

INFLUENȚA REGLATORILOR CITOKINICI
ȘI A MEDIATORILOR REACȚIILOR ALERGICE
ASUPRA REACTIVITĂȚII SISTEMULUI IMUN
ÎN DIVERSE VARIETĂȚI DE ASOCIERE CU TOXOCAROZA

Valentina SMEȘNOI,
IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Cytokinens regulators and mediators of allergic reactions on immune reactivity in different varieties in association with toxocaroză

Toxocaroză is widespread and plays an important role in human pathology. The presence of parasitic invasions in patients had a significant impact on immune status. These data, together with the dynamics of immunomodulation index (CD4/CD8), suggest not only the prevalence of Th1-type immune response but also the increase of the severity rate of Th2-type immune response. Serotonin and histamine are mediators with an important role in triggering allergic and inflammatory reactions.

To investigate whether immune reactivity in 83 patients with pulmonary pathology associated toxocaroză, patients were divided into 2 groups: group 1 (Toxocaroză with pulmonary manifestations) that constituted 52 patients, the control group 2 (Toxocaroză without pulmonary manifestations) was 31 patients.

Key words: *pulmonary toxocaroză, immune reactivity, serotonin and histamine, cytokines.*

Резюме

Влияние регуляторов цитокинов и медиаторов аллергических реакций на иммунную реактивность в различных формах, ассоциированных с токсокарозом

Токсокароз широко распространен и играет важную роль в патологии человека. Наличие паразитарной инвазии пациентов оказывает значительное влияние на иммунный статус. Наряду с динамикой иммуномодулирующего индекса (CD4/CD8), предполагает не только распространенность Th1-типа иммунного ответа, но и повышение тяжести Th2-типа иммунного ответа. Серотонин и гистамин являются посредниками с важной ролью в запуске аллергических и воспалительных реакций. Была исследована реактивность иммунного ответа у 83 пациентов с токсокарозом, ассоциированным с легочной патологией. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (токсокароз с легочными проявлениями) – 52 больных, 2 – контрольная группа (токсокароз без признаков легочной патологии) – 31 больных.

Ключевые слова: *токсокароз, иммунный статус, серотонин и гистамин, легочная патология.*

Toxocaroză sau larva migrans viscerală este o zooantroponoză caracterizată prin evoluție severă recidivantă și de lungă durată, polimorfism al manifestărilor clinice, etiologic provocată de *Toxocara canis et cathis*.

Maladia are o răspândire largă și joacă un rol important în patologia umană. Grație diversității largi de simptome în această patologie, pacienții pot să se adreseze diversilor specialiști, cum ar fi medicii de familie, interniștii, oftalmologii, hematologii, gastroenterologi, neurologi, dermatologi etc.

Unii autori consideră că în formarea unui granulom parazitărilor (*Toxocaroză*, 2004; H. Nishimura et al, 2001; G. Martin et al, 2000) nemijlocit sunt implicate citokinele, cum ar fi interleukina 4 (IL-4). Eozinofilia tisulară în acest caz depinde de IL-5. În granulomele parazitare sunt detectate preponderent eozinofile, celule CD4 + T, precum și IL-4, în timp ce IL-2 nu este detectat, deci formarea lor nu este mediată de hipersensibilitate de tip întârziat, dar de o reacție prelungită a fazei târzii. Alți autori, de asemenea, susțin că prezența invaziilor parazitare la pacienți a avut un impact semnificativ asupra stării imune (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al, 2005). Cu toate acestea, autorii subșiniază că la cei infestați are loc activarea concomitentă a Th1 (IL-2 e de 1,4 ori mai mare decât la cei neinfestați; IFN-γ – 4 ori, TNF-α – 1,9 ori) și tipului Th2 (IL-4 în cazul celor infestați e de 2,5 ori mai mare decât la cei neinfestați, IL-5 – e de 1,5 ori, IL-10 – de 1,4 ori) de răspuns imun.

