

Կրիպտոսպորիդիոզ. ժամանակակից պատկերացումներ

Հ.Շ. Մաթևոսյան, Հ.Ս. Հովհաննիսյան

Մ.Հերացու անվ. ԵրՊԲՀ, բժշկական կենսաբանության և գենետիկայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոբյուռի 2

Բանալի բառեր. *Cryptosporidium parvum*, կրիպտոսպորիդիոզ, դասակարգում, գենետիկա, համաճարակաբանություն, փոխանցման ուղի, կենսացիկլ, ախտածագում, կլինիկա, ախտորոշում, բուժում

Ընդհանուր տեղեկություններ

Cryptosporidium parvum-ը (CP) հայտնաբերվել է E. Tyzzer-ի կողմից դեռևս 1912 թ. [14, 30, 31], սակայն մարդու մոտ կրիպտոսպորիդիոզի (ԿՍ) առաջին դեպքը գրանցվել է 1976 թ. 3-ամյա մի աղջնակի մոտ, որը մինչ այդ երկու շաբաթ տառապում էր սուր գաստրոէնտերիտով [23]: Այսպիսով, 1976 թ. CP ճանաչվեց որպես մարդու ԿՍ-ի հարուցիչ: 1982 թ., երբ ԱՄՆ-ում բռնկվեց ՉԻԱՀ-ի համաճարակը, ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մոտ դիտվեց կրիպտոսպորիդիոզի դեպքերի թվի աճ: Պարզվեց, որ CP ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մոտ խորացնում է իմունոսուպրեսիան և ԿՍ հանդիսանում է ՉԻԱՀ-ի 26 ինդիկատոր հիվանդություններից մեկը:

Համաճարակաբանությունը և փոխանցման ուղիները

2002 թ. տվյալներով լուծից (դիարեա) գանգատվող ՄԻՎ-ով հիվանդների մոտ ԿՍ-ի տարածվածությունը ամբողջ աշխարհում կազմել է 32% [12]: Խրոնիկական ԿՍ-ով տառապում է ՉԻԱՀ-ով հիվանդների 10%-ը զարգացած երկրներում և 40%-ից ավելին՝ որոշ զարգացող երկրներում: Սակայն վերջին տարիներին ԿՍ-ով տառապող ՉԻԱՀ-ով հիվանդների իրական թիվը նվազել է, ինչը հավանաբար պայմանավորված է ՉԻԱՀ-ով հիվանդների բուժման արդյունավետության մեծացմամբ [32]:

ԿՍ-ը գրանցվել է բոլոր մայրցամաքներում՝ և՛ գյուղաբնակների, և՛ քաղաքաբնակների մոտ բոլոր տարիքային խմբերում [7, 21]: Փոխան-

ցումը սովորաբար տեղի է ունենում ֆեկալ-օրալ ճանապարհով, հաճախ տնային կաթնասունների կղանքով աղտոտված ջրի միջոցով: Այսպես, ԱՄՆ-ում գրանցվել է ԿՍ-ի 6 խոշոր բռնկում՝ խմելու ջրի վարակման հետևանքով [13, 18]: Չարգացած երկրներում կղանքի միջոցով մշտապես CP օվոցիստներ է արտազատում բնակչության մոտավորապես 0.4%-ը և լուծի կապակցությամբ հոսպիտալացված հիվանդների 2.0-2.5%-ը: ԱՄՆ-ի բնակչության 30-35%-ը (ըստ մի այլ հետազոտության՝ 50%-ից ավելին) հալամարմիններ ունի CP նկատմամբ [32]: ԿՍ-ը խրոնիկական լուծի պատճառ է հանդիսանում նաև քաղցկեղով հիվանդների մոտ [12], իսկ CP օվոցիստները հայտնաբերվել են նաև փոխպատվաստված երիկամով և հեմոդիալիզի վրա գտնվող հիվանդների կղանքի նմուշներում [3]:

Մարդը կարող է վարակվել ԿՍ-ով՝ ա) վարակված ջրի միջոցով, բ) կենդանիների՝ հատկապես գառների և հորթերի կղանքի հետ շփման հետևանքով, գ) մարդկանց՝ միմյանց հետ անմիջական շփման հետևանքով, դ) վարակված հում սննդամթերքի միջոցով [14]:

