



## Розділ III. Фізіологія людини і тварин

УДК 57.085.1+57.085.2

DOI: <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2022-1-1-9>

### Система антиоксидантного захисту хворого на ешерихіоз організму під час та після введення у стан гіпобіозу

Ілона Текдемір, Валерій Цвіліховський

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

Адреса для листування: [ilonatekdemir@gmail.com](mailto:ilonatekdemir@gmail.com)

Отримано: 06.02.22; прийнято до друку: 15.06.22; опубліковано: 30.06.22

**Резюме.** Введення тварин у стан гіпобіозу розглядають як один із перспективних способів боротьби із ешерихіозом. При цьому стан антиоксидантної системи організму за цих умов залишається не вивченим. Тому метою роботи було дослідити активність антиоксидантної системи організму у печінці молодих, хворих на різних стадіях ешерихіозу шурів, при застосуванні щодо них гіпобіозу та після виведення із нього. Встановлено, що введення у стан гіпобіозу тварин на I ст. протікання ешерихіозу активує СОД, каталазу, знижує показники системи глутатіону, однак вже на 1-у і 3-у добу відповідно після припинення дії гіпобіозу має місце нормалізація досліджуваних величин до контрольних. За умови введення тварин у стан гіпобіозу на II і III стадії хвороби СОД і каталазна активність зростали, а вміст відновленого глутатіону суттєво знижувався. Показники стабілізувалися через 3 та 6 діб після припинення дії гіпобіозу. Отже, введення хворих тварин у стан гіпобіозу активує СОД і каталазу печінки, вичерпує запаси відновленого глутатіону та пригнічує активність його ензимів інтенсивніше, ніж сама хвороба, однак після виведення тварин із стану гіпобіозу показники повертаються до контрольних величин.

**Ключові слова:** СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіон, гіпобіоз, ешерихіоз

### The state of the antioxidant system of a patient with *Escherichia coli* infection after and during the transition to hypobiosis state

Tekdemir Ilona, Tsvilikhovskyi Valerii

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine

Correspondence: [ilonatekdemir@gmail.com](mailto:ilonatekdemir@gmail.com)

**Abstract.** The using of hypobiosis for animals is considered as one of the promising ways to fight *Escherichia coli* infection. At the same time, the state of the antioxidant system of the body remains unknown. Therefore, the aim of the study was to study the activity of antioxidant enzymes in the liver of young rats being at the different stages of *E. coli* infection, when applied to them hypobiosis and after hypobiosis state. It is established that the transition of hypobiosis of animals being at the I stage of *E. coli* infection activates SOD, catalase but the indexes of the glutathione system are decreased. On the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> day, respectively, after the cessation of hypobiosis, there is a normalization of the studied values at the control. With the transition of animals into a state of hypobiosis in the II and III disease stages the SOD and catalase activity increased and the content of reduced glutathione were significantly reduced. Indexes stabilized after 3 and 6 days after cessation of hypobiosis. Thus, the transition of sick animals into hypobiosis activates SOD and liver catalase, depletes the reserves of reduced glutathione and inhibits the activity of glutathione's enzymes more intensely than the disease itself, but after hypobiosis indexes return to control values.

**Keywords:** SOD, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione, hypobiosis, *Escherichia coli* infection

#### ВСТУП

Колібактеріоз, коліінфекція, ешерихіоз – інфекційне захворювання, спровоковане деякими штамми

бактерії *Escherichia coli* Migula. Найвищі рівні інцидентності від ешерихій реєструються у дітей віком до 1 року та людей похилого віку [1, 2]. Хвороба вражає

також і тварин [3]. Зазвичай терапія ешерихіозу включає в себе антибіотикотерапію, гідратацію організму та дотримання постільного режиму. Однак навіть при вчасній діагностиці та дотримання всіх приписів, смертність молодняка від хвороби залишається доволі високою. До того ж, хоча багато штамів чутливі до антибіотиків, занепокоєння викликає нещодавно встановлена їхня здатність до формування біоплівки, поява яких, як відомо, супроводжується підвищенням резистентності бактерій не тільки до антибіотикотерапії, але й до фізико-хімічних чинників, таких як УФ-випромінювання, детергенти тощо. Такі біоплівки також значно підвищують рівень внутрішньоклітинних інфекцій через здатність *E. coli* колонізувати катетери [4]. Тому пошук нових, ефективних способів подолання хвороби є актуальним напрямом досліджень.

