубно діє на збудника кип’ятіння, заморожування при -20 °С упродовж 72 годин.

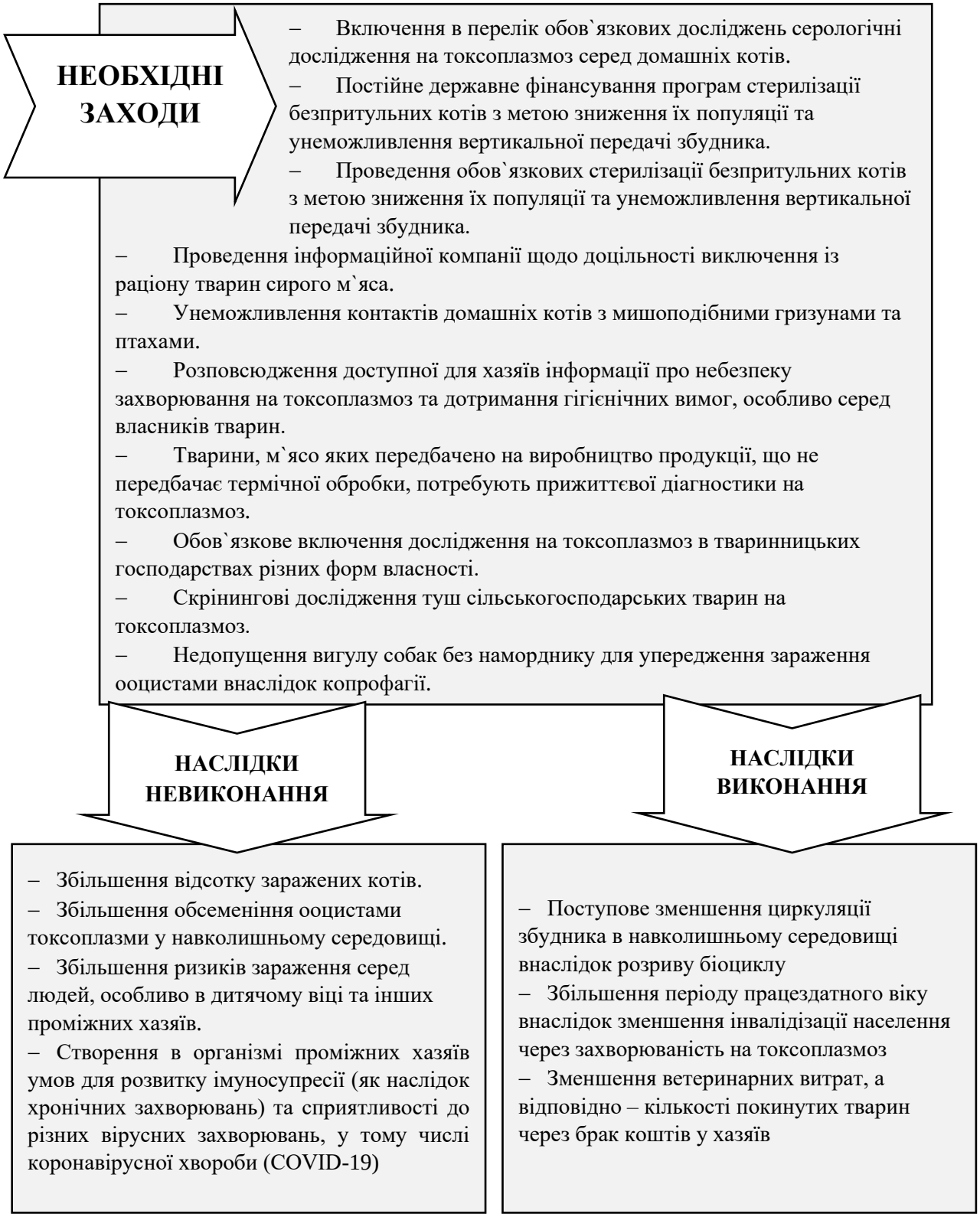


Рис. 3.10. Схема профілактики для зниження ризиків зараження людини і тварин *Toxoplasma gondii*

Також важливим є дослідження продуктивних тварин на наявність збудника цієї хвороби (зажиттєва або післязабійна при проведенні ветеринарно-санітарної експертизи туш та органів). З цією метою можна використовувати імуноферментний аналіз гомогенату з ніжок діафрагми тварин.

Запровадження систематичних моніторингових досліджень на токсоплазмоз домашніх, безпритульних та продуктивних тварин дозволить своєчасно проводити превентивні профілактичні заходи.

Недопущення забруднення води та кормів екскрементами дефінітивних хазяїв, що можуть містити збудник токсоплазмозу є важливим заходом, оскільки це призведе до розриву циклу розвитку. Ооцисти достатньо стійкі в навколишньому середовищі і за температури 4 ºС зберігають інвазивність протягом 365 діб. Недопущення котів у місця зберігання та приготування кормів упередить від подальшого розвитку токсоплазми. Пропаганда знань щодо небезпеки зараження токсоплазмозом не лише у ветеринарних установах, а і в місцях реалізації м'яса та м'ясних продуктів також використовуючи сучасні засоби масової інформації, є актуальним напрямком досягнення мети. Важливим є також розміщення інформаційних стендів про небезпеку токсоплазмозу біля дитячих майданчиків та в місцях вигулу домашніх тварин.

Для лікарів ветеринарної медицини обов'язковим є проведення професійної роз'яснювальної роботи серед власників домашніх тварин щодо недопущення вживання в корм сирого м'яса та вигулу тварин без намордника, задля упередження зараження ооцистами внаслідок копрофагії.

На нашу думку, враховуючи значне поширення збудника, необхідним є на державному рівні затвердження міжвідомчої (ветеринарної та медичних установ) програми про проведення моніторингових досліджень на токсоплазмоз серед різних видів тварин, визначення ризиків зараження кожного виду та додавання цього дослідження до списку обов'язкових під час проведення ветеринарно санітарної експертизи м'ясних туш на продовольчих ринках та планових

протиінвазійних заходів в тваринницьких господарствах. З точки зору громадського здоров'я, діагностика токсоплазмозу у сільськогосподарських тварин і впровадження відповідних протоколів лікування є ключовими для усунення основного джерела передачі паразита для людей, яким є споживання м'яса інвазованих тварин.

Отже, для упередження зараження тварин збудником токсоплазмозу запропоновано схему профілактики, яка передбачає ряд пунктів. Перше за все необхідно провести заходи щодо недопущення зараження тварин через заражений корм. Для продуктивних тварин це заражені ооцистами зернові корми, а для домашніх – термічно не оброблене м'ясо. Необхідне запровадження систематичних обов'язкових моніторингових досліджень сироватки крові продуктивних та домашніх тварин а також копроовоскопічних досліджень у котів для упередження поширення збудника. Також доцільним є проведення інформаційних заходів серед різних верств населення щодо культури споживання м'яса та молока, а також проведення роз'яснювальної роботи серед власників тварин щодо гігієни утримання своїх улюбленців.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У тварин різних видів зареєстровано паразитування *Toxoplasma gondii.* При цьому поширення збудника у Європі серед тварин різних видів коливається у межах від 16 до 92 % [292].

Встановлено поширення збудника в Україні серед 11 видів тварин (велика рогата худоба, вівці, кози, свині, дикі кабани, коні, собаки, коти, кролі, кури і страуси), що варіює від 5,3 % (95 % ДІ 2,9-8,9) у кролів – до 44,4 % (95 % ДІ 39,6-49,2) – у котів і 46,3 % (95 % ДІ 38-54,8) – у собак [3]. Проведені нами дослідження серед 4 видів тварин (велика рогата худоба, вівці, собаки та коти) показують поширення токсоплазмозу в Одеському регіоні від 21% у великої рогатої худоби – до 67,6% у овець, у котів відповідний показник складає 26,4% і 24,2% – собак.

Отримані авторські дані поширення збудника токсоплазмозу серед великої рогатої худоби корелюють з результатами інших досліджень, проведених в Україні [3], де серед 49 корів (віком старших трьох років) позитивними виявилися 10 зразків – 20,4%.

Дослідженнями, проведеними в Пакістані, встановлено різні показники поширення збудника токсоплазмозу залежно від породи худоби. Поширення збудника токсоплазмозу у місцевої великої рогатої худоби становила 6%, а в імпортованої – 26%, і ця різниця була статистично значущою (p=0,006) [26]. За результатами авторських досліджень зареєстровано вірогідне підвищення рівня поширення збудника токсоплазмозу серед корів голштинської породи, яке складало 30,8% (12 гол), при цьому 50 % корів мали титри в межах 50-70 МО/мл, середній титр антитіл складав 58,73±1,33 МО/мл. Серед 54 корів червоної степової породи 6 (11,1%) було серопозитивних з середнім титром 60,05±9,14[8,33-13,7] МО/мл з коефіцієнтом варіації < 10. У аналогічному дослідженні, в якому проведене порівняння поширення збудника токсоплазмозу залежно від породи показало, що

голштинська порода була в 4,2 рази сприйнятливіша до інвазії, ніж помісна (P = 0,035) на відміну від попереднього звіту в розрізі регіону [138].

Високе поширення токсоплазми у овець імовірно було пов'язано з системою годівлі. Худоба, яка випасається на пасовищі, має більшу ймовірність зараження спорульованими ооцистами збудника , ніж ті, яких годують вручну. Поширення збудника серед овець у дослідному регіоні, варіювало від 64,7 % (95 % ДІ 58,0-70,0) у баранців – до 70,6 % у ярок і в середньому становила 67,6%. Подібні дані були отримані і іншими дослідниками [279].

Майже всі тварини, у тому числі і людина, є проміжними хазяями збудника токсоплазмозу. У ролі дефінітивного хазяїна виступають лише представники родини котячих (Felidae), в синантропному вогнищі – домашні коти. Вони є джерелом інвазії для людини [16, 306]. Нами встановлено, що в середньому за сім років серологічних досліджень серопозитивних виявлено 26,4% тварин. Авторські дані дещо не кореспондуються з даними отриманими в інших дослідження на території України [3]. Слід зазначити, що аналіз поширення збудника по роках мав діапазон від 11,5% [95% ДІ 5,3-27,3] до 45,5% [95% ДІ 17,8-72,2], тому автором припускається, що інші автори проводили аналіз інших років.

Як і для тварин інших видів, рівень поширення збудника може відрізнятись залежно від сезону року та умов існування. Встановлено збільшення відсотку позитивних на токсоплазмоз котів з підвищенням температури навколишнього середовища, а саме на рівні 26,2% (95% ДІ 16,4-35,6) у весняний та 26,3% (95% ДІ 15,9-36,1) – у літній період. Відсоток серопозитивних собак знижується у осінній період до 19,8 % (95% ДІ 17,4-20,6). В літній період встановлене найбільше поширення серопозитивних – 31,7% (95% ДІ 28,7-33,3). Кліматичні коливання (температура та вологість) у різних частинах світу можуть спричинити різне поширення паразита [255].

Враховуючи високий відсоток поширення *Toxoplasma gondii* серед худоби та серед котів як дефінітивних хазяїв, споживання сирого або ж недостатньо термічно

обробленого м’яса від продуктивних тварин може стати джерелом зараження людини збудником токсоплазмозу. Враховуючи вищезазначене, достатньо актуальною є післязабійна діагностика токсоплазмозу. Нами вперше в Одеському регіоні проведено визначення антитіл до збудника токсоплазмозу у зразках м’язів і інших органів яловичих та баранячих туш. М'ясо цих видів тварин найчастіше використовується для споживання людиною та згодовується домашнім тваринам. За результатами імуноферментного дослідження гомогенатів м’язів та тканин туш встановлено, що середній показник титру антитіл в пробах діафрагми у великої рогатої худоби становив 51,0 ОД а у овець 44,7 МО/мл і був вищим за титри в інших частинах туші та паренхіматозних органах. Хоча цей метод пов'язаний з імуноферментним аналізом і проводиться протягом декількох годин, з практичної точки зору в умовах продовольчих ринків він є не актуальним, але його можна запроваджувати для торгових мереж та переробних підприємств, де туші певний час зберігаються для обробітку. Яловичина та баранина відіграє особливу роль в епідеміології токсоплазмозу, оскільки в багатьох випадках їх вживають в смаженому та недовареному вигляді в якості страв для людей.

Мало зосереджено уваги на м’ясі заражених тварин як потенційному джерелі інвазії для хазяїв, наприклад, для котів. Коти є хазяями найвищого епідеміологічного значення, оскільки лише вони та інші представники родини Felidae можуть виділяти ооцисти *Toxoplasma gondii*. В той же час, сире м’ясо визначено як фактор ризику зараження котів [162, 218, 231].

Воротами інфекції при аліментарному зараженні, як правило, є клубова кишка. Про це свідчить виражена реакція мезентеральних лімфатичних вузлів. В останніх має місце гіперплазія з наявністю гігантських багатоядерних клітин [5].

Проведені нами дослідження сироватки крові у безпритульних котів встановили наявність специфічних IgG до токсоплазмозу у 22 тварин, що становить 26,2%. Одночасно у фекаліях цих тварин визначали наявність спорульованих або неспорульованих токсоплазмоподібних ооцист методом флотації. За результатами

досліджень лише у однієї тварини у фекаліях було встановлено наявність ооцист. Про малу ефективність дослідження котячих фекалій на наявність ооцист вказано і іншими авторами [92].

Перехід від гострої первинної інфекції до хронічного токсоплазмозу супроводжується переходом від швидко відтворювальних та метаболічно високоактивних тахізоїтів до повільно реплікуючих і значною мірою сплячих брадизоїтів у тканинних цистах. Така диференціація розвитку має вирішальне значення для *Toxoplasma gondii* для завершення її життєвого циклу та для патогенезу [191]. Нами проведено аналіз клінічних ознак у серопозитивних собак та котів і встановлено, що в 39,7% у собак токсоплазмоз супроводжується ураженнями шкіри. При цьому слід зазначити, що титр специфічних антитіл проти токсоплазмозу у таких собак є мінімальний і становить в середньому 1,46±0,171 МО/мл. Існує вірогідність, що це є проявом імуносупресії, на який вказують деякі дослідники [227]. За нашими спостереженнями собаки з хронічними дисфункціями шкіри потребують обов'язкового дослідження на токсоплазмоз. На рисунку 4.1. представлені нехарактерні синхронні алопеції периферії вушної раковини у собаки породи французький бульдог, яка є серопозитивною на токсоплазмоз.

Рис.4.1. Нехарактерні синхронні алопеції периферії вушної раковини у собаки породи французький бульдог

Як показують результати авторських досліджень прояв уражень нервової системи у собак супроводжується високим титром антитіл (8,48±0,66 МО/мл). Необхідність великої кількості специфічних IgG обумовлена сповільненою дифузією антитіл через гематоенцефалічний і гематоофтальмологічний бар'єри, в результаті чого в тканинах мозку та очах створюються сприятливі умови для персистенції токсоплазм і формування цист [123].

Прояв уражень шлунково-кишково тракту у собак за токсоплазмозу встановлено в середньому у віці 1,3±0,28 роки. На думку інших дослідників, такий прояв як правило асоціюється з вірусами, до яких тварини чутливі в більш молодому віці [104].

Нами також проаналізовано особливості клінічного прояву токсоплазмозу у котів. Найбільше реєстрували клінічні ознаки ураження шкіри, але при цьому така форма проявляється за більшим (ніж 3,0±0,29 МО/мл) титром антитіл в середньому в порівнянні з собаками. Характерним для клінічного прояву токсоплазмозу у котів є ураження сечостатевої системи – в 24,3% випадках.

У роботі, виконаній в Австралії [55], автори порівняли генотип латентно інвазованих *Toxoplasma gondii* котів з генотипом котів з клінічним проявом токсопалзмозу. В результаті було встановлено, що генотип не є визначальним фактором в специфіці у природньо інфікованих тварин *Toxoplasma gondii*. Отже специфіка клінічного прояву імовірно залежить від зовнішніх чинників в т.ч. характеру харчування та супутніх інфекцій, але при цьому *Toxoplasma gondii* є базовим чинником для потенціювання розвитку патогенетичних змін та ураження різних органів та систем.

Найбільш тяжко інфікується печінка. Внаслідок розмноження токсоплазм, спостерігалось цілий ряд патологічних змін, включаючи гепатомегалію, гранульоми, гепатит з дрібними вогнищами некрозу і гранульомами [223].