Միջավայրում CP քանակի մեծացմանը կարող են նպաստել որոշող կենդանիները, խոզերը, կատուները և այլն: Փորձերից մեկում 4 օրական հորթերին per os ճանապարհով արհեստականորեն վարակել են CP 25 մլն օվոցիստներով: Կղանքում օօցիստները սկսվել են հայտնաբերվել 6-8 օր հետո: 24 ժ ընթացքում գրանցվել է նվազագույնը 2 մլրդ, իսկ առավելագույնը՝ 24 մլրդ օօցիստ: Պարզվել է, որ 1 շաբաթվա ընթացքում 1 հորթի կղանքով արտաբերված միջավայր է անցնում մոտ 50 մլրդ

օվոցիստ [32, 33]: CP օվոցիստները ապակտիվանում են տաքացումից, սառեցումից և չորացումից, ինչպես նաև զգայուն են ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման նկատմամբ [4]: Երկու և ավելի ժամ չորացումը կործանարար է CP-ի օվոցիստների համար [27]: Ուստի ջերմային մշակման ենթարկված և չորացրած սննդամթերքն ապահով է համարվում [1]: Իմունաֆլուորեսցենտային հետազոտությունը ներկայումս ամենահաճախ կիրառվող մեթոդն է միջավայրի մոնիթինգում օվոցիստների որոշման համար: Քանի որ CP-ի օվոցիստներն (որոնք կարելի է հայտնաբերել գետակներում և լճակներում) ունեն շատ փոքր չափեր (4-6 մկմ տրամագիծ) և կայուն են բլորի և այլ ախտահանիչ նյութերի նկատմամբ, ապա չի երաշխավորվում ջրի բավարար մաքրումը: Քաջի այդ, CP-ի ախտորոշիչ տեստավորում կատարող լաբորատորիաների ճշգրտության աստիճանը լայնորեն տատանվում է՝ պայմանավորված օվոցիստների կոնցենտրացիան ոչ հզոր տեխնիկայով և հայտնաբերիչ նյութերի ու ջրիմուռների փոխազդեցությամբ [32]:

Դասակարգումը

CP-ը 3-5 մկմ չափերով մակարոյծ մախակենդանի է, պատկանում է *Cryptosporidium* ցեղին: Ներկայումս *Cryptosporidium* ցեղի դասակարգումը հետևյալն է՝ տիպ՝ *Apicomplexa* [Levine, 1970], դաս՝ *Conoidasida* [Levine, 1988], ենթադաս՝ *Coccidiasina* [Leuckart, 1879], կարգ՝ *Eucoccidiorida* [Leger et Duboscq, 1910], ենթակարգ՝ *Eimeriorina* [Leger, 1911], ընտանիք՝ *Cryptosporidiidae* [Leger, 1911], ցեղ՝ *Cryptosporidium* [Tyzzer, 1907] [17]: CP-ը ազգակից է բժշկական մեծ նշանակություն ունեցող այնպիսի *Coccidia*-ների, ինչպիսիք են *Toxoplasma gondii*-ն, *Isospora belli*-ն և *Plasmodium*-ի տեսակները: 2004 թ. դրությամբ հայտնաբերվել են *Cryptosporidium*-ի 22 տեսակներ (*C. parvum*, *C. muris*, *C. baileyi*, *C. wrairi*, *C. meleagridis*, *C. serpentis*, *C. canis*, *C. felis* և այլն) [24, 26]:

Գենետիկան

CP-ն ունի առնվազն 2 գենոտիպ՝ 1 և 2: Գենոտիպ 1-ը կամ H (անգլ. human՝ մարդկային) կոչվում է միայն *Cryptosporidium hominis*, ախտահարում է գերազանցապես մարդկանց: Գենո-