Одним із сучасних та перспективних способів подолання хвороби та їх наслідків є введення тварин у стан гіпобіозу [5], а розгадка механізмів, що лежать в його основі, вважається однією із 10 найактуальніших наукових проблем сучасної біології [6]. Відомо, що в умовах гіпобіозу істотно підвищується резистентність тварин до штучного інфікування мікроорганізмами, а сам стан може бути застосований для захисту гоміотермних тварин за ураливої дії факторів ксенобіотичного характеру [5]. Проводяться дослідження фізіологічних реакцій організму на введення тварин у стан гіпобіозу, наприклад, вивчені особливості структурно-функціонального стану еритроцитів у постгіпобіотичному стані, що дозволяє розглянути модель штучного гіпобіозу в перспективі для з'ясування клітинних механізмів керованої індукції гіпометаболічного стану [7]. В нашій роботі було поставлене питання щодо можливості використання стану гіпобіозу відносно хребетних тварин, які в нормі не гібернують, як перспективного способу отримання терапевтичного ефекту проти ешерихіозу. Попередньо наші експерименти, проведені із хворими на ешерихіоз щурами, виявили, що сам по собі стан гіпобіозу може бути успішно використаний для усунення симптомів хвороби та підвищення виживаності 2-місячних тварин [8]. Введення щурів у гіпобіоз на 3 години є особливо ефективним за умови, що у тварин на момент введення розвивалися симптоми I та II стадії розвитку інфекційної хвороби, тобто спостерігалися початкові симптоми або ж прогресуюча симптоматика (4 і 5-а доба після інфікування штамом *Escherichia coli* O6:K – ATCC 25922) [8, 9]. В цьому випадку виживаність тварин становила 100%. При введенні щурів у стан гіпобіозу на III стадії – стадії виснаження організму – їх виживаність сягала 90% (без застосування стану гіпобіозу 70%).

Отримані результати є багатообіцяючими для практики застосування штучного гіпобіозу проти хвороб інфекційного характеру. Логічним видається питання, які ж механізми лежать в основі терапевтичного ефекту гіпобіозу та сприяють одужанню тварин? Для відповіді на це питання ми передусім проаналізували рівень стресу в тканинах хворих тварин, які були введені у стан гіпобіозу. Результати ми порівняли із рівнем молекули стресу – МДА у тканинах

хворих тварин, відносно яких стан гіпобіозу не застосовували. Виявилось, що прогрес хвороби ознаменований суттєвим зростанням рівня МДА у тканинах хворого на ешерихіоз організму. Однак введення хворих тварин у стан гіпобіозу супроводжується достовірним зниженням вмісту МДА у тканинах [10]. Можна припустити, що гіпобіоз активує систему антиоксидантного захисту, що для організму є можливістю перебороти хворобу. Щоб отримати відповідь на це питання, ми дослідили зміни активностей ензимів антиоксидантного захисту хворого організму під час введення його в стан гіпобіозу та після виведення з нього.

А отже, мета роботи – дослідити активність ферментів антиоксидантного захисту каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вміст відновленого глутатіону у печінці молодих, хворих на різних стадіях ешерихіозу щурів за умови застосування щодо них гіпобіозу та після виведення із нього.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідях використовували білих безпородних молодих (2 місяці) щурів, n=193. Тварин було поділено на групи: К – контрольна (інтактні тварини, n=8), Г – здорові тварини в стані гіпобіозу, n=8; Е – хворі тварини, відібрані в експеримент на різних стадіях протікання ешерихіозу (I стадія – 4-а доба після інфікування, стадія початкових симптомів, II стадія – 5-а доба після інфікування, стадія прогресуючої симптоматики, III стадія – 6-а доба після інфікування, стадія тотального виснаження, n=36); Е+Г – тварини з симптомами ешерихіозу, введені в стан штучного гіпобіозу на різних стадіях перебігу хвороби і матеріали від них отримані в стані гіпобіозу, n=36; Е+Г I (1, 3, 6), Е+Г II (1, 3, 6) та Е+Г III (1, 3, 6) – тварини з симптомами ешерихіозу, введені в стан штучного гіпобіозу на різних стадіях перебігу ешерихіозу, але матеріали від яких отримані на першу, третю та шосту добу після виведення із стану гіпобіозу, n=105.

Введення в стан гіпобіозу проводили, використовуючи модель закритої посудини (адаптований метод Бахметьєва-Джайя-Анжуса), суть якого полягає в тому, що тварин поступово, упродовж 3 год., охолоджують у герметичній камері об'ємом 3 дм<sup>3</sup> при температурі зовнішнього середовища 3-5°C [10]. Ешерихіоз провокували перорально ентеротоксигенним штамом *Escherichia coli* O6:K – ATCC 25922 в дозі 3×10<sup>8</sup> Куо/50 г щура. З цією метою культуру бактерій 24 години попередньо інкубували в м'ясо-пептонному поживному бульйоні, стандартизували за MkFarland.