Нами проведені дослідження з визначення основних клінічних біохімічних показників сироватки крові у СП на токсоплазмоз котів і собак в порівнянні з тими,

що зверталися в ветеринарну клініку, але були серонегативними. У СП собак біохімічний аналіз сироватки крові показує значне ($p \leq 0,05$) підвищення рівнів печінкових ферментів, таких як АлАТ і АсАТ. В СН собак також відзначається високий рівень середнього показника цих ферментів, але при цьому високий рівень АлАТ встановлений в 40% досліджених тварин, в той час як в СП в 68,5%. Інші дослідження так мож розглядають токсоплазмоз як захворювання, яке викликає зміни метаболічних процесів печінки [33]. Дещо інша біохімічна картина сироватки крові встановлена у котів. Встановлено, що концентрація АсАТ в сироватці крові серопозитивних котів лише в 12% випадків є вищою за норму, в той час як у серонегативних тварин підвищення цього показника реєструвалося у 62%. Вміст сечовини та креатиніну були вищі за фізіологічні межі у однакової кількості серопозитивних котів, за серонегативності – кількість тварин з високим вмістом сечовини становила 31%, а з високим вмістом креатиніну – в 2 рази менше. Отже цими дослідженнями підтверджено, що в разі виявлення, в результаті загальних клінічних досліджень ознак ураження нирок, печінки та (в більшості випадків у котів) високого рівня глюкози, необхідне додаткове проведення серологічного дослідження сироватки крові на *Toxoplasma gondii.*

Подібні висновки щодо необхідності серологічних досліджень сироватки крові на токсоплазмоз під час маніфестації клінічних ознак печінкової та ниркової недостатності вказані і іншими авторами [238].

Імунна відповідь також спонукає до диференціювання паразита в хронічну форму (брадізоїти). Перехід від гострої первинної інфекції до хронічного токсоплазмозу супроводжується переходом від швидко відтворювальних та метаболічно високоактивних тахізоїтів до повільно реплікуючих, значною мірою сплячих, брадизоїтів у тканинних цистах. Така диференціація розвитку має вирішальне значення для *Toxoplasma gondii* для завершення її життєвого циклу та для патогенезу [191].

Механізми, за допомогою яких *Toxoplasma gondii* проникає в клітини хазяїна і формує внутрішньоклітинну нішу, були широко розглянуті, але деякі аспекти цього процесу безпосередньо пов'язані з імунітетом і патогенезом [205].

Аналізуючи напрацювання вітчизняних та зарубіжних вчених щодо причин маніфестації клінічного прояву токсоплазмозу, слід зазначити, що багато авторів сходяться на думці про ключову роль стану імунної системи в цьому аспекті, а саме – імуносупресію [79].

Клітини, що активуються під час запалення та притягнуті до первинного вогнища інфекції, є мішенями паразитів, які потрапляють в клітину для того, щоб циркулювати в організмі всередині клітини – хазяїна за механізмом, подібним до троянського коня, доставляючи паразита до тропних тканин, таких як центральна нервова система та очі [76].

За результатами імунологічних досліджень 7 серопозитивних та 7 серонегативних на токсоплазмоз зразків сироватки крові собак встановлено, що у позитивних собак Т-лімфоцитів на 55,3 % менше за серонегативних, а В-лімфоцитів – на 26,3%. Якщо проаналізувати регуляторні популяції Т-лімфоцитів – то Т-супресорних (цитотоксичних) лімфоцитів в 2,9 рази менше у серопозитивних собак, а Т- хелперних – в 1,7 рази. Такі показники вплинули на співвідношення Т-хелперних до Т-супресорних клітин, шо виражається імунорегуляторним індексом. В групі серопозитивних собак відповідний індекс вищий, ніж в серонегативних. Встановлено суттєве достовірне ($p<0,01$) зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у позитивних до токсоплазмозу собак, що складає 2,258±0,232 проти 3,98±0,74 Г/л у собак з негативними серологічними результатами. Такий характер змін в клітинній ланки імунітету пояснюється тим, що на самих ранніх стадіях інвазії *Toxoplasma gondii* виникає каскад реакцій з боку макрофагів і натуральних кілерів, що призводить, з одного боку, до прямого обмеження поширення збудника, з іншого – до синтезу цитокінів, що визначають тип імунної відповіді і активацію Т-лімфоцитів. Токсоплазми є потужними індукторами антиген-специфічних

популяцій Т-лімфоцитів: з хелперною активністю (CD4-клітин) і з кілерно-супресорною активністю (CD8-цитотоксичних клітин), що доводить участь паразитарних пептидів в клітинно-опосередкованих способах презентації антигенів [169].

Також були проведені дослідження серопозитивних та серонегативних домашніх та безпритульних котів. Отримані результати показали, що у СП домашніх котів показник Т-супресорів вищий, за рахунок цього значення імунорегуляторного індексу складає 2,38±0,175, проте у СП безпритульних котів більша Т-хелперна субпопуляція лімфоцитів, а відповідно IPI складає 4,13±0,506. Абсолютний вміст В-лімфоцитів у СП домашніх котів становив 0,616±0,038, що в порівнянні з іншими групами є найвищим показником. Встановлені також відмінності у показнику NK-клітин а саме у СП безпритульних він є вищим, ніж у СП домашніх котів.

Дослідження на інфікованих токсоплазмозом мишах показали, що ПК-клітини необхідні при розвитку гострого перебігу за ураження *Toxoplasma gondii*, регулюють запалення за допомогою IL-10 і можуть сприяти адаптивним імунним реакціям також упереджують реактивацію збудника [139].

Думки про те, які фактори перешкоджають реактивації інфекції, а які сприяють персистенції, в літературі різні. Значна частина дослідників вважає, що основним елементом запобігання реактивації хронічної форми токсоплазмозу є синтез високих рівнів ІФН-γ, який перешкоджає розпаду цист [158, 265, 278].

Запальні моноцити рекрутуються з кісткового мозку до місця інфекції в кишечнику. Запальні моноцити можуть обмежувати ріст *Toxoplasma gondii* шляхом вироблення оксиду азоту (NO), і останні дослідження показують, що моноцити необхідні для контролю проліферації *Toxoplasma gondii* у власній пластинці за допомогою NO-залежного механізму [215, 109]. Нейтрофіли також є одними з перших типів клітин, які потрапляють до місця зараження *Toxoplasma gondii.* Вони виділяють IL-12 і можуть безпосередньо вбивати паразита за допомогою киснево-

залежних і незалежних механізмів [86]. Однак останні дослідження показали, що нейтрофіли беруть участь у несприятливих патологічних подіях [109].

Таким чином, питання про те, чи залежить хвороба від імунологічного стану, дози інфікування, рівня супутніх інфекцій і географічного розташування (що розуміється як розподіл генетичних варіантів), а не від залучення «специфічного генотипу», все ще обговорюється [59]. Встановлена нами залежність між титром специфічних імуноглобулінів G проти токсоплазмозу та абсолютною кількістю клітин може вказувати на те, що регуляція абсолютної кількості імунокомпетентних клітин відбувається за принципом від'ємного зворотного зв'язку.

Тривале функціонування імунної системи в умовах хронічної рецидивуючої інфекції сприяє дисбалансу цитокінів та їх постійної експресії, що підтримують запальний процес. Кожне загострення хронічного запального процесу активує імунну систему і відновлює рівновагу між запальними процесами і відповіддю за допомогою імунокомпетентних клітин на іншому, більш низькому рівні захисту [143]. Виведення тварини зі стану хронічного токсоплазмозу і створення умов для повної ремісії є достатньо складним і комплексним завданням. З одного боку це пов'язано з інтоксикацією організму, яка підтверджується гепатопатією, а з іншого боку – імуносупресією клітинної ланки імунітету. За таких умов важливим є проведення санації внутрішнього середовища організму, а саме виведення патологічних продуктів та відновлення нормального перебігу метаболічних процесів, зокрема перекисного окиснення ліпідів або протеоліза, тобто, якщо не ліквідувати «токсичний прес» на імунітет – важко розраховувати на відновлення тільки за допомогою медикаментозної стимуляції.

У таких випадках ефект елімінації речовин може бути отриманий при плазмаферезі, коли повністю видаляється певна частина плазми крові разом з усіма патологічними продуктами, що містяться в ній. Мембранний плазмаферез почав використовуватись в останні десятиріччя і в клініці дрібних тварин [294].

Проведення одноразової процедури плазмаферезу сприяло зменшенню рівня АЛаТ майже вдвічі 42,0 проти 88,6 Од/л перед процедурою, при цьому у самому фільтраті цей показник складав 82 Од/л. Аналіз динаміки показників загального протеїну, альбуміну та γ –глобуліну в сироватці крові собак за трьох процедур плазмаферезу вказує на тенденцію до зниження рівня загального протеїну та альбуміну та збільшення рівня γ –глобуліну. Так, показник загального протеїну в середньому перед процедурою складав 74,6 [62-92] Г/л, після другої – 71,3[58-87] та 69,2[59-78] – після третьої. Слід зазначити, що незважаючи на масивні обсяги перероблені плазми (2,0 л в середньому), у крові собак зберігався достатній рівень альбуміну, що не вимагало введення будь-яких розчинів. На відміну від динаміки рівня загального протеїну в сироватці крові, рівень фракції γ –глобулінів мав тенденцію до збільшення під час процедури плазмаферезу. Так, протягом трьох процедур рівень γ –глобулінів збільшився з 10,9[8,9-13,2] – до 21,3[16,9-26,4]. Швидке відновлення рівня γ –глобулінової фракції білків може бути пов'язане з активацією антигенів в організмі внаслідок зниження токсичного «пресу» продуктами метаболізму. Отримані дані кореспондуються з динамікою титру специфічних IgG проти *Toxoplasma gondii*.

Останні експериментальні дослідження у клінічних випадках чітко показали, що стійкість до лікарських засобів у токсоплазмі триває. Виникнення штамів *Toxoplasma gondii*, стійких до сучасних препаратів, розглянуте у дослідженні, викликає занепокоєння не тільки через неефективність лікування, але і через збільшення клінічної тяжкості у пацієнтів з ослабленим імунітетом. У напрямку поліпшення терапевтичних результатів у пацієнтів необхідний подальший розвиток для кращого розуміння точних механізмів стійкості до ліків у *Toxoplasma gondii* [211]. Дослідженнями, що проведені в останні роки показано важливість проведення імунотерапії за токсоплазмозу. При цьому запропоновано декілька підходів які направлені на різні ланки імунітету [315]. Нами було підібрано імунотропний фармакологічний засіб, який має вплив не тільки на

імунокомпетентні клітини, але і сприяє дезінтоксикації, оскільки саме токсичність від застосування антипротозойних засобів викликає ускладнення та загибель тварини. В наших експериментах показано, що при застосуванні «Трифузолу» достовірно, при $p<0,01$, збільшилась популяція природніх кілерних клітин на 1,75%; відбулось збільшення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів, а також підвищення їх здатності до фагоцитозу; спостерігалось збільшення В-лімфоцитів та зниженні титру специфічних IgG проти токсоплазмозу в сироватці крові дослідної групи.

Незважаючи на значні успіхи, створення ефективної терапевтичної схеми для профілактики та боротьби з токсоплазмозом як у людей, так і у тварин все ще залишається великою проблемою для дослідників у виборі нових антитоксоплазмозних препаратів зі специфічною активністю проти паразита. Найпоширенішими засобами для лікування токсоплазмозу є комбінації піриметаміну і сульфадіазину, які мають обмежену ефективність і небажані побічні ефекти [213]. Крім того, ці препарати не здатні знищити інцистованих паразитів всередині заражених клітин. Отже, визначення відповідних та ефективних препаратів, які можуть діяти як допоміжна терапія, має важливий пріоритет і терміново необхідне для підвищення ефективності та зниження токсичності [25, 122]. Порівняльний аналіз протоколів лікування токсоплазмозу у собак з клінічним проявом ураження шкіри показав, що піриметамін у складі препарату «Дарапрім» має токсичний вплив, про, що свідчить збільшення вмісту ферментів АлАТ та АсАТ на 7 добу лікування. Застосування «Трифузолу» у схемі лікування токсоплазмозу дозволило знизити кількість тварин з ускладненнями та з проявом рецидивів. Аналіз динаміки біохімічних показників крові у котів протягом періоду лікування показав, що за використання «Трифузолу» у схемі лікування шкірного прояву токсоплазмозу у котів протягом 28 діб вміст АлАТ з 131,2±16,41 знизився до 52,4±7,36, тобто до фізіологічних меж. При цьому слід зазначити, шо протягом перших 7-ми діб лікування цей показник в першій групі мав тенденцію до

збільшення. Необхідність пошуку нових, нетоксичних терапевтичних варіантів лікування токсоплазмозу, що повинна зосереджуватися на нових цільових молекулах обговорюється і іншими дослідниками [111]. Визначальним при проведенні терапії токсоплазмозу є функціональний стан печінки та нирок, оскільки саме ці органи забезпечують інактивацію та елімінацію метаболітів в організмі. На важливість функціонального стану печінки та нирок за зараження токсоплазмозом вказано і в інших дослідженнях [295]. Обов'язковою умовою є систематичний контроль рівня специфічних імуноглобулінів G та біохімічних показників сироватки крові.

Отже, запропонований протокол лікування токсоплазмозу у собак і котів всебічно охоплює усі можливі ризики пов'язані з особливістю перебігу захворювання у тварин. Він дозволяє мінімізувати ризики, пов'язані з інтоксикацією організму внаслідок персистенції збудника та застосуванням антипротозойних фармакологічних засобів.

Для упередження поширення токсоплазмозу необхідними є заходи, що пов'язані зі зниженням популяції безпритульних тварин, зокрема котів**.** Запровадження систематичних моніторингових досліджень на токсоплазмоз домашніх, безпритульних та продуктивних тварин дозволить своєчасно проводити превентивні профілактичні заходи.

Недопущення забруднення води та кормів екскрементами дефінітивних хазяїв збудником токсоплазмозу є важливим заходом, оскільки це призведе до розриву циклу розвитку збудника. Для лікарів ветеринарної медицини обов'язковим є проведення професійної роз'яснювальної роботи серед власників домашніх тварин щодо недопущення вживання в корм сирого м'яса та вигулу без намордника задля упередження зараження ооцистами внаслідок копрофагії. З точки зору громадського здоров'я, діагностика токсоплазмозу у сільськогосподарських тварин і впровадження протоколів лікування є ключовими для усунення основного джерела передачі паразита людям, яким є споживання м'яса інфікованих тварин.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлені теоретично узагальнені та експериментально доведені нові наукові дані щодо поширення токсоплазмозу серед тварин Одеського регіону, особливостей клінічного прояву, біохімічного профілю та імунного стану організму собак та котів та методологічних підходів в протоколах лікування. Встановлено особливості поширення *Toxoplasma gondii* у великої рогатої худоби, овець, собак та котів залежно від сезону року, породи, статі, умов існування та в динаміці по роках. Запропоновано науково обґрунтований протокол лікування та схему профілактики токсоплазмозу собак та котів.

1. Встановлена наявність специфічних імуноглобулінів G до *Toxoplasma gondii* у зразках сироватки крові великої рогатої худоби, овець, собак та котів. Не встановлено достовірної різниці в зараженості токсоплазмозом залежно від статі. Статистично вірогідною є залежність поширення *Toxoplasma gondii* від сезону року серед собак і котів та залежно від породи у великої рогатої худоби.

2. Серед великої рогатої худоби поширення збудника токсоплазмозу за результатами досліджень з використанням імуноферментного аналізу і тест-системи «Хема» (фірма-виробник, країна) склало 19,4%, серед червоної степової породи – було в 2,8 рази меншою, ніж серед голштинської. У овець цигайської породи поширення встановлено на рівні 67,6%. Серед безпритульних котів поширення відповідного показника становило 68,8% (95 % довірчий інтервал 49-87), а серед домашніх – 24,4 % (95% довірчий інтервал 17,7-30,3). У 31,7% (95% довірчий інтервал 29,3-32,7) безпритульних собак зареєстровано наявність позитивної реакції до збудника токсоплазмозу, у домашніх собак – 22% (95 % довірчий інтервал 21,1-22,9).

3. За результатами досліджень гомогенатів м’язової тканини з різних частин туші та паренхіматозних органів встановлено, що для післязабійної діагностики і встановлення наявності позитивної реакції до збудника токсоплазмозу у

продуктивних тварин обґрунтованим є використання проби м'язів діафрагми. Виявлення лише в одному зразку фекалій кота, що мав позитивну реакцію на наявність антитіл до збудника токсоплазмозу, ооцист збудника підтверджує недоцільність їх дослідження в клінічній практиці.

4. Клінічні ознаки токсоплазмозу, що характеризуються ураженнями шкіри, спостерігались в 39,7% собак при середньому значенні титрів імуноглобуліну G в сироватці крові 1,46±0,17 МО/мл та у 33,3% котів при титрі 3,0±0,29 МО/мл. Прояв уражень нервової системи за токсоплазмозу достовірно ($p<0,05$) супроводжується високими титрами IgG, ніж при інших клінічних проявах. Встановлено, що серопозитивні на токсоплазмоз собаки достовірно ($p<0,05$), на 30% більше, ніж серонегативні, мали високий вміст ензимів АлАТ та АсАТ. Серопозитивні коти на 40% більше ($p<0,05$) в сироватці крові мали високий вміст сечовини та на – 24,7% вміст креатиніну.