տիպ 2 կամ C (անգլ. calf՝ հորթ) դասական CP-ն է, որն ախտահարում է և՛ կենդանիներին, և՛ մարդկանց: Գենոտիպ 1-ը ավելի ագրեսիվ է մարդու հանդեպ և դրա դեպքում բացահայտ շրջանի տևողությունը մոտ 2 անգամ գերազանցում է գենոտիպ 2-ին և կազմում մոտ երկու շաբաթ: Յուրաքանչյուր սպորոգոնիտի հապտոիդ կորիզում գտնվում են 8 քրոմոսոմներ, որոնք պարունակում են 10.1-10.4 մլն ազոտային հիմքեր՝ շատ քիչ իմտրոններով: Պարզվել է նաև 15-20 գենների լրիվ հաջորդականությունը [32]: 2000 թ. սպորոգոնիտների ցիտոպլազմայում հայտնաբերվել են ՌՆԹ-ի 2 տիպի մոլեկուլներ, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 1000-ական պատճեն, որոնք իրենցից ներկայացնում են *Partitiviridae* ընտանիքին պատկանող վիրուս [15]:

Կենսացիկլը և ախտածագումը

CP-ի կենսացիկլը տեղի է ունենում մեկ տիրոջ օրգանիզմում, ինչով էլ տարբերվում է *Toxoplasma gondii*-ից [7]: Մարդը կարող է վարակվել կյանքի ցանկացած ժամանակահատվածում, և միայն պատվաստման դեպքում է առաջանում լրիվ կամ մասնակի իմունիտետ: CP-ի կենսացիկլը սկսվում է, երբ մարդը (կամ կենդանին) օվոցիստներ է կուտախ [11]: Յուրաքանչյուր օվոցիստ ունի 4-6 մկմ տրամագիծ և պարունակում է 4 սպորոգոնիտ, յուրաքանչյուրը՝ 2.0-2.5 մկմ տրամագծով: Սպորոգոնիտները թափանցում են զստաղու առանձին էպիթելիոցիտների մեջ և պատվում տիրոջ բջջի ցիտոպլազմայի բարակ շերտով [22]: Ապա տեղի է ունենում բազմակի կիսում (շիզոգոնիա կամ մերոգոնիա)՝ ավարտվելով 4-5 մկմ տրամագծով I տիպի մերոնտների առաջացմամբ, որոնց ներսում կան 8 մերոգոնիտներ: Վերջիններս, թափանցելով նոր բջջի-ների մեջ, ենթարկվում են մերոգոնիայի՝ առաջացնելով լրացուցիչ (II տիպի) մերոնտներ: Ենթադրվում է, որ գոյություն ունի I տիպի մերոնտների անընդհատ առաջացման պոտենցիալ: II տիպի մերոնտները պարունակում են ընդամենը 4 մերոգոնիտներ, որոնք՝ մերոնտից դուրս գալուց հետո վերածվում են սեռական ձևերի: II տիպի որոշ մերոգոնիտներ թափանցում են բջջիների մեջ և առաջացնում մակրոգամետոցիտներ: Մյուսները ենթարկվում են շիզոգոնիայի հենց բջջի ներսում՝ առաջացնելով միկրո-

գամետոցիտներ, որոնք պարունակում են 16 ամմտրակ միկրոգամետներ: Միկրոգամետները թափանցում են մակրոգամետների մեջ՝ առաջացնելով զիգոտ: Ձիգոտը մակաբույծի կենսացիկլի միակ դիպլոիդ ձևն է, որի շուրջը առաջանում է կայուն օվոցիստային պատ: Այնուհետև զիգոտը ենթարկվում է մեյոզի, և 1 օվոցիստից առաջանում է 4 սպորոգոնիտ: Սպորոգոնիտների առաջացումը կոչվում է սպորոգոնիա: Այս օվոցիստները անցնում են կղանքի մեջ և դուրս գալիս արտաքին միջավայր: Օվոցիստների 20%-ը ի վիճակի չէ առաջացնել օվոցիստային պատ և շրջապատված է միայն մի քանի թաղանթներով (բարակ պատով օվոցիստներ): Ենթադրվում է, որ դրանցից առաջացած սպորոգոնիտները ցիստից կարող են դուրս գալ դեռ աղիներում եղած ժամանակ և ախտահարել նոր բջիջներ [9]:

Այսպիսով, CP-ը ունի 2 ատոտիկվազիոն ցիկլեր: Դրանք I տիպի մերոնտների անընդհատ առաջացման և բարակ պատով օվոցիստներից սպորոգոնիտների առաջացման ցիկլերն են: CP-ի յուրաքանչյուր սերունդ՝ կարող է զարգանալ և հասունանալ 12-14 ժամից պակաս ժամանակամիջոցում, և կենսացիկլի արագության և ատոտիկվազիոն ցիկլերի շնորհիվ այս մակաբույծները կարող են մի քանի օրվա մեջ գաղութներով կուտակվել աղիներում [32]: Հյուսվածքային թույլ սպեցիֆիկության պատճառով CP-ը հայտնաբերվել է նաև շնչառական համակարգում [2]: Դճշված իմունիտետով անհատների մոտ մակաբույծները երբեմն կարող են հայտնաբերվել ստամոքսում, 12-մատնյա և հաստ աղիներում, լեղածորանում և ենթաստամոքսային գեղձի ծորանում [32]:

Ենթադրվում է, որ սպորոգոնիտի հետ կապվելուց հետո աղիների լորձաթաղանթի էպիթելիոցիտները արտազատում են ցիտոկիններ, հիստամին, սերոտոնին, պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիններ և թրոմբոցիտ-ակտիվացնող գործոն, որոնք ազդում են աղիների նյարդերի և հենց էպիթելիոցիտների վրա: Ուստի, էպիթելիոցիտները վնասվում են մակաբույծի ներթափանցման, բազմացման և դուրս բերման ուղղակի հետևանքով կամ էլ T-լիմֆոցիտներով միջնորդավորված բորբոքման միջոցով, որն առաջացնում է աղու թավիկների ատրոֆիա և կրիպտանների հիպերպլազիա: Երկու դեպքում էլ առաջանում է թավիկների կառուցվածքի

խանգարում, որն ուղեկցվում է մալաբսորքիայի համախտանիշով [10]:

CP-ը հիմնականում հանդիսանում է նորածին կենդանիների մակաբույծ, թեև հասուն կենդանիների մոտ ևս նկատվում են ԿՄ-ի թույլ նշաններ, անգամ եթե նրանք արդեն հիվանդացել են այդ հիվանդությամբ: Դճշված իմունիտետով սեռահասուն կենդանիների փորձնական վարակումը ցույց է տվել, որ ինվազիան դանդաղ է զարգանում, և քիչ դեպքերում է հասնում նորածինների մոտ հայտնաբերված մակաբույծակից [32]:

Կլինիկան

Կրիպտոսպորիդիոզի կլինիկական ախտանիշները զգալիորեն տարբերվում են նորմալ և ճնշված իմունիտետով հիվանդների մոտ: Նորմալ իմունային համակարգով հիվանդների մոտ կրիպտոսպորիդիոզը սուր, ինքնասահմանափակվող, լուծով դրսևորվող հիվանդություն է՝ 1-2 շաբաթ տևողությամբ: Կլինիկական նշաններն են առատ լուծը, սրտխառնոցը, փսխումը, որովայնային ջղաձգումները (խիթեր) և սուրֆերիլ տենդը: Դճշված իմունիտետով մարդկանց մոտ հիվանդությունը շատ ավելի ծանր ընթացք ունի և դրսևորվում է հյուծող, խլիերայանման լուծով (օրը մինչև 20), ուժեղ որովայնային ջղաձգումներով, հոգնածությամբ, սուրֆերիլ տենդով, ախորժակի բացակայությամբ, քաշի կորստով, էլեկտրոլիտային դիսբալանսի նշաններով և այլն [13]: Առողջ մարդկանց մոտ հիվանդությունն առանց բուժման անցնում է մի քանի շաբաթվա ընթացքում [28], իսկ ճնշված իմունիտետով անհատների մոտ հիվանդությունը կարող է դառնալ խրոնիկական և երբեմն ճակատագրական [13]: Ծանր դեպքերում հիվանդը օրական կարող է արտազատել մինչև 15 լ հեղուկ կղանք, ինչը կարող է տևել շաբաթներ կամ ամիսներ: Այնուհայտ է, որ նման վարակը, անգամ եթե ինքնին մահացու չէ, ճնշված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ կարող է բերել պայմանական ախտածին մանրէների աճին: Հիվանդության գաղտնի շրջանը (վարակման և կղանքում առաջին անգամ օվոցիստների հայտնաբերման միջև ընկած ժամանակահատվածը) սովորաբար 4 օր է, իսկ ծանր դեպքերում՝ 3 օր: Բացահայտ շրջանը (օվոցիստների կղանքի մեջ անցնելու ժամանակահատվածը) առողջ իմուն-