Для етаназії тварин застосовували хлороформ. Тварин декапітували. Експерименти проводилися відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, Франція, 1985 р.), за загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими I національним конгресом України з біотики (2001 р.), згідно з законом України «Про захист

тварин від жорстокого поводження» №3447 від 21.02.2006 р. та згідно з принципами World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008.

У тканинах печінки оцінювали активність антиоксидантної ланки організму: СОД [11], каталазну активність [12], вміст відновленого глутатіону [13], глутатіонпероксидазну [14] та глутатіонредуктазну активність [15]. Статистичний аналіз проводили методом ANOVA за допомогою програмного забезпечення MS Office Excel.

В експериментах використані реактиви фірми Merk (в т.ч. препарат Superoxide Dismutase bovine) та реактиви чистоти х.ч. та ч.д.а.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані результати, варто відзначити, що в тварин, хворих на ешерихіоз (група Е), активність ензимів антиоксидантного захисту печінки змінюється, залежно від стадії протікання хвороби. Як відомо, ешерихіоз, спровокований ентеротоксигенним штамом, супроводжується стресовою реакцією організму – підвищенням рівня активних форм кисню (АФК) у клітинах печінки [10]. Також ешерихіоз супроводжується пригніченням клітинної ланки імунної відповіді та активацією гуморального імунітету [16]. Підвищення концентрації АФК є одним із важливих аспектів імунної відповіді на циркулюючі бактеріальні патогени [17]. Однак на I стадії хвороби ми не виявили достовірного підвищення СОД та каталази у печінці (рис. 1), що свідчить про низьку захищеність цього органу відносно оксидативного пошкодження, як і при інших інфекціях [18]. Стресові реакції спричиняють токсини, що продукує ентеротоксигенний штам АТСС 25922. Вони з током крові потрапляють у печінку, де повинні бути знешкоджені, у процесі чого утворення АФК неминуче. Тому активність СОД печінки і зростає на II стадії ешерихіозу (в 1,8 разів відносно контролю, рис. 1). Як відомо, печінка є місцем синтезу СОД, цей процес потребує вітамінів групи В (особливо В<sub>6</sub>) [19]. Для стадії тотального виснаження організму при ешерихіозі має місце суттєве зневоднення, порушення мікроелементного складу біологічних рідин через діарею. Імовірно, саме це є причиною зниження СОД активності на 20% на III стадії хвороби відносно контрольних величин (рис. 1) на фоні неістотних змін активності каталази (рис. 2).

Оскільки перебіг ешерихіозу вирізняє апатія тварин до їжі, то, як наслідок, має місце гіпохарчвання, що виражається в імунній дисфункції через дефіцит вітамінів [20]. Саме вітаміни відіграють роль в адаптаційних і вроджених імунних реакціях, причому вітаміни А, D, С, Е є для цих реакцій основними факторами [21]. Вітамін А підтримує ріст Т-клітин, тоді як вітамін D підтримує функції клітин, що секретують антитіла [22]. Ешерихіоз провокує також і зниження рівня забезпеченості організму мікро-

елементами – цинком, залізом та селеном, які мають важливе значення в імунікомпетентності хазяїна і здатності протидіяти інфекціям [23].

Введення здорових тварин у стан гіпобіозу (група Г) дозволило зафіксувати підвищення на 29% СОД активності та на 43% активності каталази відносно показників здорових тварин (рис. 1, 2). Як відомо, печінка в умовах гіпоксії негайно реагує на нестачу кисню редукцією портального кровотоку, тим самим знижуючи використання кисню на користь інших органів [24]. Імовірно, фактором активації антиоксидантних ензимів виступає також підвищення вмісту вуглекислоти, яка застосовується для введення організму в стан гіпобіозу [25].

Згідно з даними дослідників [26], результатом штучного гіпобіозу є істотне збільшення еритроцитів і тромбоцитів разом зі зниженням вмісту лейкоцитів. В умовах гіпоксії та гіперкапнії зростання рівня еритроцитів можна пояснити підвищенням рівня вугільної кислоти, а рівень тромбоцитів – через зниження плинності крові при штучному гіпобіозі.