Serotonina și histaminele sunt mediatorii cu un rol important în declanșarea reacțiilor alergice și inflamatorii. Ele cresc permeabilitatea vasculară, sporesc hemotaxisul și migrarea leucocitelor în focarul inflamației, ridică conținutul de eozinofile în sânge, sporesc degranularea celulelor mastocitare și eliberarea altor mediatorii ai alergiei și inflamației. Serotonina este implicată și în reglarea acestuia, exercitând un efect inhibitor asupra răspunsului imun. Acest efect se datorează redistribuirii celulelor imunocompetente, creșterii numărului și activarea T-supresorilor, precum și a B-limfocitelor.

Astfel, informațiile cu privire la reglementarea citokinelor și efectul mediatorilor reacțiilor alergice în infecția cu toxocaroză sunt controversate și nu sunt pe deplin elucidate.

Am analizat caracterul modificărilor anumitor citokine, care au o mare importanță în infecția cu toxocaroză (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8), și ale mediatorilor reacțiilor alergice (histamina și serotonina), în diferite asocieri cu toxocaroză. Principalul grup îl constituie toxocaroză asociată și bolile aparatului respirator – TAR (toxocaroză cu manifestări pulmonare) – grupul 1, ce a cuprins 52 de pacienți; grupul 2 de control – (toxocaroză fără manifestări pulmonare) a inclus 31 de pacienți.

Nivelul de IL-2 la pacienții grupului 1 (toxocaroză asociată cu manifestări pulmonare) înainte de tratament a fost semnificativ și veridic mai mare ($p < 0,001$) decât la cei sănătoși și după tratament rata acestui indice a scăzut veridic ($p < 0,001$). Dintre pacienții grupului 2 (toxocaroză) nivelul de IL-2 înainte de tratament a fost chiar mai mic decât la cei sănătoși, dar după tratament această cifră are tendință de creștere (tabelul 1).

Tabelul 1

Conținutul de citokine și de mediatorii ai reacțiilor alergice în grupurile studiate ($M \pm m$)

Citokine și mediatorii	Sănătoși	TAR (n-52)		T (n-31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	9,5±0,57	6,6±0,45■	3,1±0,28	3,5±0,28
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	13,3±1,08	8,3±0,76■	11,8±1,91	8,7±1,42
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	7,5±0,79	4,6±0,57■	7,3±1,44	6,3±1,08
IL-8 (pg/ml)	32,1±1,99	88±10,2	52±7,4■	79±13,6	63±14,5
Histamina (ng/ml)	0,34±0,033	0,60±0,039	0,40±0,029■	0,50±0,057	0,44±0,057
Serotonina (ng/ml)	177±22,5	690±55,1	449±32,1■	501±33,9●	428±47,4

Semnificație statistică între indicatorii: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; ○ – grupul de bază și de control după tratament.

Nivelul de IL-4 înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ și veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), dar la pacienții cu patologie combinată, nivelul de IL-4 a fost mai mare. După tratament, nivelul de IL-4 în grupul 1 a fost redus semnificativ ($p < 0,001$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o tendință de scădere.

Acest lucru indică un tip mixt (Th1-Th2) al răspunsului imun la pacienții cu leziuni combinate înainte de tratament și după tratament. La pacienții grupului 2 înainte de începerea tratamentului a fost marcat tipul Th2 de răspuns imun și după tratament. Descoperirile noastre diferă de cele ale unor autori (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al., 2005), care susțin că în invaziile parazitare și protozoare are loc o activare simultană a Th1 și Th2 al răspunsului imun.

Nivelul de IL-5, care joacă un rol important în eozinofilia tisulară, în ambele grupuri de pacienți înainte de tratament a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,05$ pentru T), însă la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-5 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-5 în grupul cu patologie combinată a fost redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o tendință de scădere. Creșterea simultană a nivelului de IL-4 și IL-5 în ambele grupuri se datorează faptului că ambele citokine joacă un rol important în formarea granuloamelor parazitare. Acest fenomen este confirmat și de alți autori (Toxocaroză, 2004; H. Nishimura et al., 2001; G. Martin et al., 2000).

Dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv, indiferent de prezența sau absența invaziei cu toxocaroză este asociată cu creșterea producției de citokine proinflamatoare IL-8 și antiinflamatoare IL-4. Conținutul de IL-8 înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), dar la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-8 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-8 în grupul 1 a fost redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 se denotă o tendință de scădere. În studiul nostru s-a atestat de asemenea o creștere a citokinelor IL-8 și IL-4, în ambele grupuri de pacienți.

Nivelul de histamină înainte de tratament a fost mai mare decât la pacienții sănătoși în ambele grupuri ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,05$ pentru T), dar în grupul 1 conținutul de histamină a fost ceva mai mare. În același grup în dinamică se observă o reducere veridică ($p < 0,001$) a nivelului de histamina, pe când în grupul 2 s-a observat doar o tendință de scădere a conținutului de histamină.

Nivelul de serotonină în ambele grupuri, ca și în cazul nivelului de histamină, înainte de începerea tratamentului a fost mai mare decât în grupul de pacienți sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și T), însă în grupul 1 nivelul de serotonină a fost mai mare decât în grupul 2 ($p < 0,01$). La pacienții grupului 1 în dinamica s-a atestat o reducere veridică a concentrației de serotonină ($p < 0,001$), pe când în grupul 2 s-a relevat doar o tendință de reducere a concentrației de serotonină.

Tabelul 2

Caracteristicile indicilor reacțiilor alergice în grupurile studiate ($M \pm m$)

Indicii	Sănătoși	TAR (n=52)		T (n=31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Eozinofile (%)	1,7±0,10	4,5±0,49	3,7±0,60	5,6±1,35	5,3±1,49
Bazofile (%)	0,17±0,042	0,13±0,055	0,13±0,048	0,06±0,045	0,03±0,032
ILSA	0,04±0,002	0,09±0,009	0,09±0,014	0,13±0,037	0,12±0,037
CD4/CD8	1,32±0,038	2,8±0,29	2,3±0,12	2,0±0,12 ● o	2,7±0,15 ■ o
IgE (UI/ml)	9,3±0,37	174±18,4	109±13,7 ■	181±34,5	94±17,9 ■
AntiToxoIgG (NTU)	4,4±0,43	37,9±2,29	26,3±2,29 ■	45,9±4,26	33,6±3,21 ■
IA	0,37±0,007	0,55±0,039	0,72±0,047 ■	0,58±0,041	0,68±0,070

Semnificație statistică între indicatorii: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; o – grupul de bază și cel de control după tratament

Caracteristicile unor indicatori ai severității reacțiilor alergice ne-au relevat (tabelul 2) că conținutul de eozinofile în grupul 1 a fost veridic ($p < 0,001$) mai mare decât în grupul celor sănătoși. Fiabilitatea diferenței în conținutul de eozinofile din grupul 2 și grupul celor sănătoși a fost normală ($p < 0,01$), deși rata absolută a eozinofiliei în acest grup a fost mai mare. Diferența nivelului de eozinofile între grupul 1 și grupul 2 nu a fost veridică. În dinamică, după tratament în ambele grupuri se observă o tendință de reducere a conținutului de eozinofile, care a fost mai pronunțată în grupul 1 ($t = 1,03$) decât în grupul 2 ($t = 0,15$).

Nivelul de bazofile în ambele grupuri nu a fost semnificativ diferit, atât în grupul de persoane sănătoase, precum și în celelalte 2 grupuri. Nu au existat nici după tratament schimbări veridice în nivelul de bazofile între grupurile de pacienți examinate.

Indicele leucocitar simplificat de alergie (ILSA) în grupul 1 a fost veridic mai mare ($p < 0,001$) decât în grupul de control. Fiabilitatea de diferențiere ILSA între grupul 2 și grupul de control a fost mai mică ($p < 0,05$), deși ILSA în acest grup a fost mai mare. Diferența dintre grupurile 1 și 2 a ILSA nu a fost veridică. În dinamică, după tratament în ambele grupuri nu s-au observat tendințe de scădere a ILSA.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) în ambele grupuri a fost veridic mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$). Cu toate acestea, în cazul grupului 1 (TAR) el a avut o tendință de scădere, iar în grupul 2 remarcăm o creștere veridică a acestui indice ($p < 0,001$), ceea ce sugerează un nivel de alergizare continua a acestor pacienți.