5. Встановлено суттєве достовірне ($p<0,01$) зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у позитивних до токсоплазмозу собак, що складає 2,258±0,232 проти 3,98±0,74 Г/л у собак з негативними серологічними результатами. Регуляторні популяції Т-лімфоцитів та Т-супресорних (цитотоксичних) лімфоцитів в 2,9 рази менші у серопозитивних собак, а Т-хелперних – в 1,7 рази. Абсолютна кількість лейкоцитів у безпритульних позитивних до токсоплазмозу котів складала 5,8±1,17 Г/л, що в 1,6 рази нижче, ніж у домашніх серонегативних котів та у 2,6 рази нижче, ніж у домашніх серопозитивних котів. При цьому абсолютна кількість природніх кілерних клітин (NK) у безпритульних позитивних котів є вищою за домашніх.

6. На підставі результатів експериментально-клінічних досліджень встановлено, що в сироватці крові собак за трьох процедур плазмаферезу реєструють зниження рівня загального протеїну та альбуміну, а також збільшення рівня γ –глобуліну. Швидке відновлення рівня γ –глобулінової фракції білків може бути пов'язано з активацією антигенів в організмі внаслідок зниження токсичного

«пресу» продуктами метаболізму. Плазмаферез позитивно відображається на активності трансаміназ АлАТ та АсАТ у плазмі крові собак. Так, уже після першої процедури, активність ензимів зменшується приблизно удвічі і повертається до фізіологічних меж.

7. Фізіологічно адекватними слід вважати зміни імунореактивності організму котів за введення «Трифузолу». Динаміка абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів показала, що кількість Т-лімфоцитів практично не зазнала кількісних змін протягом досліду, а популяція В- лімфоцитів мала тенденцію до збільшення. Більш виразну тенденцію до збільшення мала популяція природніх кілерів, яка складала 17,7% ($p<0,001$). Також на 21,6% ($p<0,01$) збільшилась абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів, здатних до фагоцитозу. Вміст специфічних IgG проти токсоплазмозу в сироватці крові достовірно ($p<0,01$) зменшився ($p<0,01$) з 2,15±0,187 МО/мл – до 1,5±0,059 МО/мл.

8. Доведено, що при лікуванні токсоплазмозу у собак та котів обґрунтованим є застосування імунотропного фармакологічного засобу «Трифузол». Динаміка біохімічних показників крові у котів протягом періоду лікування показала, що за використання «Трифузолу» у схемі лікування шкірного прояву токсоплазмозу у котів протягом 28 діб, вміст АлАТ з 131,2±16,41 знизився до 52,4±7,36 Од/л, тобто до фізіологічних меж. Застосування цього препарату в схемі лікування токсоплазмозу собак дозволяє досягти повної ремісії у 71,4% собак та мінімізувати кількість ускладнень до 14,3%.

9. Запропоновано схему профілактики токсоплазмозу котів, яка включає необхідні заходи, що направлені на поступове зменшення поширення збудника в навколишньому середовищі та відповідно зниження антигенного навантаження на організм людини і тварин. Також для лікарів ветеринарних клінік запропоновано протокол лікування токсоплазмозу собак та котів з врахуванням особливостей клінічного прояву, імунофізіологічного стану та біохімічного профілю.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. З метою упередження поширення токсоплазмозу через м'ясо сільськогосподарських тварин рекомендується визначати антитіла до збудника токсоплазмозу в гомогенаті м’ясної частини ніжок діафрагми з використанням імуноферментного аналізу (Патент України на корисну модель №151315).
2. Під час клінічного обстеження, в разі встановлення в сироватці крові собак високого вмісту трансаміназ АлАТ та АсАт, а у котів – і сечовини, рекомендовано додаткове дослідження сироватки крові тварин на наявність специфічних антитіл методом імуноферментного аналізу.
3. Для зниження побічного прояву при проведенні лікування токсоплазмозу з використанням специфічних антипротозойних препаратів рекомендовано застосування препарату «Трифузол» в загальному протоколі.
4. Для моніторингу загрози зростання та упередження ризиків поширення захворювання, рекомендовано ініціювати національним органам виконавчої влади у сфері громадського здоров`я самостійно створити карти з використанням ГІС, або використати можливість підтримки ВООЗ ООН та зібрати дані для формування таких карт, що відображатимуть просторове поширення інвазії *Toxoplasma gondii* серед тварин і людини, а також інфраструктури закладів охорони здоров`я, діагностичних центрів, лабораторій із паралельним додаванням атрибутивної (описової) інформації щодо перебігу захворювання.
5. Результати наукових досліджень рекомендуються до використання при підготовці здобувачів освітньої програми «Ветеринарна медицина» у закладах вищої освіти України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Брошков, М. М. (2015). Показники клітинного імунітету собак за впливу мембранного плазмоферезу. Вісник Сумського національного аграрного університету. Сер.: Ветеринарна медицина, 1 (36), 26–29. http://visnyk.snau.edu.ua/sample/files/snau_2015_1_36_vet_med/JRN/7.pdf

2. Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б., Віщур, О. І., Шаран, М. М., Вудмаска, І. В., Федорович, Є. І., Остапів, Д. Д., Стапай, П. В., Бучко, О. М., Гунчак, А. В., Салига, Ю. Т., Стефанишин, О. М., Гевкан, І. І., Лесик, Я.В., Сімонов, М. Р., Невоструєва, І. В., Хомин, М. М., Смолянінов, К. Б., … Мартин, Ю. В.(2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: Довідник (Влізло, В.В., ред.). СПОЛОМ

3. Галат, М. В. (2020). Токсоплазмоз тварин (поширення, діагностика, заходи боротьби) [Дис. Д-ра. вет. наук, Національний університет біоресурсів і природокористування України]. Інституційний репозитарій Національного університету біоресурсів і природокористування України. https://nubip.edu.ua/sites/default/files/u145/dis_galat.pdf

4. Головне управління статистики в Одеській області. (б.д.). Кількість сільськогосподарських тварин у 2022 році. http://www.od.ukrstat.gov.ua/

5. Гончаров Д.Б. (2006). Значення персистенції Toxoplasma gondii у клінічній патології людини. Журн. мікробіології, епидеміології та імунобіології, № 4, 92-97

6. Дегтяренко, Т. В., Макулькін, Р.Ф. (1997). Біогенні стимулятори та імунореактивність : Біогенні стимулятори – універсальні адаптагени. Маяк

7. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (2006, 22 лютого). Відомості Верховної Ради України, (27), 230. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text

8. Киричко, Б. П. & Семіренко, В. В. (2019). Порівняльна ефективність лікування запально-гнійних процесів дистального відділу кінцівок у свиней. Вісник Полтавської державної аграрної академії, 2, 204-212

9. Кривонос, В.І. (2007) Проблема токсоплазмозу. Україна: Слобожанщина

10. Кудрявченко О.П. (2015). Поширення та методи діагностики токсоплазмозу котів і собак [Автореф. дис. канд. вет. наук, Львів. нац. ун-т вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького]. Реферативна база даних "Українiка наукова" http://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000644456

11. Кустуров, В.Б. (2020). Серологічний моніторинг поширення токсоплазмозу домашніх всеїдних тварин у місті Одеса. *Аграрний вісник Причорномор'я. Сер. Ветеринарні науки,* 97, 189-194. https://doi.org/10.37000/abbsl.2020.97.24

12. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2021). Клінічний прояв токсоплазмозу у котів (діагностика та лікування). *Аграрний вісник Причорномор'я. Сер. Ветеринарні науки,* 99, 5–8. https://doi.org/10.37000/abbsl.2021.98.02. DOI: 10.37000/abbsl.2021.99.01

13. Кустуров, В.Б., & Брошков, М.М. (2021). Вплив фільтраційного плазмаферезу на показники сироватки крові у серопозитивних на токсоплазмоз собак. *Аграрний вісник Причорномор'я, Сер. Ветеринарні науки,* 101, 30-35. https://doi.org/10.37000/abbsl.2021.101.05.

14. Парченко, В.В. (2012). Нові S-похідні 1, 2, 4-тріазолу як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби. Фармацевтичний журнал,№. 3,С. 43-48

15. Резніков, О. Г. (2003). Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія,Т. 8, № 1., С. 142–145

16. Свінгер, Л. (2009). Кератокон'юнктивіт за інвазії Toxoplasma gondii у собаки. Ветеринарна практика, №4., 2-5

17. Токсоплазмоз. (б.д.). Компендіум: лікарські препарати. Взято 7 березня 2023 з https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/infektsiyi/toksoplazmoz/

18. Adams, L. B., Hibbs, J. B., Jr, Taintor, R. R., & Krahenbuhl, J. L. (1990). Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for Toxoplasma gondii. Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginine. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 144*(7), 2725–2729

19. Afonso, E., Germain, E., Poulle, M. L., Ruette, S., Devillard, S., Say, L., Villena, I., Aubert, D., & Gilot-Fromont, E. (2013). Environmental determinants of spatial and temporal variations in the transmission of Toxoplasma gondii in its definitive hosts. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, *2*, 278–285. https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2013.09.006

20. Alday, P. H., & Doggett, J. S. (2017). Drugs in development for toxoplasmosis: advances, challenges, and current status. *Drug design, development and therapy*, *11*, 273–293. https://doi.org/10.2147/DDDT.S60973

21. Alvarado-Esquivel, C., Romero-Salas, D., Cruz-Romero, A., García-Vázquez, Z., Peniche-Cardeña, A., Ibarra-Priego, N., Ahuja-Aguirre, C., Pérez-de-León, A. A., & Dubey, J. P. (2014). High prevalence of Toxoplasma gondii antibodies in dogs in Veracruz, Mexico. *BMC veterinary research*, *10*, 191. https://doi.org/10.1186/s12917-014-0191-x

22. Alves, L., Gorgas, D., Vandevelde, M., Gandini, G., & Henke, D. (2011). Segmental meningomyelitis in 2 cats caused by Toxoplasma gondii. *Journal of veterinary internal medicine*, *25*(1), 148–152. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0635.x

23. Amany, M., Eid, R.A.A. & Fahmy, B.G.A. (2010).Biochemical studies on the effect of Toxoplasma infection on liver and kidney functions in mice. *Egypt. J. Com. Path. Clin. Path*., 23, 174-185

24. Anfray, P., Bonetti, C., Fabbrini, F., Magnino, S., Mancianti, F., & Abramo, F. (2005). Feline cutaneous toxoplasmosis: a case report. *Veterinary dermatology*, *16*(2), 131–136. https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00434.x

25. Antczak, M., Dzitko, K., & Długońska, H. (2016). Human toxoplasmosis-Searching for novel chemotherapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *82*, 677–684. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.041

26. Anvari, D., Saadati, D., Nabavi, R., & Alipour Eskandani, M. (2018). Epidemiology and Molecular Prevalence of *Toxoplasma gondii* in Cattle Slaughtered in Zahedan and Zabol Districts, South East of Iran. *Iranian journal of parasitology*, *13*(1), 114–119

27. Armand, B., Solhjoo, K., Shabani-Kordshooli, M., Davami, M. H., & Sadeghi, M. (2016). Toxoplasma infection in sheep from south of Iran monitored by serological and molecular methods; risk assessment to meat consumers. *Veterinary world*, *9*(8), 850–855. https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.850-855

28. Arruda, I. F., Millar, P. R., Barbosa, A. D. S., Abboud, L. C. S., Dos Reis, I. C., Moreira, A. S. D. C., Guimarães, M. P. P., & Amendoeira, M. R. R. (2021). Toxoplasma gondii in domiciled dogs and cats in urban areas of Brazil: risk factors and spatial distribution. Toxoplasma gondii chez les chiens et les chats domiciliés dans des zones urbaines du Brésil : facteurs de risque et répartition spatiale. *Parasite (Paris, France)*, *28*, 56. https://doi.org/10.1051/parasite/2021049

29. Ashburn, D., Chatterton, J. M., Evans, R., Joss, A. W., & Ho-Yen, D. O. (2001). Success in the toxoplasma dye test. *The Journal of infection*, 42(1), 16–19. https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0764

30. Atmaca, H. T., Gazyagcı, A. N., Canpolat, S., & Kul, O. (2013). Hepatic stellate cells increase in Toxoplasma gondii infection in mice. *Parasites & vectors*, *6*, 135. https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-13

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

32. Ayinmode, A.B., Oluwayelu, D.O., Babalola, E.T., & Lawani, M.A. (2017). Serologic survey of Toxoplasma gondii antibodies in cats (Felis catus) sold at live animal markets in Southwestern Nigeria. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 20*, 58-64.

33. Balagholi, S., Dabbaghi, R., Eshghi, P., Mousavi, S. A., Heshmati, F., & Mohammadi, S. (2020). Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, *59*(6), 102993. https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102993

34. Baril, L., Ancelle, T., Goulet, V., Thulliez, P., Tirard-Fleury, V., & Carme, B. (1999). Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scandinavian journal of infectious diseases*, *31*(3), 305–309. https://doi.org/10.1080/00365549950163626

35. Barker, Andrew & Wigney, Denise & Child, Georgina & Slapeta, Jan. (2020). Seroprevalence of Neospora caninum in dogs from greater Sydney, Australia unchanged from 1997 to 2019 and worldwide review of adult-onset of canine neosporosis. *Current Research in Parasitology and Vector-Borne Diseases*. 1. 100005. 10.1016/j.crpvbd.2020.100005

36. Barragan, A. (2022). Toxoplasma Parasite Persuades Immune Cell to Change Behavior, Aiding Dissemination. *Genetic Engineering&Biotechnology News*. https://www.genengnews.com/parasitic-diseases/toxoplasma-parasite-persuades-immune-cell-to-change-behaviour-aiding-dissemination

37. Barrs, V. R., Martin, P., & Beatty, J. A. (2006). Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Australian veterinary journal*, *84*(1-2), 30–35. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2006.tb13119.x

38. Bartoszcze, M., Krupa, K., & Roszkowski, J. (1991). ELISA for assessing Toxoplasma gondii antibodies in pigs. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B. Journal of veterinary medicine. Series B*, *38*(4), 263–264. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1991.tb00869.x

39. Basso, W., Hartnack, S., Pardini, L., Maksimov, P., Koudela, B., Venturini, M. C., Schares, G., Sidler, X., Lewis, F. I., & Deplazes, P. (2013). Assessment of diagnostic accuracy of a commercial ELISA for the detection of Toxoplasma gondii infection in pigs compared with IFAT, TgSAG1-ELISA and Western blot, using a Bayesian latent class approach. *International journal for parasitology*, *43*(7), 565–570. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.02.003

40. Bastien, P. (2002). Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96 Suppl 1, S205–S215. https://doi.org/10.1016/s0035-9203(02)90078-7

41. Beatty, J., & Barrs, V. (2003). Acute toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Australian veterinary journal*, *81*(6), 339. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2003.tb11508.x

42. Belluco, S., Simonato, G., Mancin, M., Pietrobelli, M., & Ricci, A. (2018). Toxoplasma gondii infection and food consumption: A systematic review and meta-analysis of case-controlled studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(18), 3085–3096. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1352563

43. Benedict, C. A., De Trez, C., Schneider, K., Ha, S., Patterson, G., & Ware, C. F. (2006). Specific remodeling of splenic architecture by cytomegalovirus. *PLoS pathogens*, *2*(3), e16. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020016

44. Ben-Harari, R. R., Goodwin, E., & Casoy, J. (2017). Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs in R&D*, *17*(4), 523–544. https://doi.org/10.1007/s40268-017-0206-8

45. Benkirane, A., Essamkaoui, S., El Idrissi, A., Lucchese, L., & Natale, A. (2015). A sero-survey of major infectious causes of abortion in small ruminants in Morocco. *Veterinaria Italiana*, 51(1), 25–30. https://doi.org/10.12834/VetIt.389.1814.1

46. Bennouna, S., Bliss, S. K., Curiel, T. J., & Denkers, E. Y. (2003). Cross-talk in the innate immune system: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *171*(11), 6052–6058. https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.11.6052

47. Berdoy, M., Webster, J. P., & Macdonald, D. W. (2000). Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii. *Proceedings. Biological sciences*, *267*(1452), 1591–1594. https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1182

48. Berger-Schoch, A. E., Herrmann, D. C., Schares, G., Müller, N., Bernet, D., Gottstein, B., & Frey, C. F. (2011). Prevalence and genotypes of Toxoplasma gondii in feline faeces (oocysts) and meat from sheep, cattle and pigs in Switzerland. Veterinary parasitology, 177(3-4), 290–297. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.11.046

49. Beverley, J. K., & Fry, B. A. (1957). Sulphadimidine, pyrimethamine and dapsone in the treatment of toxoplasmosis in mice. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, *12*(2), 189–193. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1957.tb00119.x

50. Bezerra, M. J., Kim, P. C., Moraes, É. P., Sá, S. G., Albuquerque, P. P., Silva, J. G., Alves, B. H., & Mota, R. A. (2015). Detection of Toxoplasma gondii in the milk of naturally infected goats in the Northeast of Brazil. *Transboundary and emerging diseases*, 62(4), 421–424. https://doi.org/10.1111/tbed.12160

51. Bhadra, R., Gigley, J. P., & Khan, I. A. (2011). The CD8 T-cell road to immunotherapy of toxoplasmosis. *Immunotherapy*, *3*(6), 789–801. https://doi.org/10.2217/imt.11.68

52. Bierly, A. L., Shufesky, W. J., Sukhumavasi, W., Morelli, A. E., & Denkers, E. Y. (2008). Dendritic cells expressing plasmacytoid marker PDCA-1 are Trojan horses during Toxoplasma gondii infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *181*(12), 8485–8491. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8485

53. Bliss, S. K., Butcher, B. A., & Denkers, E. Y. (2000). Rapid recruitment of neutrophils containing prestored IL-12 during microbial infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *165*(8), 4515–4521. https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.8.4515

54. Bonacini, M., Kanel, G., & Alamy, M. (1996). Duodenal and hepatic toxoplasmosis in a patient with HIV infection: review of the literature. *The American journal of gastroenterology*, *91*(9), 1838–1840.