նային համակարգի դեպքում տևում է 6-18 օր: Ըստ DuPont-ի և համահեղինակների հետազոտության (1995) առողջ մարդկանց համար վարակիչ դոզայի 50%-ը (ID_{50}) կազմում է 132 օվոցիստ, իսկ մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է, որ հիվանդություն կարող է առաջացնել մոյնիսկ 9 օվոցիստը [25]:

Ախտորոշումը

Սկզբնական շրջանում CP-ն մարդկանց մոտ ախտորոշվում էր աղիների հյուսվածքային բիոպսիայի միջոցով [14]: Սակայն այս մեթոդը կարող է սալ կեղծ բացասական արդյունքներ՝ աղիների մակարածային վարակի «խայտաբղետ» բնույթի պատճառով [7]: Հետագայում սկսեցին զարգանալ ներկման մեթոդները, որոնցով օվոցիստները հայտնաբերվում և իդենտիֆիկացվում են անմիջապես կղանքի նմուշներում: Մոդիֆիկացված քվակայուն ներկումը, ավանդաբար կիրառվում է որպես CP-ի օվոցիստների հայտնաբերման ամենահուսալի և սպեցիֆիկ մեթոդ: Իմունաբանական ELISA և հակամարմինների իմունոֆլուորեսցենտային (IFA) հետազոտությունների միջոցով կարելի է որոշել հակակրիպտոսպորիդային IgM-ը, IgG-ն և IgA-ն, սակայն դրանցից ոչ մեկն էլ չի կարող ապահովել ուղղակի ախտորոշում: Իմունաֆլուորեսցենտային մեթոդով կղանքի և ջրի նմուշներում օվոցիստների հայտնաբերման համար կիրառվել են նաև մկան մոնոկլոնալ հակամարմինները [29]: Այժմ կիրառում են շղթայական պոլիմերազային ռեակցիան (ՇՊՌ) կամ ԴՆԹ-ի վրա հիմնված այլ մեթոդներ [16]:

Բուժումը

Ներկայումս ԿՄ-ի համար որևէ անվտանգ և արդյունավետ բուժում գոյություն չունի: Քանի որ ԿՄ-ը նորմալ իմունային համակարգով անհատների մոտ ինքնաախմանափակվող հիվանդություն է, վերջիններիս մոտ տարվում է միայն ընդհանուր պահպանողական բուժում: Մասնավորապես առատ լուծի դեպքում կատարվում է օրալ կամ ներերակային ռեհիդրատացիա և էլեկտրոլիտների ներմուծում [7]: Ընշված իմունիտետով ԿՄ-ով հիվանդների մոտ փորձել են կիրառել որոշ հակաբիոտիկներ: Որոշակի հուսադրող արդյունքներ ստացվել են