Nivelul de anticorpi la *T. Canis* (Antitoxo-IgG) înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, conținutul de anticorpi la *T. Canis* a scăzut mai pronunțat la pacienții grupului 1 ($p < 0,001$), la pacienții grupului 2 a scăzut, de asemenea, conținutul anticorpilor anti-*Toxocara Canis* IgG, dar a fost mai puțin pronunțată ($p < 0,05$).

Indicele capacității de adaptare, calculat după IA, în tratamentul cu preparate imunomodulatoare la pacienții grupului 1 a crescut semnificativ și veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o slabă tendință de creștere a indicelui de adaptare.

Lipsa de corelație (tabelul 3) între indicatorii IL-2, IgE, anticorpii anti-*T. Canis*, eozinofilie și un nivel ridicat de IL-2 la pacienții grupului 1, în absența substanțială a IL-2 la pacienții grupului 2, predominant declarată de un răspun imun de tipul Th1 la această categorie de pacienți.

Corelația înaltă dintre IL-4 și conținutul de IgE ($r = 0,933$) la bolnavii grupului 2 ne sugerează prezența unui răspun imun de tip Th2, predominant la acești pacienți. Prezența corelației dintre gradul mediu de IL-4 și a conținutului de anticorpi la *T. Canis* ($r = 0,415$) la pacienții grupului 1 ne sugerează că pacienții din acest grup merg pe o cale mixtă de răspun imun (Th1 și Th2), cu predominarea unui răspun imun de tip Th1.

Acest lucru este confirmat de corelația dintre IL-5 (un marker al tipului Th2 de răspun imun) și eozinofilie la cei din grupul 1 ($r = 0,841$) și la pacienții grupului 2 ($r = 0,808$). Serotonina și histamina, ca mediatori ai reacțiilor alergice, de asemenea au avut o puternică corelație cu eozinofilia. De exemplu, corelația (r) histamină-eozinofilie la pacienții grupului 1 a fost 0.656, iar la bolnavii grupului 2 – 0.857

Coeficientul de corelație (r) între serotonină și eozinofilie la pacienții grupului 1 a fost 0.625, iar la cei din grupul 2 – 0.742. Se confirmă faptul că bolnavii cu predominantă Th2 a răspunsului imun sunt cei din grupul 2.

Tabelul 3

Specificații de mediu al coeficientului de corelație (r) între indicii de reacții în cadrul grupurilor de pacienți examinate ($M \pm m$)

Citokinele și mediatorii	IgE		Antitoxo-IgG		Eozinofilie	
	TAR	T	TAR	T	TAR	T
IL-2	0,229	0,131	0,262	0,105	0,186	0,014
IL-4	0,454	0,933	0,415	0,039	0,220	0,178
IL-5	0,379	0,217	0,291	0,164	0,841	0,808
IL-8	0,305	0,295	0,330	0,165	0,838	0,891
Histamina	0,365	0,290	0,323	0,235	0,656	0,857
Serotonina	0,163	0,378	0,307	0,147	0,625	0,742

Tabelul 4

Caracteristica subseturilor de limfocite în grupurile studiate ($M \pm m$)

Indicii	Sănătoși	TAR (n=52)		T (n=31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
CD3 (%) (abs.)	67,4±0,53 1,2±0,56	47,1±0,83 0,79±0,041	53,9±0,75■ 1,01±0,044■	48,3±1,24 0,82±0,093	53,7±1,53■ 0,92±0,052
CD4 (%) (abs.)	38,3±0,59 0,7±0,049	32,9±0,94 0,55±0,031	35,6±0,84■ 0,66±0,029■	33,6±1,24 0,59±0,080	36,5±1,25 0,62±0,036
CD8 (%) (abs.)	29,6±0,75 0,23±0,019	14,3±0,71 0,24±0,017	17,1±0,72■ 0,32±0,021■	18,1±0,97● 0,31±0,038●	14,5±0,76■ 0,24±0,013o
CD4/CD8	1,3±0,04	2,8±0,29	2,3±0,12	2,0±0,12●	2,7±0,15■ o
CD19 (%) (abs.)	9,8±0,51 0,18±0,016	15,4±0,44 0,25±0,016	12,5±0,45■ 0,23±0,012	16,9±0,47 0,29±0,032	14,4±0,55■ 0,25±0,017
CD16 (%) (abs.)	12,1±0,51 0,24±0,015	13,5±0,29 0,23±0,013	15,4±0,32■ 0,28±0,012■	13,4±0,34 0,23±0,024	14,5±0,31■ 0,25±0,014