55. Brennan, A., Donahoe, S., Beatty, J., Belov, K., Lindsay, S., Briscoe, K., Šlapeta, J., & Barrs,V. (2016). Comparison of genotypes of Toxoplasma gondii in domestic cats from Australia with latent infection or clinical toxoplasmosis. *Vet Parasitol*, 228,13–16. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.06.008

56. Broshkov, M., Kusturov V. & Levchenko, A. (2020). Dynamics of IgG Toxoplasma Gondii titer in blood of dogs during therapy, In Önder Türkmen, R. A. Ünal Kal (Ed.), *IV International Eurasian agriculture and natural sciences congress* (P.463-467). https://online.agrieurasia.com/pdf/tammetin_kitabi.pdf

57. Broshkov, M. M., & Kusturov, V. B. (2022). Toxoplasmosis as a factor in chronic diseases in dogs. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 271-292. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.021.

58. Cadman, E. T., Abdallah, A. Y., Voisine, C., Sponaas, A. M., Corran, P., Lamb, T., Brown, D., Ndungu, F., & Langhorne, J. (2008). Alterations of splenic architecture in malaria are induced independently of Toll-like receptors 2, 4, and 9 or MyD88 and may affect antibody affinity. *Infection and immunity*, *76*(9), 3924–3931. https://doi.org/10.1128/IAI.00372-08

59. Calero-Bernal, R., & Gennari, S. M. (2019). Clinical Toxoplasmosis in Dogs and Cats: An Update. *Frontiers in veterinary science*, *6*, 54. https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00054

60. Cambiaso, C. L., Galanti, L. M., Leautaud, P., & Masson, P. L. (1992). Latex agglutination assay of human immunoglobulin M antitoxoplasma antibodies which uses

enzymatically treated antigen-coated particles. *Journal of clinical microbiology*, *30*(4), 882–888. https://doi.org/10.1128/jcm.30.4.882-888.1992

61. Camossi, L. G., Greca-Júnior, H., Corrêa, A. P., Richini-Pereira, V. B., Silva, R. C., Da Silva, A. V., & Langoni, H. (2011). Detection of Toxoplasma gondii DNA in the milk of naturally infected ewes. *Veterinary parasitology*, 177(3-4), 256–261. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.12.007

62. Carneiro, A. C., Andrade, G. M., Costa, J. G., Pinheiro, B. V., Vasconcelos-Santos, D. V., Ferreira, A. M., Su, C., Januário, J. N., & Vitor, R. W. (2013). Genetic characterization of Toxoplasma gondii revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *Journal of clinical microbiology*, *51*(3), 901–907. https://doi.org/10.1128/JCM.02502-12

63. Caruana L. B. (1980). A study of variation in the indirect hemagglutination antibody test for toxoplasmosis. *The American journal of medical technology*, *46*(6), 386–391

64. Carvalho, L. H., Sano, G., Hafalla, J. C., Morrot, A., Curotto de Lafaille, M. A., & Zavala, F. (2002). IL-4-secreting CD4+ T cells are crucial to the development of CD8+ T-cell responses against malaria liver stages. *Nature medicine*, *8*(2), 166–170. https://doi.org/10.1038/nm0202-166

65. Casciotti, L., Ely, K. H., Williams, M. E., & Khan, I. A. (2002). CD8(+)-T-cell immunity against Toxoplasma gondii can be induced but not maintained in mice lacking conventional CD4(+) T cells. *Infection and immunity*, *70*(2), 434–443. https://doi.org/10.1128/IAI.70.2.434-443.2002

66. Chandrawathani, P., Nurulaini, R., Zanin, C. M., Premaalatha, B., Adnan, M., Jamnah, O., Khor, S. K., Khadijah, S., Lai, S. Z., Shaik, M. A., Seah, T. C., & Zatil, S. A. (2008). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in pigs, goats, cattle, dogs and cats in peninsular Malaysia. *Tropical biomedicine*, *25*(3), 257–258

67. Chang, H. R., Comte, R., & Pechère, J. C. (1990). In vitro and in vivo effects of doxycycline on Toxoplasma gondii. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *34*(5), 775–780. https://doi.org/10.1128/AAC.34.5.775

68. Cohen, T. M., Blois, S., & Vince, A. R. (2016). Fatal extraintestinal toxoplasmosis in a young male cat with enlarged mesenteric lymph nodes. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, *57*(5), 483–486

69. Combe, C. L., Curiel, T. J., Moretto, M. M., & Khan, I. A. (2005). NK cells help to induce CD8(+)-T-cell immunity against Toxoplasma gondii in the absence of CD4(+) T cells. *Infection and immunity*, *73*(8), 4913–4921. https://doi.org/10.1128/IAI.73.8.4913-4921.2005

70. Cong, W., Elsheikha, H. M., Zhou, N., Peng, P., Qin, S. Y., Meng, Q. F., & Qian, A. D. (2018). Prevalence of antibodies against Toxoplasma gondii in pets and their owners in Shandong province, Eastern China. *BMC infectious diseases*, *18*(1), 430. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3307-2

71. Cook, A. J., Gilbert, R. E., Buffolano, W., Zufferey, J., Petersen, E., Jenum, P. A., Foulon, W., Semprini, A. E., & Dunn, D. T. (2000). Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *321*(7254), 142–147. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.142

72. Council of Europe (1986). European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. *European Treaty Series*, No. 123. https://rm.coe.int/168007a67b

73. Crump, K. L., & Seshadri, R. (2009). Use of therapeutic plasmapheresis in a case of canine immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, *19*(4), 375–380. https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00431.x

74. Cruz, M.A., Ullmann, L. S., Montaño, P. Y., Hoffmann, J. L., Langoni, H., & Biondo, A. W. (2011). Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in cats from

Curitiba, Paraná, Brazil. *Revista brasileira de parasitologia veterinaria = Brazilian journal of veterinary parasitology: Orgao Oficial do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, *20*(3), 256–258. https://doi.org/10.1590/s1984-29612011000300016

75. Da Cunha, I. A., Zulpo, D. L., Bogado, A. L., de Barros, L. D., Taroda, A., Igarashi, M., Navarro, I. T., & Garcia, J. L. (2012). Humoral and cellular immune responses in pigs immunized intranasally with crude rhoptry proteins of Toxoplasma gondii plus Quil-A. *Veterinary parasitology*, *186*(3-4), 216–221. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.034

76. Da Gama, L. M., Ribeiro-Gomes, F. L., Guimarães, U., Jr, & Arnholdt, A. C. (2004). Reduction in adhesiveness to extracellular matrix components, modulation of adhesion molecules and in vivo migration of murine macrophages infected with Toxoplasma gondii. *Microbes and infection*, *6*(14), 1287–1296. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.07.008

77. Da Silva, P.deC., Shiraishi, C. S., Silva, A. V., Gonçalves, G. F., Sant'Ana, D.deM., & Araújo, E. J. (2010). Toxoplasma gondii: a morphometric analysis of the wall and epithelial cells of pigs intestine. *Experimental parasitology*, *125*(4), 380–383. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.03.004

78. Dabritz, H. A., Gardner, I. A., Miller, M. A., Lappin, M. R., Atwill, E. R., Packham, A. E., Melli, A. C., & Conrad, P. A. (2007). Evaluation of two Toxoplasma gondii serologic tests used in a serosurvey of domestic cats in California. *The Journal of parasitology*, *93*(4), 806–816. https://doi.org/10.1645/GE-996R.1

79. Daher, D., Shaghlil, A., Sobh, E., Hamie, M., Hassan, M. E., Moumneh, M. B., Itani, S., Hajj, R.E., Tawk, L.E., Saban, M.E. & Hajj, H.E. (2021). Comprehensive Overview of Toxoplasma gondii-Induced and Associated Diseases. *Pathogens*, 10(11), 1351. http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10111351

80. Dautu, G., Ueno, A., Miranda, A., Mwanyumba, S., Munyaka, B., Carmen, G., Kariya, T., Omata, Y., Saito, A., Xuan, X., & Igarashi, M. (2008). Toxoplasma gondii:

detection of MIC10 antigen in sera of experimentally infected mice. *Experimental parasitology*, *118*(3), 362–371. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.09.010

81. Davidson, M. G., Lappin, M. R., English, R. V., & Tompkins, M. B. (1993). A feline model of ocular toxoplasmosis. *Investigative ophthalmology & visual science*, *34*(13), 3653–3660.

82. Dehkordi, F. S., Borujeni, M. R., Rahimi, E., & Abdizadeh, R. (2013). Detection of Toxoplasma gondii in raw caprine, ovine, buffalo, bovine, and camel milk using cell cultivation, cat bioassay, capture ELISA, and PCR methods in Iran. *Foodborne pathogens and disease*, 10(2), 120–125. https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1311

83. Del Rio, L., Bennouna, S., Salinas, J., & Denkers, E. Y. (2001). CXCR2 deficiency confers impaired neutrophil recruitment and increased susceptibility during Toxoplasma gondii infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *167*(11), 6503–6509. https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.11.6503

84. Delgado, I. L. S., Zúquete, S., Santos, D., Basto, A. P., Leitão, A., & Nolasco, S. (2022). The Apicomplexan Parasite Toxoplasma gondii. *Encyclopedia*, *2*(1), 189–211. https://doi.org/10.3390/encyclopedia2010012

85. Denkers, E. Y., & Gazzinelli, R. T. (1998). Regulation and function of T-cell-mediated immunity during Toxoplasma gondii infection. *Clinical microbiology reviews*, *11*(4), 569–588. https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.569

86. Denkers, E. Y., Butcher, B. A., Del Rio, L., & Bennouna, S. (2004). Neutrophils, dendritic cells and Toxoplasma. *International journal for parasitology*, *34*(3), 411–421. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2003.11.001

87. Desmonts, G., & Remington, J. S. (1980). Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method for increasing sensitivity and specificity. *Journal of clinical microbiology*, 11(6), 562–568. https://doi.org/10.1128/jcm.11.6.562-568.1980

88. Doğan, N., Kabukçuoğlu, S., & Vardareli, E. (2007). Toxoplasmic hepatitis in an immunocompetent patient. *Turkiye parazitolojii dergisi*, *31*(4), 260–263

89. Dos Santos, T. R., Nunes, C. M., Luvizotto, M. C., de Moura, A. B., Lopes, W. D., da Costa, A. J., & Bresciani, K. D. (2010). Detection of Toxoplasma gondii oocysts in environmental samples from public schools. *Veterinary parasitology*, *171*(1-2), 53–57. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.02.045,

90. Dubey J. P. (1994). Toxoplasmosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *205*(11), 1593–1598.

91. Dubey J. P. (2010). Toxoplasma gondii infections in chickens (Gallus domesticus): prevalence, clinical disease, diagnosis and public health significance. *Zoonoses and public health*, 57(1), 60–73. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01274.x

92. Dubey, J. P. (2010). Toxoplasmosis of Animals and Humans. 2nd ed. CRC. Press

93. Dubey, J.P. (2005). Toxoplasmosis in Cats and Dogs. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.* https://www.vin.com/doc/?id=3854170

94. Dubey, J. P., & Carpenter, J. L. (1993). Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *203*(11), 1556–1566

95. Dubey, J. P., Cerqueira-Cézar, C. K., Murata, F. H. A., Kwok, O. C. H., Yang, Y. R., & Su, C. (2020). All about toxoplasmosis in cats: the last decade. *Veterinary Parasitology*, *283*, 109145. https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2020.109145

96. Dubey, J. P., Darrington, C., Tiao, N., Ferreira, L. R., Choudhary, S., Molla, B., Saville, W. J., Tilahun, G., Kwok, O. C., & Gebreyes, W. A. (2013). Isolation of viable Toxoplasma gondii from tissues and feces of cats from Addis Ababa, Ethiopia. *The Journal of parasitology*, *99*(1), 56–58. https://doi.org/10.1645/GE-3229.1

97. Dubey, J. P., Desmonts, G., McDonald, C., & Walls, K. W. (1985). Serologic evaluation of cattle inoculated with Toxoplasma gondii: comparison of Sabin-Feldman

dye test and other agglutination tests. *American journal of veterinary research*, 46(5), 1085–1088.

98. Dubey, J. P., Graham, D. H., De Young, R. W., Dahl, E., Eberhard, M. L., Nace, E. K., Won, K., Bishop, H., Punkosdy, G., Sreekumar, C., Vianna, M. C., Shen, S. K., Kwok, O. C., Sumners, J. A., Demarais, S., Humphreys, J. G., & Lehmann, T. (2004). Molecular and biologic characteristics of Toxoplasma gondii isolates from wildlife in the United States. *The Journal of parasitology*, *90*(1), 67–71. https://doi.org/10.1645/GE-110R

99. Dubey, J. P., Hill, D. E., Jones, J. L., Hightower, A. W., Kirkland, E., Roberts, J. M., Marcet, P. L., Lehmann, T., Vianna, M. C., Miska, K., Sreekumar, C., Kwok, O. C., Shen, S. K., & Gamble, H. R. (2005). Prevalence of viable Toxoplasma gondii in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers. *The Journal of parasitology*, *91*(5), 1082–1093. https://doi.org/10.1645/GE-683.1

100. Dubey, J. P., Huong, L. T., Sundar, N., & Su, C. (2007). Genetic characterization of Toxoplasma gondii isolates in dogs from Vietnam suggests their South American origin. *Veterinary parasitology*, *146*(3-4), 347–351. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.03.008

101. Dubey, J. P., Lindsay, D. S., & Lappin, M. R. (2009). Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *39*(6), 1009–v. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.08.001

102. Dubey, J. P., Lindsay, D. S., & Speer, C. A. (1998). Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical microbiology reviews*, *11*(2), 267–299. https://doi.org/10.1128/CMR.11.2.267

103. Dubey, J. P., Lunney, J. K., Shen, S. K., & Kwok, O. C. (1998). Immunity to toxoplasmosis in pigs fed irradiated Toxoplasma gondii oocysts. *The Journal of parasitology*, *84*(4), 749–752.