Цікаво, що в тварин у стані природного гіпобіозу практично зведена до нуля активність імунної системи, діяльність якої потребує великих енергозатрат. У них відсутня фагоцитарна активність, ознаки запалення, не відторгаються трансплантати [27]. У деяких паразитів, що здатні до гіпобіозу, стан штучного сну зумовлює не тільки практично повну зупинку діяльності імунної системи паразита, але й гальмує реакцію імунної системи організму-хазяїна на нього [28]. Тому важливі дослідження саме ланки антиоксидантного захисту в цих умовах.

Встановлено, що під час уведення у стан гіпобіозу хворих тварин (група Г+Е) спостерігали явище адитивного синергізму: показники СОД та каталази печінки перевищували показники ензимів і здорових тварин, у стадії гіпобіозу, і хворих на певній стадії ешерихіозу тварин (рис. 1). Отже, застосування гіпобіозу значно активує систему утилізації супероксидного аніон-радикалу та пероксиду водню. Аналізуючи надалі динаміку ензимної активності, виявили, що після припинення дії 3-годинного гіпобіозу показники СОД та каталази повертаються до контрольних величин вже на першу добу, за умови, що тварини були введені у стан гіпобіозу на I стадії розвитку хвороби (група Е+Г I (1)) і на 3-ю добу – якщо були введені на II стадії розвитку хвороби (група Е+Г II (3)).

Отже, гіпобіоз супроводжується активацією антиоксидантних ензимів печінки, що ефективно усуває наслідки окисного стресу і супроводжується зниженням симптомів ешерихіозу після виведення із стану гіпобіозу.

Таким чином, якщо гіпобіоз не застосовувати, симптоми ешерихіозу наростають, СОД і каталазна активність печінки знижуються. Якщо гіпобіоз застосувати, то це дозволяє стабілізувати та збалансувати показники СОД та каталази, знизити в рази рівень стресу [10].

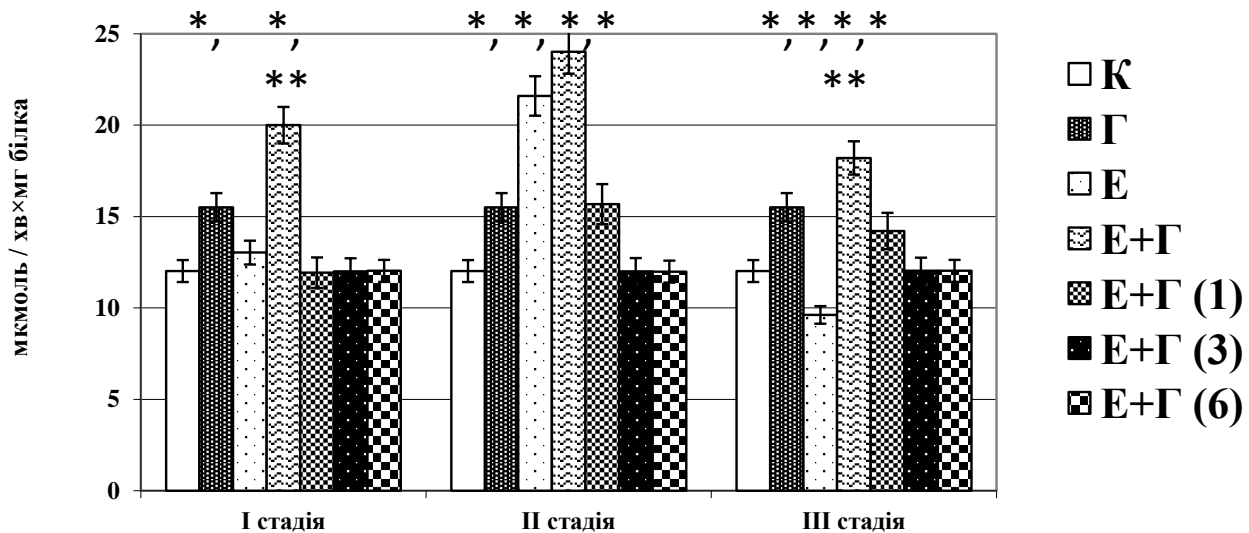


Рис. 1. СОД активність печінки тварин, уведених у стан гіпобіозу та після виведення із нього

Примітки: тут і надалі К – контрольна група, Г – здорові тварини в стані гіпобіозу, Е – хворі тварини, відібрані в експеримент на різних стадіях протікання ешерихіозу (I, II, III стадія); Е+Г – тварини з симптомами ешерихіозу, введені в стан штучного гіпобіозу на різних стадіях перебігу хвороби (I, II, III) і матеріали від них отримані в стані гіпобіозу, Е+Г (1), Е+Г (3), Е+Г (6) – тварини з симптомами ешерихіозу, введені в стан штучного гіпобіозу на різних стадіях перебігу ешерихіозу (I, II, III), але матеріали від яких отримані на 1-у, 3-ю, 6-у доби після виведення із стану гіпобіозу; I, II, III – стадії протікання ешерихіозу.