Semnificație statistică între indicatori: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; o – grupul de bază și de control după tratament.

Nivelul de limfocite T-helper (CD4), în ambele grupuri, înainte de tratament a fost aproximativ același și veridic mai mic ($p < 0,001$) decât în grupul de control. După tratament, creșterea nivelului de limfocite T-helper cu un grad mai mare și veridic se observă în grupul pacienților cu toxocaroză asociată cu patologia pulmonară ($p < 0,05$), iar la pacienții grupului 2 se denotă o tendință neînsemnată de creștere a nivelului de limfocite T-helper.

Nivelul de T-limfocite supresoare (CD8) a avut particularitățile sale. La bolnavii cu patologie combinată a fost cel mai mic ($p < 0,001$), comparativ cu grupul de control. La pacienții grupului 2, înainte de tratament nivelul de limfocite T-supresoare a fost veridic mai mică decât în grupul de control ($p < 0,001$), dar veridic mai mare ($p < 0,01$) decât în grupul 1. După tratament, se denotă un nivel mai ridicat de limfocite T-supresoare la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$), iar la cei din grupul 2 constatăm o tendință de scădere veridică ($p < 0,01$) a acestui tip de limfocite. Aceste date, completate cu dinamica indicelui de imunoreglare (CD4/CD8), vorbesc nu numai despre prevalența grupul 1 a unui răspuns imun de tip Th1, dar și de un răspuns imun de tip Th2 la pacienții grupului 1.

Nivelul limfocitelor (CD19) în ambele grupuri a fost, înainte de tratament, aproximativ același și în mod veridic mai mare ($p < 0,001$) decât în grupul de control. Acest fapt confirmă în mod indirect predominarea în rândurile pacienților grupului 2 a răspunsului imun de tip Th2.

Nivelul de celule NK (CD16) în ambele grupuri înainte de tratament a fost aproximativ același și în mod veridic mai mare ($p < 0,05$) decât în grupul de control. După tratament, s-a remarcat ridicarea veridică în continuare a nivelului în celulele NK în ambele grupuri de pacienți ($p < 0,05$).

Concluzii

Caracteristica modificărilor nivelului de citokine, care joacă un rol major în infecția cu *Toxocara Canis* (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8), și a mediatorilor reacțiilor alergice (histamina și serotonina), în diferite combinații de toxocaroză (viscerală, oculară, cutanată etc.) sugerează un tip mixt (Th1,Th2) al răspunsului imun la pacienții grupului 1 (toxocaroză asociată cu maladii respiratorii) înainte de tratament și după tratament. La bolnavii grupului 2 (toxocara) a fost tipul Th2 de răspuns imun înainte și după tratament.

Descoperirile noastre diferă de cele ale unor autori (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al., 2005), care susțin că în infecții parazitare și protozoare se observă activarea simultană a Th1 și Th2 ale răspunsului imun.

Aceste date, împreună cu dinamica indicelui de imunomodulare (CD4/CD8), ne vorbesc nu numai despre prevalența în rândurile pacienților grupului 1 a unui răspuns imun de tip Th1, ci și despre gradul de severitate a creșterii răspunsului imun de tip Th2 la pacienții grupului 2.

Nivelurile semnificativ mai mari de sensibilizare celulară față de antigenele micobacteriene și bacteriene la pacienții cu patologie asociată și reducerea sensibilizării celulare după tratament la acești pacienți confirmă, de asemenea, poziția dominantă a răspunsului imun de tip Th1 la această categorie de bolnavi.