104. Dubey, J. P., Murata, F. H. A., Cerqueira-Cézar, C. K., Kwok, O. C. H., Yang, Y., & Su, C. (2020). Toxoplasma gondii infections in dogs: 2009-2020. *Veterinary parasitology*, *287*, 109223. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109223

105. Dubey, J. P., Pas, A., Rajendran, C., Kwok, O. C., Ferreira, L. R., Martins, J., Hebel, C., Hammer, S., & Su, C. (2010). Toxoplasmosis in Sand cats (Felis margarita) and other animals in the Breeding Centre for Endangered Arabian Wildlife in the United Arab Emirates and Al Wabra Wildlife Preservation, the State of Qatar. *Veterinary parasitology*, 172(3-4), 195–203. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.05.013

106. Dubey, J. P., Ruff, M. D., Camargo, M. E., Shen, S. K., Wilkins, G. L., Kwok, O. C., & Thulliez, P. (1993). Serologic and parasitologic responses of domestic chickens after oral inoculation with Toxoplasma gondii oocysts. *American journal of veterinary research*, 54(10), 1668–1672

107. Dubey, J. P., Verma, S. K., Ferreira, L. R., Oliveira, S., Cassinelli, A. B., Ying, Y., Kwok, O. C., Tuo, W., Chiesa, O. A., & Jones, J. L. (2014). Detection and survival of *Toxoplasma gondii* in milk and cheese from experimentally infected goats. *Journal of food protection*, 77(10), 1747–1753. https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-14-167

108. Dubey, J.P., Hemphill, A., Calero-Bernal, R., & Schares, G. (2017). Neosporosis in Animals (1st ed.). CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781315152561

109. Dunay, I. R., & Sibley, L. D. (2010). Monocytes mediate mucosal immunity to Toxoplasma gondii. *Current opinion in immunology*, *22*(4), 461–466. https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.04.008

110. Dunay, I. R., Fuchs, A., & Sibley, L. D. (2010). Inflammatory monocytes but not neutrophils are necessary to control infection with *Toxoplasma gondii* in mice. *Infection and immunity*, *78*(4), 1564–1570. https://doi.org/10.1128/IAI.00472-09

111. Dunay, I. R., Gajurel, K., Dhakal, R., Liesenfeld, O., & Montoya, J. G. (2018). Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00057-17. https://doi.org/10.1128/CMR.00057-17

112. Dupont, C. D., Christian, D. A., & Hunter, C. A. (2012). Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Seminars in immunopathology*, *34*(6), 793–813. https://doi.org/10.1007/s00281-012-0339-3

113. Egorov, A. I., Converse, R. R., Griffin, S. M., Styles, J. N., Sams, E., Hudgens, E., & Wade, T. J. (2021). Latent *Toxoplasma gondii* infections are associated with elevated biomarkers of inflammation and vascular injury. *BMC infectious diseases*, *21*(1), 188. https://doi.org/10.1186/s12879-021-05882-6

114. El Bissati, K., Levigne, P., Lykins, J., Adlaoui, E. B., Barkat, A., Berraho, A., Laboudi, M., El Mansouri, B., Ibrahimi, A., Rhajaoui, M., Quinn, F., Murugesan, M., Seghrouchni, F., Gómez-Marín, J. E., Peyron, F., & McLeod, R. (2018). Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerging microbes & infections*, *7*(1), 165. https://doi.org/10.1038/s41426-018-0164-4

115. Elmore, S. A., Jones, J. L., Conrad, P. A., Patton, S., Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (2010). Toxoplasma gondii: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends in parasitology*, 26(4), 190–196. https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.009

116. Evans, R. (1992). Life cycle and animal infection. Oxford: Oxford University Press

117. Evering, T., & Weiss, L. M. (2006). The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. *Parasite immunology*, *28*(11), 549–565. https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00886.x

118. Eyles, D. E., & Coleman, N. (1952). Tests of 2,4-diaminopyrimidines on toxoplasmosis. *Public health reports (Washington, D.C.: 1896)*, *67*(3), 249–252.

119. Filice, G., Meroni, V., Carnevale, G., Olliaro, P., & Carosi, G. (1983). Comparison of ELISA and indirect immunofluorescence in the detection of IgG and IgM antitoxoplasma antibodies. *Bollettino dell'Istituto sieroterapico milanese*, *62*(5), 445–450

120. Flegr, J., Havlícek, J., Kodym, P., Malý, M., & Smahel, Z. (2002). Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC infectious diseases*, *2*, 11. https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-11

121. Foot, A. B., Garin, Y. J., Ribaud, P., Devergie, A., Derouin, F., & Gluckman, E. (1994). Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*, *14*(2), 241–245

122. Foroutan, M., Zaki, L., & Ghaffarifar, F. (2018). Recent progress in microneme-based vaccines development against *Toxoplasma gondii*. *Clinical and experimental vaccine research*, *7*(2), 93–103. https://doi.org/10.7774/cevr.2018.7.2.93

123. Frenkel, J. K. (1973). Toxoplasmosis: parasite life cycle, pathology and immunology. *The coccidia*, 343-410

124. Frenkel, J.K. (2000). Biology of *Toxoplasma gondii*. In: Ambroise-Thomas P, Peterse E, editors. *Congenital toxoplasmosis: scientific background, clinical management and control*. Paris: Springer-Verlag, Pp. 9–25

125. Frenkel, J. K., Dubey, J. P., & Miller, N. L. (1970). Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. Science (New York, N.Y.), 167(3919), 893–896. https://doi.org/10.1126/science.167.3919.893.

126. Fritz, H. M., Buchholz, K. R., Chen, X., Durbin-Johnson, B., Rocke, D. M., Conrad, P. A., & Boothroyd, J. C. (2012). Transcriptomic analysis of toxoplasma

development reveals many novel functions and structures specific to sporozoites and oocysts. *PloS one*, *7*(2), e29998. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029998

127. Fulton, J. D., & Turk, J. L. (1959). Direct agglutination test for Toxoplasma gondii. *Lancet (London, England)*, *2*(7111), 1068–1069. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91535-1

128. Galat, M., Must, K., Rissanen, K., & Jokelainen, P. (2019). Comparison of a commercial modified direct agglutination test and a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for screening for antibodies against *Toxoplasma gondii* in naturally exposed domestic cats. *Parasitology research*, *118*(8), 2437–2441. https://doi.org/10.1007/s00436-019-06368-w

129. García-Bocanegra, I., Cabezón, O., Hernández, E., Martínez-Cruz, M. S., Martínez-Moreno, Á., & Martínez-Moreno, J. (2013). *Toxoplasma gondii* in ruminant species (cattle, sheep, and goats) from southern Spain. The Journal of parasitology, 99(3), 438–440. https://doi.org/10.1645/12-27.1

130. Gaston A. More (2022) Toxoplasmosis in Animals. *The Merck veterinary manual. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.,* Inc. https://www.msdvetmanual.com/generalized-conditions/toxoplasmosis/ toxoplasmosis-in-animals

131. Gaulin, C., Ramsay, D., Thivierge, K., Tataryn, J., Courville, A., Martin, C., Cunningham, P., Désilets, J., Morin, D., & Dion, R. (2020). Acute Toxoplasmosis among Canadian Deer Hunters Associated with Consumption of Undercooked Deer Meat Hunted in the United States. *Emerging infectious diseases*, *26*(2), 199–205. https://doi.org/10.3201/eid2602.191218

132. Gauss, C. B., Almería, S., Ortuño, A., Garcia, F., & Dubey, J. P. (2003). Seroprevalence of Toxoplasma gondii antibodies in domestic cats from Barcelona, Spain. *The Journal of parasitology*, *89*(5), 1067–1068. https://doi.org/10.1645/GE-114

133. Gazzinelli, R. T., Hieny, S., Wynn, T. A., Wolf, S., & Sher, A. (1993). Interleukin 12 is required for the T-lymphocyte-independent induction of interferon

gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(13), 6115–6119. https://doi.org/10.1073/pnas.90.13.6115

134. Gazzinelli, R. T., Wysocka, M., Hayashi, S., Denkers, E. Y., Hieny, S., Caspar, P., Trinchieri, G., & Sher, A. (1994). Parasite-induced IL-12 stimulates early IFN-gamma synthesis and resistance during acute infection with Toxoplasma gondii. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *153*(6), 2533–2543.

135. Gazzinelli, R., Xu, Y., Hieny, S., Cheever, A., & Sher, A. (1992). Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with Toxoplasma gondii. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *149*(1), 175–180.

136. Genchi, C., Mortarino, M., Rinaldi, L., Cringoli, G., Traldi, G., & Genchi, M. (2011). Changing climate and changing vector-borne disease distribution: the example of Dirofilaria in Europe. *Veterinary parasitology*, *176*(4), 295–299. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.01.012

137. Gerhold, R., Newman, S. J., Grunenwald, C. M., Crews, A., Hodshon, A., & Su, C. (2014). Acute onset of encephalomyelitis with atypical lesions associated with dual infection of Sarcocystis neurona and Toxoplasma gondii in a dog. *Veterinary parasitology*, *205*(3-4), 697–701. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.09.008

138. Gharekhani, J. (2013). Serological study of Toxoplasma gondii infection in cattle from western Iran. *Scientific Parasitol*, 14(3), 153–157

139. Gigley, J. P. (2016). The Diverse Role of NK Cells in Immunity to Toxoplasma gondii Infection. *PLoS pathogens*, *12*(2), e1005396. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005396

140. Gilot-Fromont, E., Llu, M., Dard, M.-L., Richomme, C., Aubert, D., Afonso, E., Ville, I. (2012). The Life Cycle of Toxoplasma gondii in the Natural Environment. *Toxoplasmosis - Recent Advances*. https://doi.org/10.5772/48233

141. Glor, S. B., Edelhofer, R., Grimm, F., Deplazes, P., & Basso, W. (2013). Evaluation of a commercial ELISA kit for detection of antibodies against Toxoplasma gondii in serum, plasma and meat juice from experimentally and naturally infected sheep. *Parasites & vectors*, *6*, 85. https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-85

142. Gordon, S. M., Gal, A. A., Hertzler, G. L., Bryan, J. A., Perlino, C., & Kanter, K. R. (1993). Diagnosis of pulmonary toxoplasmosis by bronchoalveolar lavage in cardiac transplant recipients. *Diagnostic cytopathology*, *9*(6), 650–654. https://doi.org/10.1002/dc.2840090609

143. Gulati, K., Guhathakurta, S., Joshi, J., Rai, N., & Ray, A. J. M. I. (2016). Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. *Moj Immunol*, *4*(2), 00121

144. Gulinello, M., Acquarone, M., Kim, J. H., Spray, D. C., Barbosa, H. S., Sellers, R., Tanowitz, H. B., & Weiss, L. M. (2010). Acquired infection with Toxoplasma gondii in adult mice results in sensorimotor deficits but normal cognitive behavior despite widespread brain pathology. *Microbes and infection*, *12*(7), 528–537. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.03.009

145. Guo, M., Dubey, J. P., Hill, D., Buchanan, R. L., Gamble, H. R., Jones, J. L., & Pradhan, A. K. (2015). Prevalence and risk factors for Toxoplasma gondii infection in meat animals and meat products destined for human consumption. *Journal of food protection*, 78(2), 457–476. https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-14-328

146. Györke, A., Opsteegh, M., Mircean, V., Iovu, A., & Cozma, V. (2011). *Toxoplasma gondii* in Romanian household cats: evaluation of serological tests, epidemiology and risk factors. *Preventive veterinary medicine*, *102*(4), 321–328. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.07.015

147. Hall, S. M., Pandit, A., Golwilkar, A., & Williams, T. S. (1999). How do Jains get toxoplasma infection? *Lancet (London, England)*, *354*(9177), 486–487. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02587-8

148. Hamidinejat, H., Mosallanejad, B., Jalali, S. M., & Sheykhzadeh Takabi, M. (2022). Evaluation of hematological and serum lipid profile changes in cats infected with

Toxoplasma gondii. *Iranian Veterinary Journal*, *18*(2), 17-28. doi: 10.22055/ivj.2020.240923.2286

149. Hassan, M. M., Farghaly, A. M., Gaber, N. S., Nageeb, H. F., Hegab, M. H., & Galal, N. (1996). Parasitic causes of hepatomegaly in children. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, *26*(1), 177–189.

150. Hatam-Nahavandi, K., Calero-Bernal, R., Rahimi, M. T., Pagheh, A. S., Zarean, M., Dezhkam, A., & Ahmadpour, E. (2021). *Toxoplasma gondii* infection in domestic and wild felids as public health concerns: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *11*(1), 9509. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89031-8

151. Headley, S. A., Alfieri, A. A., Fritzen, J. T., Garcia, J. L., Weissenböck, H., da Silva, A. P., Bodnar, L., Okano, W., & Alfieri, A. F. (2013). Concomitant canine distemper, infectious canine hepatitis, canine parvoviral enteritis, canine infectious tracheobronchitis, and toxoplasmosis in a puppy. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, *25*(1), 129–135. https://doi.org/10.1177/1040638712471344

152. Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Fuchs, D., Struck, D., Niebergall, J., Jahn, H. K., Dunay, I. R., Moter, A., Gescher, D. M., Schumann, R. R., Göbel, U. B., & Liesenfeld, O. (2006). Gram-negative bacteria aggravate murine small intestinal Th1-type immunopathology following oral infection with Toxoplasma gondii. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *177*(12), 8785–8795. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8785

153. Hill, D., Coss, C., Dubey, J. P., Wroblewski, K., Sautter, M., Hosten, T., Muñoz-Zanzi, C., Mui, E., Withers, S., Boyer, K., Hermes, G., Coyne, J., Jagdis, F., Burnett, A., McLeod, P., Morton, H., Robinson, D., & McLeod, R. (2011). Identification of a sporozoite-specific antigen from *Toxoplasma gondii*. *The Journal of parasitology*, *97*(2), 328–337. https://doi.org/10.1645/GE-2782.

154. Holliman, R. E., Barker, K. F., & Johnson, J. D. (1990). Selective antenatal screening for toxoplasmosis and the latex agglutination test. *Epidemiology and infection*, *105*(2), 409–414. https://doi.org/10.1017/s0950268800047981

155. Hunter, C. A., Subauste, C. S., Van Cleave, V. H., & Remington, J. S. (1994). Production of gamma interferon by natural killer cells from Toxoplasma gondii-infected SCID mice: regulation by interleukin-10, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha. *Infection and immunity*, *62*(7), 2818–2824. https://doi.org/10.1128/iai.62.7.2818-2824.1994

156. Hutchinson, W. M., Bradley, M., Cheyne, W. M., Wells, B. W., & Hay, J. (1980). Behavioural abnormalities in Toxoplasma-infected mice. *Annals of tropical medicine and parasitology*, *74*(3), 337–345. https://doi.org/10.1080/00034983.1980.11687350

157. Hutchison, W. M., Pittilo, R. M., Ball, S. J., & Siim, J. C. (1979). *Toxoplasma gondii*: scanning electron microscope studies on the small intestine of infected and uninfected cats. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Section B, Microbiology*, *87*(6), 393–395. https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1979.tb02457.x

158. Igarashi, M., Kano, F., Tamekuni, K., Machado, R. Z., Navarro, I. T., Vidotto, O., Vidotto, M. C., & Garcia, J. L. (2008). *Toxoplasma gondii*: evaluation of an intranasal vaccine using recombinant proteins against brain cyst formation in BALB/c mice. *Experimental parasitology*, *118*(3), 386–392. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.10.002

159. Jackson, M. H., & Hutchison, W. M. (1989). The prevalence and source of Toxoplasma infection in the environment. *Advances in parasitology*, 28, 55–105. https://doi.org/10.1016/s0065-308x(08)60331-0

160. Jadoon, A., Akhtar, T., Maqbool, A., Anjum, A. A., & Ajmal, A. (2009). Seroprevalence of Toxoplasma gondii in canines. J Anim Plant Sci, 19, 179-181

161. Jiang, W., Sullivan, A. M., Su, C., & Zhao, X. (2012). An agent-based model for the transmission dynamics of Toxoplasma gondii. *Journal of theoretical biology*, *293*, 15–26. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.10.006

162. Jokelainen, P., Simola, O., Rantanen, E., Näreaho, A., Lohi, H., & Sukura, A. (2012). Feline toxoplasmosis in Finland: cross-sectional epidemiological study and case series study. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, *24*(6), 1115–1124. https://doi.org/10.1177/1040638712461787

163. Jurankova, J., Basso, W., Neumayerová, H., Baláž, V., Jánová, E., Sidler, X., Deplazes, P., & Koudela, B. (2014). Brain is the predilection site of Toxoplasma gondii in experimentally inoculated pigs as revealed by magnetic capture and real-time PCR. *Food microbiology*, 38, 167–170. https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.08.011

164. Kanatani, S., Fuks, J. M., Olafsson, E. B., Westermark, L., Chambers, B., Varas-Godoy, M., Uhlén, P., & Barragan, A. (2017). Voltage-dependent calcium channel signaling mediates GABAA receptor-induced migratory activation of dendritic cells infected by Toxoplasma gondii. *PLoS pathogens*, *13*(12), e1006739. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006739

165. Kapperud, G., Jenum, P. A., Stray-Pedersen, B., Melby, K. K., Eskild, A., & Eng, J. (1996). Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. *American journal of epidemiology*, *144*(4), 405–412. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008942

166. Karasawa, T., Shikata, T., Takizawa, I., Morita, K., & Komukai, M. (1981). Localized hepatic necrosis related to cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii*. *Acta pathologica japonica*, *31*(3), 527–534.