ամինոգլիկոզիդային շարքին պատկանող պարոմոնոցինի կիրառումից, որը նվազեցնում է վարակի ինտենսիվությունը և բարելավում է աղիների ֆունկցիան և կառուցվածքը [10]: Պարոմոնոցինը սկզբում կիրառվել է ընտանի կենդանիների կրիպտոսպորիդային լուծի դեպքում [5], սակայն մարդկանց մոտ դրա արդյունավետությունը միանշանակ չէ [6]: Կան տվյալներ, որ պարոմոնոցինը բարելավում է ախտահիշները և մոյնիսկ կարող է էռադիկացիայի ենթարկել CP-ին: Սակայն կիրառվող դեղաչափերը մոտ են տոքսիկին, իսկ բուժումից հետո հաճախ դիտվում են ռեցիդիվներ: Ուստի հաճախ բավական թանկարժեք աջակցող բուժման անհրաժեշտություն է ծագում: Փորձարարական հետազոտություններում ազիթրոմիցինի և կովի առաջին կաթի իմունոգլոբուլինների խտանյութի կիրառման դեպքում գրանցվել են որոշ դրական արդյունքներ, սակայն կլինիկորեն ոչ մեկն էլ արդյունավետ չի եղել [20]: Նիտազքսանիդը քիազոլիդային շարքի մոր հակամակարածային դեղամիջոց է, որը կիրառվում է երեխաների մոտ ԿՄ-ի բուժման համար: Այժմ ուսումնասիրվում է դրա կիրառման նպատակահարմարությունը ընկճված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ [8]: Չնայած շճաբանական հակամարմինները չեն ապահովում CP-ից պաշտպանությունը՝ կան հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել, որ դրանք որոշ չափով կանխում են վարակը [11]: ՄԻԱՎ-ով և ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մեծ մասի համար տարածուն ԿՄ-ի կարգավորման համար ամենաարդյունավետ միջոցը մնում է իմուն պատասխանի ուժեղացումը՝ CD4+ T-լիմֆոցիտների քանակի մեծացման ճանապարհով [19]: Այն հիվանդներին, որոնց CD4+ T-լիմֆոցիտների քանակը փոքր է 200/մմ³, խորհուրդ է տրվում եռացնել իրենց խմելու ջուրը [12]: Ընկճված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ արդյունավետ է թվում բուժման դեղաբանական և իմունաբանական միջոցների համակցությունը:

Քանի որ ԿՄ-ի բուժման եղանակները դեռևս զարգացման փուլում են գտնվում, հարկավոր է ուշադրություն դարձնել կանխարգելիչ միջոցառումներին, ինչպիսիք են ջրի մաքրումը և անհատների իմունային պաշտպանության ուժեղացումը:

Поступила 04.06.07

Криптоспоридиоз: современные представления

Р. Ш. Матевосян, А. С. Оганесян

Криптоспоридиоз – паразитарное заболевание, возбудителем которого является простейшее *Cryptosporidium parvum* (CP). Хотя CP был описан в 1912 г., только в 1976 г. он был признан возбудителем криптоспоридиоза у людей. Интерес к CP возрос в 1982 г., когда в США во время вспышки эпидемии СПИДа наблюдался рост числа

случаев криптоспоридиоза. Было доказано, что CP усугубляет иммуносупрессию у больных СПИДом, а криптоспоридиоз является одним из 26 индикаторных заболеваний СПИДа. В данной обзорной статье рассматриваются аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения криптоспоридиоза.

Cryptosporidiosis: contemporary concepts

H. Sh. Matevosyan, H. S. Hovhannisyan

Cryptosporidiosis is a parasitic disease, which is caused by protozoan *Cryptosporidium parvum* (CP). Though CP was discovered in 1912, only in 1976 it was recognized as a cause of human cryptosporidiosis. The interest to CP increased in 1982, when during the outbreak of AIDS in the USA there was reported an increase in the number of cryptosporidiosis cases. It

has been demonstrated that CP aggravates immunosuppression in patients with AIDS, and cryptosporidiosis is one of 26 AIDS-indicator diseases. In this review the aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment of cryptosporidiosis are discussed.