Factorii ce direcționează diferențierea răspunsului imun de tip Th2 diferă de cei care induc un răspuns imun de tip Th1, iar în unele cazuri sunt de direcție opusă, atunci când citokinele ce sunt responsabile de inducerea unui răspuns imun de tip Th1 suprimă producerea de citokine specifice, de inducere a unui răspuns imun de tip Th2 (S.A. Ketlinskaya, 2002).

Faptul că printre pacienții grupului 1 se remarcă o activare a răspunsului imun de tip Th1 și de tip Th2 explică decursul mai favorabil la această categorie de pacienți, datorită implicării ambelor ramuri ale răspunsului imun (celular și umoral). Diferențele de sensibilitate la activarea apoptozei subpopulațiilor limfocitelor T duc la schimbarea coraportului în procesul stimulării răspunsului imun care, probabil, contribuie la exprimarea optimă a activității funcționale a acestor celule în răspunsul imun. Atât la cei sănătoși, cât și la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară s-a observat o neregularitate la intrarea în apoptoză a limfocitelor CD4 + și CD8 +. Este posibil ca astfel de variații ale raportului de proliferare și apoptoză celulelor activate, în normă și în patologie, sunt menite să creeze un echilibru între

limfocitele CD4 + și CD8 +, care este optim pentru realizarea funcțiilor efectorii ale limfocitelor T (T. Yu. Grigoriev et al., 2002; A.A. Yarilin, 2001; A.A. Yarilin et al., 2000).

Bibliografie

1. Andrieși L., Raba T., Țurcan A. ș.a., *Toxocaroză. Materiale metodice*, Chișinău, 2003, 19 p.
2. Bahnea R.-G., Ivan A., Cardei E. ș.a., *Studiu clinic și de laborator, retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005-2008*, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași, 2008, nr. 112 (4), p. 938-941.
3. Bahnea R.-G., Mariana Luca M., Tarțău L. ș.a., *Farmacoterapia toxocarozei – posibile efecte adverse*. Liliana Tarțău, Cătălina Elena Lupușoru, edit. Farmacoterapia efectelor adverse în medicină. Iași: Ed. Junimea, 2009, p. 96-102.
4. Băra C., *Imunologie fundamentală*. București: Editura medicală, 1996, 295 p.
5. Cretu C.-M., *Toxocara Spp și toxocaroză umană*. Ed. Carol Davil, 2002.
6. Ghinda S., Brumari A., Donica A., Iaschina V., Chirița A., *Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului*. Certificat de inovator nr. 398, înregistrată la ICMPC la data de 10 noiembrie 1996.
7. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V., Brumari A., Chirița A., Iaschina V., Donica A., *Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă*. Certificat de inovator nr 3, înregistrată la Institutul de Ftiziopneumologie la data de 20 noiembrie 1997.
8. Hodrea R., Stoica O., Stelescu ș.a., *Toxocaroză umană – aspecte clinico-epidemiologice*. Materialele Conferinței a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova, 2006. p. 231-235.
9. Luca M., *Parazitologie și micologie medicală*, Iași: Editura Gr. T. Popa, 2005, p. 206-209.
10. Matei D., *Forma larva migrans visceralis a infecției cu Toxocara canis, asociată cu reacție pseudoleuceemică la copil*, Medicina Modernă, 2002, vol. IX, nr. 2, 88-90.
11. Mitrea I.L., *Boli parazitare la animale cu noțiuni de parazitologie generală*, București: Editura Ceres, 2002, p. 355-368.
12. Nițulescu V., Gherman I., *Parazitologie medicală*, București, 1986, p. 580-592.
13. Păunescu V., Tatu C., Stănescu D., Medrea D., *Imunologie. Concepte fundamentale și aplicative*, 1996, Timișoara: Helicon, 718 p.
14. Plăcintă Gh., *Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală*, Curierul medical, 2006, nr. 6 (294), p. 24-27.
15. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V. ș.a., *Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova*, Curierul medical, 2007, nr. 1(295), p. 41-43.
16. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Conovali C., *Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienți cu leziuni pulmonare*. Materialele Congresului Național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională, Chișinău, 2007, p. 167-172.