167. Khan, A., Fux, B., Su, C., Dubey, J. P., Darde, M. L., Ajioka, J. W., Rosenthal, B. M., & Sibley, L. D. (2007). Recent transcontinental sweep of Toxoplasma gondii driven by a single monomorphic chromosome. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, *104*(37), 14872–14877. https://doi.org/10.1073/pnas.0702356104

168. Khan, I. A., Ely, K. H., & Kasper, L. H. (1994). Antigen-specific CD8+ T cell clone protects against acute Toxoplasma gondii infection in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *152*(4), 1856–1860

169. Khan, I. A., Hwang, S., & Moretto, M. (2019). *Toxoplasma gondii:* CD8 T Cells Cry for CD4 Help. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *9*, 136. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00136

170. Konstantinovic, N., Guegan, H., Stäjner, T., Belaz, S., & Robert-Gangneux, F. (2019). Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food and waterborne parasitology*, *15*, e00036. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00036

171. Kotresha, D., & Noordin, R. (2010). Recombinant proteins in the diagnosis of toxoplasmosis. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 118(8), 529–542. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02629.x

172. Koyama, T., Omata, Y., Maki, Y., Toyoda, Y., & Saito, A. (1999). Interleukin-12, interferon-gamma and interleukin-4 gene expression in cats infected with Toxoplasma gondii. *The Journal of veterinary medical science*, *61*(7), 819–821. https://doi.org/10.1292/jvms.61.819

173. Kul, O., Atmaca, H. T., Deniz, A., & Süer, C. (2011). Clinicopathologic diagnosis of cutaneous toxoplasmosis in an Angora cat. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*, *124*(9-10), 386–389

174. Laaksonen, S., Pusenius, J., Kumpula, J., Venäläinen, A., Kortet, R., Oksanen, A., & Hoberg, E. (2010). Climate change promotes the emergence of serious disease outbreaks of filarioid nematodes. *EcoHealth*, *7*(1), 7–13. https://doi.org/10.1007/s10393-010-0308-z

175. Lamberton, P. H., Donnelly, C. A., & Webster, J. P. (2008). Specificity of the Toxoplasma gondii-altered behaviour to definitive versus non-definitive host

predation risk. *Parasitology*, *135*(10), 1143–1150. https://doi.org/10.1017/S0031182008004666

176. Lappin, M. R., Greene, C. E., Winston, S., Toll, S. L., & Epstein, M. E. (1989). Clinical feline toxoplasmosis. Serologic diagnosis and therapeutic management of 15 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, *3*(3), 139–143. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1989.tb03089.x

177. Lappin, M. R., Marks, A., Greene, C. E., Rose, B. J., Gasper, P. W., Powell, C. C., & Reif, J. S. (1993). Effect of feline immunodeficiency virus infection on Toxoplasma gondii-specific humoral and cell-mediated immune responses of cats with serologic evidence of toxoplasmosis. *Journal of veterinary internal medicine*, *7*(2), 95–100. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb03176.x

178. Lashari, M.H., Ghouri, M.T., Akhtar, M. S., Kamran, Z., Chaudhari, M.S., Ayaz, M. M., Farooq, A.A. & Sarwar, Ghulam. (2018). Hematological and biochemical alterations associated with toxoplasmosis in dromedaries (camelus dromedarius) habitating in cholistan desert of Bahawalpur, Punjab, Pakistan. *Journal of Animal and Plant Sciences*. 28. 1043-1048

179. Last, R. D., Suzuki, Y., Manning, T., Lindsay, D., Galipeau, L., & Whitbread, T. J. (2004). A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Veterinary dermatology*, *15*(3), 194–198. https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00371.x

180. Levine N. D. (1977). Tazonomy of Toxoplasma. *The Journal of protozoology*, *24*(1), 36–41. https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1977.tb05278.x

181. Levine, N.D. (1988). *The protozoan phylum apicomplexa.*II. Boca Raton, CRC Press

182. Liddell, E., Weeks, I. (1995). *Antibody Technology*. BIOS Scientific Publisher. 8, 40–103

183. Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (2011). *Toxoplasma gondii*: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. *Parasitology*, *138*(14), 1829–1831. https://doi.org/10.1017/S0031182011001478

184. Lindsay, D. S., Dubey, J. P., Butler, J. M., & Blagburn, B. L. (1996). Experimental tissue cyst induced Toxoplasma gondii infections in dogs. *The Journal of eukaryotic microbiology*, *43*(5), 113S. https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1996.tb05032.x

185. Ling, V. J., Lester, D., Mortensen, P. B., Langenberg, P. W., & Postolache, T. T. (2011). Toxoplasma gondii seropositivity and suicide rates in women. *The Journal of nervous and mental disease*, *199*(7), 440–444. https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221416e

186. Lippi, I., Perondi, F., Ross, S. J., Marchetti, V., Lubas, G., & Guidi, G. (2015). Double filtration plasmapheresis in a dog with multiple myeloma and hyperviscosity syndrome. *Open veterinary journal*, *5*(2), 108–112

187. Liu, C. H., Fan, Y. T., Dias, A., Esper, L., Corn, R. A., Bafica, A., Machado, F. S., & Aliberti, J. (2006). Cutting edge: dendritic cells are essential for in vivo IL-12 production and development of resistance against Toxoplasma gondii infection in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *177*(1), 31–35. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.31

188. Liu, Q., Wang, Z. D., Huang, S. Y., & Zhu, X. Q. (2015). Diagnosis of toxoplasmosis and typing of Toxoplasma gondii. *Parasites & vectors*, *8*, 292. https://doi.org/10.1186/s13071-015-0902-6

189. Liu, Xiao-Yi & Wang, Ze-Dong & El-Ashram, Saeed & Liu, Quan. (2019). Toxoplasma gondii oocyst-driven infection in pigs, chickens and humans in northeastern China. BMC Veterinary Research. 15. 10.1186/s12917-019-2121-4

190. Lopes, A. P., Santos, H., Neto, F., Rodrigues, M., Kwok, O. C., Dubey, J. P., & Cardoso, L. (2011). Prevalence of antibodies to Toxoplasma gondii in dogs from

northeastern Portugal. *The Journal of parasitology*, *97*(3), 418–420. https://doi.org/10.1645/GE-2691.1

191. Lüder, C. G. K., & Rahman, T. (2017). Impact of the host on *Toxoplasm*a stage differentiation. *Microbial cell (Graz, Austria)*, *4*(7), 203–211. https://doi.org/10.15698/mic2017.07.579

192. Lüder, C. G., Lang, T., Beuerle, B., & Gross, U. (1998). Down-regulation of MHC class II molecules and inability to up-regulate class I molecules in murine macrophages after infection with Toxoplasma gondii. *Clinical and experimental immunology*, *112*(2), 308–316. https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00594.x

193. Macrì, G., Sala, M., Linder, A. M., Pettirossi, N., & Scarpulla, M. (2009). Comparison of indirect fluorescent antibody test and modified agglutination test for detecting Toxoplasma gondii immunoglobulin G antibodies in dog and cat. *Parasitology research*, *105*(1), 35–40. https://doi.org/10.1007/s00436-009-1358-4.

194. Malmasi, A., Mosallanejad, B., Mohebali, M., Sharifian Fard, M., & Taheri, M. (2009). Prevention of shedding and re-shedding of Toxoplasma gondii oocysts in experimentally infected cats treated with oral Clindamycin: a preliminary study. *Zoonoses and public health*, 56(2), 102–104. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01174.x

195. Mashayekhi, M., Sandau, M. M., Dunay, I. R., Frickel, E. M., Khan, A., Goldszmid, R. S., Sher, A., Ploegh, H. L., Murphy, T. L., Sibley, L. D., & Murphy, K. M. (2011). CD8α(+) dendritic cells are the critical source of interleukin-12 that controls acute infection by Toxoplasma gondii tachyzoites. *Immunity*, *35*(2), 249–259. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.008

196. Mastroianni, A., Coronado, O., Scarani, P., Manfredi, R., & Chiodo, F. (1996). Liver toxoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Recenti progressi in medicina*, *87*(7-8), 353–355.

197. Matta, S. K., Rinkenberger, N., Dunay, I. R., & Sibley, L. D. (2021). Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system.

Nature reviews. Microbiology, *19*(7), 467–480. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00518-7

198. Matus, R. E., Gordon, B. R., Leifer, C. E., Saal, S., & Hurvitz, A. I. (1985). Plasmapheresis in five dogs with systemic immune-mediated disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *187*(6), 595–599

199. Mazumder, P., Chuang, H. Y., Wentz, M. W., & Wiedbrauk, D. L. (1988). Latex agglutination test for detection of antibodies to Toxoplasma gondii. *Journal of clinical microbiology*, *26*(11), 2444–2446. https://doi.org/10.1128/jcm.26.11.2444-2446.1988

200. McDonald, J. C., Gyorkos, T. W., Alberton, B., MacLean, J. D., Richer, G., & Juranek, D. (1990). An outbreak of toxoplasmosis in pregnant women in northern Québec. *The Journal of infectious diseases*, *161*(4), 769–774. https://doi.org/10.1093/infdis/161.4.769

201. McLeod, R., (2014). Severity is associated with *Toxoplasma gondii*. *Clinical infectious diseases*, 34, 1802–1807. https://doi.org/10.1096/cid/cis267

202. McLeod, R., Boyer, K. M., Lee, D., Mui, E., Wroblewski, K., Karrison, T., Noble, A. G., Withers, S., Swisher, C. N., Heydemann, P. T., Sautter, M., Babiarz, J., Rabiah, P., Meier, P., Grigg, M. E., & Toxoplasmosis Study Group (2012). Prematurity and severity are associated with Toxoplasma gondii alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *54*(11), 1595–1605. https://doi.org/10.1093/cid/cis258

203. Mecca, J. N., Meireles, L. R., & de Andrade, H. F., Jr (2011). Quality control of Toxoplasma gondii in meat packages: standardization of an ELISA test and its use for detection in rabbit meat cuts. *Meat science*, 88(3), 584–589. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.01.016

204. Meireles, L. R., Galisteo, A. J., Jr, Pompeu, E., & Andrade, H. F., Jr (2004). Toxoplasma gondii spreading in an urban area evaluated by seroprevalence in free-living

cats and dogs. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 9(8), 876–881. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01280.x

205. Mendez, O. A., & Koshy, A. A. (2017). Toxoplasma gondii: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS pathogens*, *13*(7), e1006351. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006351

206. Mendoza-Larios, L. A., García-Dolores, F., Sánchez-Anguiano, L. F., Hernández-Tinoco, J., & Alvarado-Esquivel, C. (2021). Association between Suicide and *Toxoplasma gondii* Seropositivity. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *10*(9), 1094. https://doi.org/10.3390/pathogens10091094

207. Mercier, A., Devillard, S., Ngoubangoye, B., Bonnabau, H., Bañuls, A. L., Durand, P., Salle, B., Ajzenberg, D., & Dardé, M. L. (2010). Additional haplogroups of Toxoplasma gondii out of Africa: population structure and mouse-virulence of strains from Gabon. *PLoS neglected tropical diseases*, *4*(11), e876. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000876

208. Migliore, S., La Marca, S., Stabile, C., Di Marco Lo Presti, V., & Vitale, M. (2017). A rare case of acute toxoplasmosis in a stray dog due to infection of T. gondii clonal type I: public health concern in urban settings with stray animals? *BMC veterinary research*, *13*(1), 249. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1176-3

209. Mikhaylov, V. A. (2015). The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630-640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. *Laser therapy*, *24*(1), 15–26. https://doi.org/10.5978/islsm.15-OR-02

210. Miranda, M. L., & Edwards, S. E. (2011). Use of spatial analysis to support environmental health research and practice. *North Carolina medical journal*, *72*(2), 132–135

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

212. Montoya, J. G., Berry, A., Rosso, F., & Remington, J. S. (2007). The differential agglutination test as a diagnostic aid in cases of toxoplasmic lymphadenitis. *Journal of clinical microbiology*, *45*(5), 1463–1468. https://doi.org/10.1128/JCM.01781-06

213. Montoya, J.G. & Gomez, C.A. (2016). Toxoplasmosis After Solid Organ Transplantation. In: Ljungman, P., Snydman, D., Boeckh, M. (eds) *Transplant Infections*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3_43

214. Moore, B. A., & Barnett, J. E. (2011). Toxoplasmosis, sarcocystosis, isosporosis, and cyclosporosis. *Case Studies in Clinical Psychological Science: Bridging the Gap from Science to Practice*, *August*, 1–7. https://doi.org/10.1093/MED/9780198570028.003.0054

215. Mordue, D. G., & Sibley, L. D. (2003). A novel population of Gr-1+-activated macrophages induced during acute toxoplasmosis. *Journal of leukocyte biology*, 74(6), 1015–1025. https://doi.org/10.1189/jlb.0403164

216. Mukhopadhyay, D., Arranz-Solís, D., & Saeij, J. P. J. (2020). Influence of the Host and Parasite Strain on the Immune Response During Toxoplasma Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 586. https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.580425/BIBTEX

217. Murray, H. W., Rubin, B. Y., Carriero, S. M., Harris, A. M., & Jaffee, E. A. (1985). Human mononuclear phagocyte antiprotozoal mechanisms: oxygen-dependent vs oxygen-independent activity against intracellular Toxoplasma gondii. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *134*(3), 1982–1988.

218. Must, K., Hytönen, M. K., Orro, T., Lohi, H., & Jokelainen, P. (2017). Toxoplasma gondii seroprevalence varies by cat breed. *PloS one*, *12*(9), e0184659. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184659

219. Mevelec, M. N., Lakhrif, Z., & Dimier-Poisson, I. (2020). Key Limitations and New Insights Into the *Toxoplasma gondii* Parasite Stage Switching for Future Vaccine

Development in Human, Livestock, and Cats. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *10*, 607198. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.607198

220. Nadipuram, S. M., Thind, A. C., Rayatpisheh, S., Wohlschlegel, J. A., & Bradley, P. J. (2020). Proximity biotinylation reveals novel secreted dense granule proteins of *Toxoplasma gondii* bradyzoites. *PloS one*, *15*(5), e0232552. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232552

221. Neumayerova, H., Jurankova, J., Salakova, A., Gallas, L., Kovarcik, K., & Koudela, B. (2014). Survival of experimentally induced Toxoplasma gondii tissue cysts in vacuum packed goat meat and dry fermented goat meat sausages. *Food microbiology*, 39, 47–52. https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.11.001

222. Neves, E. S., Bicudo, L. N., Curi, A. L., Carregal, E., Bueno, W. F., Ferreira, R. G., Amendoeira, M. R., Benchimol, E., & Fernandes, O. (2009). Acute acquired toxoplasmosis: clinical-laboratorial aspects and ophthalmologic evaluation in a cohort of immunocompetent patients. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, *104*(2), 393–396. https://doi.org/10.1590/s0074-02762009000200039

223. Nunura, J., Vásquez, T., Endo, S., Salazar, D., Rodriguez, A., Pereyra, S., & Solis, H. (2010). Disseminated toxoplasmosis in an immunocompetent patient from Peruvian Amazon. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, *52*(2), 107–110. https://doi.org/10.1590/s0036-46652010000200008

224. O'connell, T. X., Horita, T. J., & Kasravi, B. (2005). Understanding and Interpreting the Serum Protein Electrophoresis. *American Family Physician*, 71(1), 105–112. URL: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician105

225. Odermatt, B., Eppler, M., Leist, T. P., Hengartner, H., & Zinkernagel, R. M. (1991). Virus-triggered acquired immunodeficiency by cytotoxic T-cell-dependent destruction of antigen-presenting cells and lymph follicle structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(18), 8252–8256. https://doi.org/10.1073/pnas.88.18.8252

226. Ohiolei, J. A., & Isaac, C. (2016). Toxoplasmosis in Nigeria: the story so far (1950-2016): a review. *Folia parasitologica*, *63*, 2016.030. https://doi.org/10.14411/fp.2016.030

227. Oliveira, T. S., Turchetti, A. P., Barbosa, F. B. S., Bicalho, A. L. F., Alencar, C. A. D., Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2014). Cutaneous toxoplasmosis in an immunosuppressed dog. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, *66*(3), 797–800. https://doi.org/10.1590/1678-41626891

228. Oliveira, V. D. C., Boechat, V. C., Mendes Junior, A. A. V., Madeira, M. F., Ferreira, L. C., Figueiredo, F. B., Campos, M. P., de Carvalho Rodrigues, F. D. C., Carvalhaes de Oliveira, R. V., Amendoeira, M. R. R., & Menezes, R. C. (2017). Occurrence of Leishmania infantum in the central nervous system of naturally infected dogs: Parasite load, viability, co-infections and histological alterations. *PloS one*, *12*(4), e0175588. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175588

229. Olsen, A. Berg, R., Tagel, M., Must, K., Deksne, G., Enemark, H., Alban, L., Johansen M., Nielsen, H., Sandberg, M., Lunden, A., Stensvold, C., Pires, S. & Jokelainen P. (2019) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in domestic pigs, sheep, cattle, wild boars, and moose in the Nordic-Baltic region: A systematic review and meta-analysis. *Parasite Epidemiol. Control.*, 5, e00100. https://doi.org/10.1016/j.parepi.2019.e00100

230. Oncel, T., Vural, G., Babür, C., & Kiliç, S. (2005). Detection of Toxoplasmosis gondii seropositivity in sheep in Yalova by Sabin Feldman Dye Test and Latex Agglutination Test. *Turkiye parazitolojii dergisi*, *29*(1), 10–12

231. Opsteegh, M., Haveman, R., Swart, A. N., Mensink-Beerepoot, M. E., Hofhuis, A., Langelaar, M. F., & van der Giessen, J. W. (2012). Seroprevalence and risk factors for Toxoplasma gondii infection in domestic cats in The Netherlands. *Preventive veterinary medicine*, *104*(3-4), 317–326. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.01.003

232. Ortego, T. J., Robey, B., g,lMorrison, D., & Chan, C. (1990). Toxoplasmic chorioretinitis and hepatic granulomas. *The American journal of gastroenterology*, *85*(10), 1418–1420.