Գրականություն

1. Blanchfield R. Cryptosporidiosis IFST Position Statement, Institute of Food Science & Technology, September 1996.
2. Casemore D.P., Garder C.A., O'Mahony C. Cryptosporidial infection, with special reference to nosocomial transmission of *Cryptosporidium parvum*: a review, *Folia Parasitol.*, 1994, 41(1):17-21.
3. Clifford C.P., Crook D.W., Conlon C.P., et al. Impact of water-borne outbreak of cryptosporidiosis on AIDS and renal transplant patients, *Lancet*, 1990; 335 (8703):1455-1456.
4. Fayer R., Leek R.G. The effects of reducing conditions, pH, medium and temperature and time on in vitro excystation of *Cryptosporidium*, *Journal of Protozoology*, 1984; 31:567-569.
5. Fayer R., Ellis W. Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves, *J. Parasitol.*, 1993;79(5):771-774.
6. Fayer R. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite, *Vet. Parasitol.*, 2004; 126 (1-2):37-56.
7. Flanagan T.P., Soave R. Cryptosporidiosis, *Prog. Clin. Parasitol.*, 1993; 1-20. [PubMed]
8. Fox L.M., Saravolatz L.D. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent, *Clin. Infect. Dis.*, 2005; 40(8):1173-1180.
9. Gobel E., Brandler U. Ultrastructure of microgametogenesis, microgametes and gametogony of *Cryptosporidium* spp. in the small intestine of mice, *Parasitologica*, 1982; Vol. 18.
10. Goodgame R.W. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora, *Ann. Intern. Med.*, 1996 Feb 15; 124 (4): 429-441.
11. Heyworth M.F. Immunology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections, *J. Infect. Dis.*, 1992 Sep; 166 (3):465-472.
12. Hunter P.R., Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002;15(1):145-154.
13. Juranek D.D. Cryptosporidiosis: sources of infection and guidelines for prevention, *Clin. Infect. Dis.*, 1995 Aug; 21 Suppl 1: S57-61.
14. Keusch G.T., Hamer D., Joe A., Kelley M., Griffiths J., Ward H. Cryptosporidia—who is at risk? *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1995 May 6; 125 (18): 899-908.
15. Khramtsov N.V., Upton S.J. Association of RNA polymerase complexes of the parasitic protozoan *Cryptosporidium parvum* with virus-like particles: heterogeneous system, *J. Virol.*, 2000; Vol. 74, No.13:5788-5795.
16. Laxer M.A., D'Nicola M.E., Patel R.J. Detection of *Cryptosporidium* DNA in fixed, paraffin-embedded tissue by the polymerase chain reaction, *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 1992; 47:450-455.
17. Levine N.D. The taxonomy of *Sarcocystis* (Protozoa, Apicomplexa) species, *Journal of Parasitology*, 1986; 72: 372-382.

18. MacKenzie W.R. et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply, *NEJM*, 1994; 331:161-167.
19. Maggi P., Larocca A.M., Quarto M. et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000; 19(3):213-217.
20. Martins C.A.P., Guerrant R.L. *Cryptosporidium* and *Cryptosporidiosis*, *Parasitology Today*, 1995; 11:434-436.
21. Meinhardt P.L., Casemore D.P., Miller K.P. Epidemiologic aspects of human cryptosporidiosis and the role of water-borne transmission, *Epidemiologic Reviews*, 1996; 18(2):118.
22. Nesterenko M.V., Woods K., Upton S.J. Receptor/ligand interactions between *Cryptosporidium parvum* and the surface of the host cell, *Biochim. Biophys. Acta*, 1999; 1454:165-173 [PubMed].
23. Nime F.A., Burek J.D., Page D.L., Yardlet J.H. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*, *Gastroenterology*, 1976; 70(4):592-598.
24. O'Donoghue P.J. *Cryptosporidium* and *Cryptosporidiosis* in man and animals. *International Journal of Parasitology*, 1995; Vol. 25, 2: 139-195.
25. Okhuysen P.C., Chappell C.L., Crabb J.H. et al. Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults, *J. Infect. Dis.*, 1999; 180(4):1275-1281.
26. Ramirez N.E., Ward L.A., Sreevalsan S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals, *Microbes Infect.*, 2004; 6(8):773-785.
27. Robertson L.J., Campbell A.T., Smith H.V. Survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts under various environmental pressures, *Applied & Environmental Microbiology*, 1992; 58(11):3494-3500.
28. Soave R. Human Coccidial Infections. In: Tropical and Geographical Medicine, Mahmoud A.A.F. and Warren K.S., eds., 1994.
29. Sterling C.R., Arrowood M.J. Detection of *Cryptosporidium* infections using a direct immunofluorescent assay, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1986; Vol. 5 (suppl. 1).
30. Tyzzer E. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1907; 5:12-13.
31. Tyzzer E. *Arch. Protistenkd.*, 1912; 26:394-412.
32. Upton S.J. Basic Biology of *Cryptosporidium*. <http://www.ksu.edu/parasitology/>. Updated: 12 September 2003.
33. Upton S.J., Tilley M., Brillhart D.B. Comparative development of *Cryptosporidium parvum* (Apicomplexa) in 11 continuous host cell lines, *FEMS Microbiol. Lett.*, 1994; 118:233-236 [CrossRef][Medline].