233. Papini, R., Mancianti, F., & Saccardi, E. (2009). Noise sensitivity in a dog with toxoplasmosis. *The Veterinary record*, *165*(2), 62. https://doi.org/10.1136/vetrec.165.2.62-b

234. Parlog, A., Schlüter, D., & Dunay, I. R. (2015). Toxoplasma gondii-induced neuronal alterations. *Parasite immunology*, *37*(3), 159–170. https://doi.org/10.1111/pim.12157

235. Paştiu, A. I., Ajzenberg, D., Györke, A., Şuteu, O., Balea, A., Rosenthal, B. M., Kalmár, Z., Domşa, C., & Cozma, V. (2015). Traditional goat husbandry may substantially contribute to human toxoplasmosis exposure. *The Journal of parasitology*, *101*(1), 45–49. https://doi.org/10.1645/13-483.1

236. Patitucci, A. N., Alley, M. R., Jones, B. R., & Charleston, W. A. (1997). Protozoal encephalomyelitis of dogs involving Neospora caninum and *Toxoplasma gondii* in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, *45*(6), 231–235. https://doi.org/10.1080/00480169.1997.36035

237. Pekeles, G. S., McDonald, J. C., Gyrokos, T. W., Alberton, B., MacLean, J. D., Richer, G., & Juranek, D. (1991). An outbreak of congenital toxoplasmosis in northern Quebec. *Arctic medical research*, *Suppl*, 360–362.

238. Pepper, A., Mansfield, C., Stent, A., & Johnstone, T. (2019). Toxoplasmosis as a cause of life-threatening respiratory distress in a dog receiving immunosuppressive therapy. *Clinical case reports*, *7*(5), 942–948. https://doi.org/10.1002/ccr3.2121

239. Pepper, M., Dzierszinski, F., Wilson, E., Tait, E., Fang, Q., Yarovinsky, F., Laufer, T. M., Roos, D., & Hunter, C. A. (2008). Plasmacytoid dendritic cells are activated by Toxoplasma gondii to present antigen and produce cytokines. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *180*(9), 6229–6236. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6229

240. Petrovicky, O., & Styblova, V. (1955). Pyrimethamin (daraprim) v lécbe lidské toxoplasmosy [Pyrimethamine (daraprim) in therapy of human toxoplasmosis]. *Casopis lekaru ceskych*, *94*(34-35), 937–939

241. Piergili Fioretti D. (2004). Problematiche e limiti dei metodi convenzionali ed innovativi nella diagnosi di Toxoplasmosi nell'uomo e negli animali [Problems and limitations of conventional and innovative methods for the diagnosis of Toxoplasmosis in humans and animals]. *Parassitologia*, *46*(1-2), 177–181

242. Piketty, C., Derouin, F., Rouveix, B., & Pocidalo, J. J. (1990). In vivo assessment of antimicrobial agents against Toxoplasma gondii by quantification of parasites in the blood, lungs, and brain of infected mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *34*(8), 1467–1472. https://doi.org/10.1128/AAC.34.8.1467

243. Pinon, J. M., Dumon, H., Chemla, C., Franck, J., Petersen, E., Lebech, M., Zufferey, J., Bessieres, M. H., Marty, P., Holliman, R., Johnson, J., Luyasu, V., Lecolier, B., Guy, E., Joynson, D. H., Decoster, A., Enders, G., Pelloux, H., & Candolfi, E. (2001). Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *Journal of clinical microbiology*, *39*(6), 2267–2271. https://doi.org/10.1128/JCM.39.6.2267-2271.2001

244. Plaza, J., Dámek, F., Villena, I., Innes, E. A., Katzer, F., & Hamilton, C. M. (2020). Detection of Toxoplasma gondii in retail meat samples in Scotland. *Food and waterborne parasitology*, 20, e00086. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2020.e00086

245. Pleyer, U., Groß, U., Schlüter, D., Wilking, H. & Seeber, F. (2019). Toxoplasmosis in Germany: Epidemiology, Diagnosis, Risk Factors, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116, 435-44. https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0435

246. Rabinovich, S. A., Tokmalaev, A. K., Kukina, I. V., Morozov, E. N., Maksakovskaia, E. V., Sadykova, V. D., Burchik, M. A., Ivanova, T. N., & Sergiev, V. P. (2010). *Meditsinskaia parazitologiia i parazitarnye bolezni*, (4), 46–48

247. Racine, R., Jones, D. D., Chatterjee, M., McLaughlin, M., Macnamara, K. C., & Winslow, G. M. (2010). Impaired germinal center responses and suppression of local IgG production during intracellular bacterial infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *184*(9), 5085–5093. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902710

248. Rahimi, M. T., Daryani, A., Sarvi, S., Shokri, A., Ahmadpour, E., Teshnizi, S. H., Mizani, A., & Sharif, M. (2015). Cats and *Toxoplasma gondii*: A systematic review and meta-analysis in Iran. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, *82*(1), e1–e10. https://doi.org/10.4102/ojvr.v82i1.823

249. Reiter-Owona, I., Petersen, E., Joynson, D., Aspöck, H., Dardé, M. L., Disko, R., Dreazen, O., Dumon, H., Grillo, R., Gross, U., Hayde, M., Holliman, R., Ho-Yen, D. O., Janitschke, K., Jenum, P. A., Naser, K., Olszewski, M., Thulliez, P., & Seitz, H. M. (1999). The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 77(11), 929–935

250. Remington, J. S., Thulliez, P., & Montoya, J. G. (2004). Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *Journal of clinical microbiology*, *42*(3), 941–945. https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.941-945.2004

251. Robben, P. M., Mordue, D. G., Truscott, S. M., Takeda, K., Akira, S., & Sibley, L. D. (2004). Production of IL-12 by macrophages infected with Toxoplasma gondii depends on the parasite genotype. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *172*(6), 3686–3694. https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.6.3686

252. Robson, J. (1995). A probable foodborne outbreak of toxoplasmosis. *Commun Dis Intell*, *19*, 517-522

253. Rodrigues, I. M., Castro, A. M., Gomes, M. B., Amaral, W. N., & Avelino, M. M. (2009). Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti-Toxoplasma gondii IgM and IgA antibodies. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, *104*(3), 434–440. https://doi.org/10.1590/s0074-02762009000300006

254. Ross R.D. Presumed acquired ocular toxoplasmosis in deer hunters. *Retina.* 2001;21:226–229, England J.H. Toxoplasmosis: the heart of the diagnosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019, 6338

255. Rostami, A., Riahi, S. M., Fakhri, Y., Saber, V., Hanifehpour, H., Valizadeh, S., Gholizadeh, M., Pouya, R. H., & Gamble, H. R. (2017). The global seroprevalence of Toxoplasma gondii among wild boars: A systematic review and meta-analysis. *Veterinary parasitology*, *244*, 12–20. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.07.013

256. Rush, A., Lappin, M. & Milhausen, M. (2001). Analysis of the humoral responses of Toxoplasma gondii-infected cats using immunofluorescent assays with tachyzoite, bradyzoite, and gametogenic stages. *The Journal of parasitology*, *87*(1), 83–89. https://doi.org/10.1645/0022-3395(2001)087[0083:AOTHRO]2.0.CO;2

257. S Al-Malki E. (2021). Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status. *Saudi journal of biological sciences*, *28*(1), 962–969. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.007

258. Sabin, A. B. & Feldman, H. A. (1948). Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (Toxoplasma). *Science (New York, N.Y.)*, 108(2815), 660–663. https://doi.org/10.1126/science.108.2815.660

259. Sacks, J. J., Delgado, D. G., Lobel, H. O. & Parker, R. L. (1983). Toxoplasmosis infection associated with eating undercooked venison. *American journal of epidemiology*, *118*(6), 832–838. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113701

260. Sakata, F. B., Bellato, V., Sartor, A. A., de Moura, A. B., de Souza, A. P. & Farias, J. A. (2012). Toxoplasma gondii antibodies sheep in Lages, Santa Catarina, Brazil, and comparison using IFA and ELISA. *Revista brasileira de parasitologia veterinaria = Brazilian journal of veterinary parasitology: Orgao Oficial do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, *21*(3), 196–200. https://doi.org/10.1590/s1984-29612012000300004

261. Sánchez-Sánchez, R., Vázquez, P., Ferre, I., & Ortega-Mora, L. M. (2018). Treatment of Toxoplasmosis and Neosporosis in Farm Ruminants: State of Knowledge and Future Trends. *Current topics in medicinal chemistry*, *18*(15), 1304–1323. https://doi.org/10.2174/1568026618666181002113617

262. Santana, S. S., Gebrim, L. C., Carvalho, F. R., Barros, H. S., Barros, P. C., Pajuaba, A. C., Messina, V., Possenti, A., Cherchi, S., Reiche, E. M., Navarro, I. T., Garcia, J. L., Pozio, E., Mineo, T. W., Spano, F., & Mineo, J. R. (2015). CCp5A Protein from Toxoplasma gondii as a Serological Marker of Oocyst-driven Infections in Humans and Domestic Animals. *Frontiers in microbiology*, *6*, 1305. https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01305

263. Sato, K., Ise, Y., Iida, T., Suzuki, T., Shimada, K., & Nishioka, K. (1987). Detection of toxoplasma IgM antibody by passive latex agglutination reaction. *Journal of immunological methods*, *101*(2), 183–191. https://doi.org/10.1016/0022-1759(87)90149-9

264. Scallan, E., Hoekstra, R. M., Mahon, B. E., Jones, T. F., & Griffin, P. M. (2015). An assessment of the human health impact of seven leading foodborne pathogens in the United States using disability adjusted life years. *Epidemiology and infection*, 143(13), 2795–2804. https://doi.org/10.1017/S0950268814003185

265. Scandella, E., Bolinger, B., Lattmann, E., Miller, S., Favre, S., Littman D., Finke, D., Luther, S., Junt, T. & Ludewig B. (2008). Restoration of lymphoid organ integrity through the interaction of lymphoid tissue–inducer cells with stroma of the T cell zone. *Nat Immunol*, 9, 667–675. https://doi.org/10.1038/ni.16054

266. Schares, G., Ziller, M., Herrmann, D. C., Globokar, M. V., Pantchev, N., & Conraths, F. J. (2016). Seasonality in the proportions of domestic cats shedding Toxoplasma gondii or Hammondia hammondi oocysts is associated with climatic factors. *International journal for parasitology*, *46*(4), 263–273. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.12.006

267. Scotland Food & Drink (2018). Beyond the Glen: a strategy for the Scottish Venison Sector to 2030. https://scotlandfoodanddrink.blob.core.windows.net/media/1555/venison-strategy-brochure.pdf

268. Shaapan, R. M., El-Nawawi, F. A., & Tawfik, M. A. (2008). Sensitivity and specificity of various serological tests for the detection of *Toxoplasma gondii* infection in naturally infected sheep. *Veterinary parasitology*, *153*(3-4), 359–362. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.02.016

269. Sharma, S., Sandhu, K. S., Bal, M. S., Kumar, H., Verma, S., & Dubey, J. P. (2008). Serological survey of antibodies to Toxoplasma gondii in sheep, cattle, and buffaloes in Punjab, India. *The Journal of parasitology*, *94*(5), 1174–1175. https://doi.org/10.1645/GE-1556.1

270. Shehzad, A., Masud, A., Fatima, T., Khan, F. M., Rehman, S., Effendi, M. H., Suwanti, L. T., Khan, I., Tyasningsih, W., Faisal, S., Abadeen, Z. U., & Bibi, S. (2022). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and associated alterations in hematology and serum biochemistry of one-humped camels (*Camelus dromedarius*) in Pakistan. *Veterinary world*, *15*(1), 110–118. https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.110-118

271. Short, E. E., Caminade, C., & Thomas, B. N. (2017). Climate Change Contribution to the Emergence or Re-Emergence of Parasitic Diseases. *Infectious diseases*, *10*, 1178633617732296. https://doi.org/10.1177/1178633617732296

272. Sims, T. A., Hay, J., & Talbot, I. C. (1989). An electron microscope and immunohistochemical study of the intracellular location of Toxoplasma tissue cysts within the brains of mice with congenital toxoplasmosis. *British journal of experimental pathology*, *70*(3), 317–325

273. Skjerve, E. (1996). Antibodeies to Toxoplasma gondii in Norwegian slaughtered sheep, pigs and cattle. *Bull. Scand. Soc. Parasitol*, *6*, 11-17.

274. Skjerve, E., Waldeland, H., Nesbakken, T., & Kapperud, G. (1998). Risk factors for the presence of antibodies to Toxoplasma gondii in Norwegian slaughter lambs.

Preventive veterinary medicine, *35*(3), 219–227. https://doi.org/10.1016/s0167-5877(98)00057-9

275. Sousa, S., Thompson, G., Silva, E., Freire, L., Lopes, D., Correia da Costa, J. M., Castro, A., Carvalheira, J., & Canada, N. (2009). Determination of the more adequate modified agglutination test cut-off for serodiagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in sheep. *Zoonoses and public health*, *56*(5), 252–256. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01187.x

276. Sroka, J., Bilska-Zając, E., Wójcik-Fatla, A., Zając, V., Dutkiewicz, J., Karamon, J., Piotrowska, W., & Cencek, T. (2019). Detection and Molecular Characteristics of Toxoplasma gondii DNA in Retail Raw Meat Products in Poland. *Foodborne pathogens and disease*, 16(3), 195–204. https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2537

277. Sroka, J., Wojcik-Fatla, A., Szymanska, J., Dutkiewicz, J., Zajac, V., & Zwolinski, J. (2010). The occurrence of *Toxoplasma gondii* infection in people and animals from rural environment of Lublin region - estimate of potential role of water as a source of infection. *Annals of agricultural and environmental medicine*: AAEM, 17(1), 125–132

278. St John, A. L., & Abraham, S. N. (2009). Salmonella disrupts lymph node architecture by TLR4-mediated suppression of homeostatic chemokines. *Nature medicine*, *15*(11), 1259–1265. https://doi.org/10.1038/nm.2036

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

280. Sturge, C. R., & Yarovinsky, F. (2014). Complex immune cell interplay in the gamma interferon response during Toxoplasma gondii infection. *Infection and immunity*, *82*(8), 3090–3097. https://doi.org/10.1128/IAI.01722-14

281. Sucilathangam, G., Palaniappan, N., Sreekumar, C., & Anna, T. (2010). IgG--indirect fluorescent antibody technique to detect seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in immunocompetent and immunodeficient patients in southern districts of Tamil Nadu. *Indian journal of medical microbiology*, *28*(4), 354–357. https://doi.org/10.4103/0255-0857.71835

282. Sun, J. C., Williams, M. A., & Bevan, M. J. (2004). CD4+ T cells are required for the maintenance, not programming, of memory CD8+ T cells after acute infection. *Nature immunology*, *5*(9), 927–933. https://doi.org/10.1038/ni1105

283. Suzuki, Y., & Remington, J. S. (1988). Dual regulation of resistance against Toxoplasma gondii infection by Lyt-2+ and Lyt-1+, L3T4+ T cells in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *140*(11), 3943–3946.

284. Suzuki, Y., Orellana, M. A., Schreiber, R. D., & Remington, J. S. (1988). Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science (New York, N.Y.)*, *240*(4851), 516–518. https://doi.org/10.1126/science.3128869

285. Suzuki, Y., Ramirez, R., Press, C., Li, S., Parmley, S., Thulliez, P., & Remington, J. S. (2000). Detection of immunoglobulin M antibodies to P35 antigen of Toxoplasma gondii for serodiagnosis of recently acquired infection in pregnant women. *Journal of clinical microbiology*, *38*(11), 3967–3970. https://doi.org/10.1128/JCM.38.11.3967-3970.2000

286. Svobodová, V., Knotek, Z., & Svoboda, M. (1998). Prevalence of IgG and IgM antibodies specific to Toxoplasma gondii in cats. *Veterinary parasitology*, *80*(2), 173–176. https://doi.org/10.1016/s0304-4017(98)00201-5

287. Swinger, R. L., Schmidt, K. A., Jr, & Dubielzig, R. R. (2009). Keratoconjunctivitis associated with Toxoplasma gondii in a dog. *Veterinary ophthalmology*, *12*(1), 56–60. https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00675.x),

288. Switaj, K., Master, A., Skrzypczak, M., & Zaborowski, P. (2005). Recent trends in molecular diagnostics for Toxoplasma gondii infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology*

and Infectious Diseases, *11*(3), 170–176. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01073.x

289. Tait, E. D., Jordan, K. A., Dupont, C. D., Harris, T. H., Gregg, B., Wilson, E. H., Pepper, M., Dzierszinski, F., Roos, D. S., & Hunter, C. A. (2010). Virulence of Toxoplasma gondii is associated with distinct dendritic cell responses and reduced numbers of activated CD8+ T cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *185*(3), 1502–1512. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903450

290. Tato, C. M., Villarino, A., Caamaño, J. H., Boothby, M., & Hunter, C. A. (2003). Inhibition of NF-kappa B activity in T and NK cells results in defective effector cell expansion and production of IFN-gamma required for resistance to Toxoplasma gondii. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *170*(6), 3139–3146. https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.6.3139

291. Taylor, G. A., Collazo, C. M., Yap, G. S., Nguyen, K., Gregorio, T. A., Taylor, L. S., Eagleson, B., Secrest, L., Southon, E. A., Reid, S. W., Tessarollo, L., Bray, M., McVicar, D. W., Komschlies, K. L., Young, H. A., Biron, C. A., Sher, A., & Vande Woude, G. F. (2000). Pathogen-specific loss of host resistance in mice lacking the IFN-gamma-inducible gene IGTP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(2), 751–755. https://doi.org/10.1073/pnas.97.2.751

292. Tenter, A. M., Heckeroth, A. R., & Weiss, L. M. (2000). Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International journal for parasitology*, *30*(12-13), 1217–1258. https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00124-7

293. Tenter, A. M., & Johnson, A. M. (1997). Phylogeny of the tissue cyst-forming coccidia. *Advances in parasitology*, *39*, 69–139. https://doi.org/10.1016/s0065-308x(08)60045-7;

294. Toft, P., Schmidt, R., Broechner, A. C., Nielsen, B. U., Bollen, P., & Olsen, K. E. (2008). Effect of plasmapheresis on the immune system in endotoxin-induced sepsis. *Blood purification*, *26*(2), 145–150. https://doi.org/10.1159/000113507

295. Türkoğlu, Ş. A., Yaman, K., Orallar, H., Camsari, C., Karabörk, Ş., & Ayaz, E. (2018). Acute toxoplasmosis and antioxidant levels in the liver, kidney and brain of rats. *Annals of parasitology*, *64*(3), 241–247. https://doi.org/10.17420/ap6403.159

296. Udonsom, R., Buddhirongawatr, R., & Sukthana, Y. (2010). Is Sabin-Feldman dye test using T. Gondii tachyzoites from animal inoculation still the best method for detecting Toxoplasma gondii antibodies? *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 41(5), 1059–1064

297. Ulgen, S., Kaymaz, A., Bayrakal, A., Aslan, M., Koenhemsi, L. & Bakirel, U. (2019) Clinical Toxoplasmosis in Cats: A Cohort Study. *Harran Üniv Vet Fak Derg,* 8 (2), 162-167. https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/909582

298. Villena, I., Durand, B., Aubert, D., Blaga, R., Geers, R., Thomas, M., Perret, C., Alliot, A., Escotte-Binet, S., Thébault, A., Boireau, P., & Halos, L. (2012). New strategy for the survey of Toxoplasma gondii in meat for human consumption. *Veterinary parasitology*, *183*(3-4), 203–208. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.08.001

299. Vine, M. F., Degnan, D., & Hanchette, C. (1997). Geographic information systems: their use in environmental epidemiologic research. *Environmental health perspectives*, *105*(6), 598–605. https://doi.org/10.1289/ehp.97105598

300. Vollaire, M. R., Radecki, S. V., & Lappin, M. R. (2005). Seroprevalence of Toxoplasma gondii antibodies in clinically ill cats in the United States. *American journal of veterinary research*, *66*(5), 874–877. https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.874

301. Wang, D., Liu, Y., Jiang, T., Zhang, G., Yuan, G., He, J., Su, C., & Yang, N. (2016). Seroprevalence and genotypes of *Toxoplasma gondii* isolated from pigs intended for human consumption in Liaoning province, northeastern China, *Parasites & Vectors*. 9, https://doi.org/10.1186/s13071-016-1525-2.

302. Wang, J. L., Li, T. T., Elsheikha, H. M., Chen, K., Cong, W., Yang, W. B., Bai, M. J., Huang, S. Y., & Zhu, X. Q. (2018). Live Attenuated Pru:Δcdpk2 Strain of Toxoplasma gondii Protects Against Acute, Chronic, and Congenital Toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases*, *218*(5), 768–777. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy211

303. Warnekulasuriya, M. R., Johnson, J. D., & Holliman, R. E. (1998). Detection of Toxoplasma gondii in cured meats. *International journal of food microbiology*, *45*(3), 211–215. https://doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00158-5

304. Webster, J. P., Brunton, C. F., & MacDonald, D. W. (1994). Effect of Toxoplasma gondii upon neophobic behaviour in wild brown rats, Rattus norvegicus. *Parasitology*, *109 (Pt 1)*, 37–43. https://doi.org/10.1017/s003118200007774x

305. Weight, C. M., & Carding, S. R. (2012). The protozoan pathogen Toxoplasma gondii targets the paracellular pathway to invade the intestinal epithelium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1258*, 135–142. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06534.x

306. Westling, K., Jorup-Rönström, C., & Evengård, B. (2010). Toxoplasmosis not transmitted by cat bite, but high prevalence of antibodies to Toxoplasma gondii in patients bitten by their own cat. *Scandinavian journal of infectious diseases*, *42*(9), 687–690. https://doi.org/10.3109/00365548.2010.485574

307. Wolfer, J., & Grahn, B. (1996). Diagnostic ophthalmology. Case report of anterior uveitis and endophthalmitis. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, *37*(8), 506–507

308. World Health Organization GIS Centre for Health. (w.d.). Timely and reliable decisions save lives. https://www.who.int/data/GIS

309. Wyman, C. P., Gale, S. D., Hedges-Muncy, A., Erickson, L. D., Wilson, E., & Hedges, D. W. (2017). Association between Toxoplasma gondii seropositivity and memory function in nondemented older adults. *Neurobiology of aging*, *53*, 76–82. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.018

310. Yamamoto, Y. I., Hoshino-Shimizu, S., & Camargo, M. E. (1991). A novel IgM-indirect hemagglutination test for the serodiagnosis of acute toxoplasmosis. *Journal of clinical laboratory analysis*, *5*(2), 127–132. https://doi.org/10.1002/jcla.1860050210

311. Yap, G. S., & Sher, A. (1999). Effector cells of both nonhemopoietic and hemopoietic origin are required for interferon (IFN)-gamma- and tumor necrosis factor

(TNF)-alpha-dependent host resistance to the intracellular pathogen, Toxoplasma gondii. *The Journal of experimental medicine*, *189*(7), 1083–1092. https://doi.org/10.1084/jem.189.7.1083

312. Yap, G. S., Scharton-Kersten, T., Charest, H., & Sher, A. (1998). Decreased resistance of TNF receptor p55- and p75-deficient mice to chronic toxoplasmosis despite normal activation of inducible nitric oxide synthase in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *160*(3), 1340–1345

313. Ybanez, R. H. D., Kyan, H., & Nishikawa, Y. (2020). Detection of antibodies against Toxoplasma gondii in cats using an immunochromatographic test based on GRA7 antigen. *The Journal of veterinary medical science*, *82*(4), 441–445. https://doi.org/10.1292/jvms.19-0654

314. Yin, Q., El-Ashram, S., Liu, X. Y., & Suo, X. (2015). Early detection of Toxoplasma gondii-infected cats by interferon-gamma release assay. *Experimental parasitology*, *157*, 145–149. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.08.015

315. Zaki, L., Ghaffarifar, F., Sharifi, Z., Horton, J., & Sadraei, J. (2020). *Toxoplasma gondii*: Preventive and therapeutic effects of morphine and evaluation of treatment parameters of tachyzoites and infected macrophages *in vitro* and in a murine model. *EXCLI journal*, *19*, 514–527. https://doi.org/10.17179/excli2019-1961

316. Zhang, H., Zhou, D. H., Chen, Y. Z., Lin, R. Q., Yuan, Z. G., Song, H. Q., Li, S. J., & Zhu, X. Q. (2010). Antibodies to Toxoplasma gondii in stray and household dogs in Guangzhou, China. *The Journal of parasitology*, *96*(3), 671–672. https://doi.org/10.1645/GE-2352.1

317. Zhou, C. X., Elsheikha, H. M., Zhou, D. H., Liu, Q., Zhu, X. Q., & Suo, X. (2016). Dual Identification and Analysis of Differentially Expressed Transcripts of Porcine PK-15 Cells and Toxoplasma gondii during in vitro Infection. *Frontiers in microbiology*, *7*, 721. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00721

318. Zhu, S. (2009). Psychosis may be associated with toxoplasmosis. *Medical hypotheses*, *73*(5), 799–801. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.01

319. Zhu, C.h, Cui, L., & Zhang, L. (2012). Comparison of a Commercial ELISA with the Modified Agglutination Test for Detection of Toxoplasma gondii Antibodies in Sera of Naturally Infected Dogs and Cats. *Iranian journal of parasitology*, *7*(3), 89–95

320. Zulpo, D. L., Sammi, A. S., Dos Santos, J. R., Sasse, J. P., Martins, T. A., Minutti, A. F., Cardim, S. T., de Barros, L. D., Navarro, I. T., & Garcia, J. L. (2018). Toxoplasma gondii: A study of oocyst re-shedding in domestic cats. *Veterinary parasitology*, *249*, 17–20. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.10.021

ДОДАТКИ

Додаток 1

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ДЕРЖПРОДСПОЖИВСЛУЖБИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ОДЕСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ»
вул. 7-ма Пересипська, 6, м.Одеса, 65042 Тел. /факс 750-5056, 750-5057 Email: vetmed.od.ua@gmail.com Код ЄДРПОУ 20986865

№ 112 від 08 2022

ДОВІДКА

про впровадження у робочий процес методичних рекомендацій
«Післязабійна (посмертна) діагностика токсоплазмозу у тварин»

У робочому процесі ДУ «Одеська міська лікарня ветеринарної медицини», що стосується діагностики паразитарних захворювань тварин використовується методика, наведена у методичних рекомендаціях «ПІСЛЯЗАБІЙНА (ПОСМЕРТНА) ДІАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ТВАРИН», автори Михайло БРОШКОВ та Володимир КУСТУРОВ. Впроваджені методичні рекомендації можна використовувати з метою допомоги спеціалістам Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, ветеринарним лікарям, в наукових цілях, а також здобувачам вищої освіти при проходженні навчального процесу, технологічних і виробничих практик.

Начальник **С.С. Янковський**

ПОГОДЖЕНО
Проректор з наукової роботи
Державного біотехнологічного
університету
_____ *Валерій МИХАЙЛОВ*
(підпис)
«____» _____ 20___ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Державного біотехнологічного
університету
_____ *Максим СЕРІК*
(підпис)
«____» _____ 20___ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідних, дослідно-конструкторських і технологічних робіт в освітній процес закладів вищої освіти

Замовник Державний біотехнологічний університет
(найменування організації)

(П І Б. керівника організації)

Дійсним актом підтверджується, що результати науково-дослідної роботи

«Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу у собак і котів в умовах Одеського регіону»
виконуваної на кафедрі фізіології, патофізіології та біохімії Одеського аграрного університету
виконуваної у 2020-2022 р.
(термін виконання)
впроваджені на кафедрі фізіології та біохімії тварин; фармакології та паразитології ДБТУ
(найменування структурного підрозділу, де здійснювалося впровадження)

1. Вид впроваджених результатів діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу

2. Форма впровадження у навчальний процес: ведення лекційних та практичних занять

3. Новизна результатів науково-дослідних робіт розроблено якісно нові методи діагностики та протоколи лікування токсоплазмозу у собак і котів

4. Перелік курсів і дисциплін, у рамках яких викладені результати НДР «Патофізіологія», «Ветеринарна паразитологія», «Глобальна паразитологія», «Видова паразитологія»

5. Соціальний і науково-економічний ефект створення довготривалого запасу клітин крові собак.

Зав. кафедрою
_____ Ю.О. Бойко
(підпис) (ініціали, прізвище)

Керівник НДР
_____ М.М. Брошков
(підпис) (ініціали, прізвище)
«____» _____ 20___ р.

Відповідальний за впровадження
_____ О.М. Денисова
_____ О.В. Нікіфорова
(підпис) (ініціали, прізвище)
«____» _____ 20___ р.

Додаток 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та
інноваційного розвитку
Поліського національного університету
д. с.-г. н., професор

_____ Романчук Л. Д.
(підпис) (Прізвище, ініціали)

«_ _» _____ 2023 р.
М.П.

АКТ

ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ У НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ ТА ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цим актом стверджується, що результати наукових досліджень, висвітлені у дисертаційній роботі Кустурова Володимира Борисовича на тему «Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу у собак і котів в умовах Одеського регіону», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 Ветеринарна медицина використовуються на кафедрі мікробіології, фармакології та ветеринарної епідеміології, впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти освітньої програми 211 Ветеринарна медицина та 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» з дисципліни «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин».

(протокол № 14 від 1 березня 2023 р.).

Завідувач кафедри мікробіології,
фармакології та ветеринарної епідеміології,
доктор ветеринарних наук, професор Олександр ГАЛАТЮК

Додаток 4

ПОГОДЖУЮ
Проректор з наукової та інноваційної діяльності Дніпровського державного аграрно-економічного університету

_____Юрій ТКАЛІЧ

«___» _____ 2023 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор – проректор з навчальної роботи Дніпровського державного аграрно-економічного університету

_____Дмитро ОНОПРІЄНКО

«___» _____ 2023 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційної роботи Кустурова Володимира Борисовича на тему «Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу у собак і котів в умовах Одеського регіону»

Цим актом стверджується, що результати наукових досліджень, висвітлені у дисертаційній роботі Кустурова Володимира Борисовича на тему «Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу у собак і котів в умовах Одеського регіону», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 Ветеринарна медицина використовуються на кафедрі паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи, впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти освітньої програми «Ветеринарна медицина» та «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» з дисциплін «Глобальна паразитологія», «Паразитологія та інвазійні хвороби».

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи, протокол №6 від 10 лютого 2023 року.

Завідувач кафедри паразитології
та ветеринарно-санітарної експертизи
доцент, кандидат ветеринарних наук Надія ЗАЖАРСЬКА

Додаток 5

Затверджую
Проректор з науково-педагогічної,
наукової роботи ПДАУ
_____ Олег ГОРБ
(підпис)
« 09 » _____ 2023 р.
М.П.

А К Т
про впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи, які висвітлюються у Методичних рекомендаціях **«Післязабійна (посмертна) діагностика токсоплазмозу у тварин» ,**
що представлена на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю **211 «Ветеринарна медицина»**

виконаної ***Кустуровим Володимиром Борисовичем***

впроваджено у навчальну програму при викладанні навчальних дисциплін:
«Паразитологія та інвазійні хвороби тварин», «Глобальна паразитологія», «Сучасні методи діагностики інвазійних хвороб тварин»

Дані щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів у тварин за токсоплазмозу, а також особливостей зажиттєвої та посмертної (післязабійної) діагностики даної інвазії.

на кафедрі паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи

у підготовці здобувачів вищої освіти освітнього ступеня «Магістр», «Доктор філософії»

за спеціальністю «Ветеринарна медицина»

у Полтавському державному аграрному університеті

Завідувачка кафедри паразитології та
ветеринарно-санітарної експертизи,
д. вет. н., професорка Валентина ЄВСТАФ'ЄВА

Додаток 6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету
доктор фармацевтичних наук, професор
Інна ВЛАДИМИРОВА

_____
«___»_____20__ р.

АКТ

ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ У НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ ТА ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цим актом стверджується, що результати наукових досліджень, висвітлені у дисертаційній роботі Кустурова Володимира Борисовича на тему «Поширення, діагностика, клінічний прояв та лікування токсоплазмозу у собак і котів в умовах Одеського регіону», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 Ветеринарна медицина за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», використовуються на кафедрі ветеринарної медицини та фармації Національного фармацевтичного університету, впроваджено у навчальний процес при підготовці здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти освітньої програми «Хвороби дрібних домашніх тварин» спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» з дисциплін «Клінічна діагностика хвороб тварин», «Паразитологія та інвазійні хвороби тварин» (прот. №13 від 13.03 2023 р.).

Зав. кафедри ветеринарної медицини
та фармації НФаУ, д. вет. н. Євгенія ВАЩИК