Тут і надалі: \* – різниця достовірна відносно контрольних показників, \*\* – різниця достовірна між групою Е+Г відносно показників групи Е на відповідній стадії експерименту.

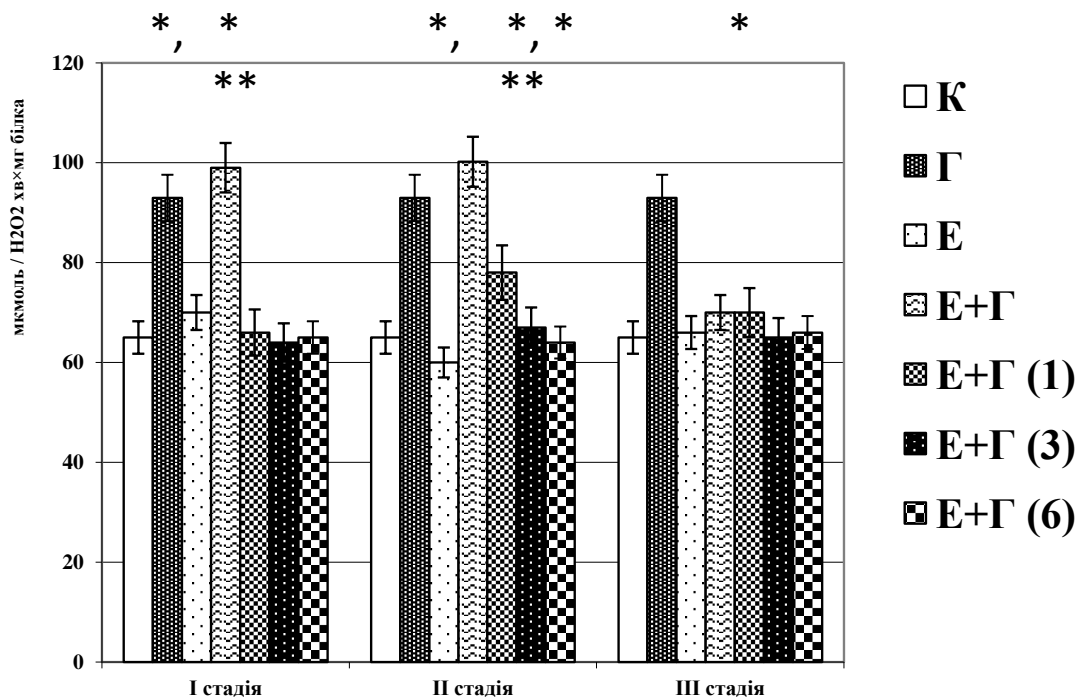


Рис. 2. Каталазна активність печінки хворих на ешерихіоз тварин, уведених у стан гіпобіозу та після виведення із нього

Варто відзначити, що важливу роль у протидії АФК відіграє глутатионова система. Як відомо, печінка – найбільший резервуар глутатіону, паренхіматозні клітини цього органу синтезують глутатіон для детоксикаційних та інших метаболічних потреб, а також експортують трипептид як системне джерело

енергії. Тому зростаюча потреба у детоксикації та енергетичних ресурсах ведуть до зниження вмісту глутатіону. Введення у стан гіпобіозу (група Г) не змінює суттєво вміст трипептиду у клітинах печінки, тоді як ешерихіоз провокує виснаження ресурсу на 25% на II стадії та майже в два рази на III стадії

хвороби (рис. 3, група Е). Співвідношення відновлений/окислений глутатіон – важливий критерій виживаності організму та показник рівня клітинної токсичності *in situ* загалом, тому організм із низькими показниками відновленого глутатіону балансує між життям і загибеллю. Треба також відзначити, що на стадії тотального виснаження від ешерихіозу тварини практично не цікавилися їжею. А як відомо, голодування тільки протягом 2 діб супроводжується зниженням концентрації глутатіону на третину або навіть наполовину [29]. Окрім цього, ендогенні механізми, які б забезпечили синтез глутатіону,

практично вичерпані. Активність глутатіонпероксидази хворих підвищена на II і III стадіях (рис. 4), тоді як глутатіонредуктази – ензиму, що забезпечує ресинтез відновленого глутатіону, незначно (на 15%) зростає тільки на II стадії ешерихіозу та знижується на 30% від рівня контролю на III (рис. 5, група Е).

Отже, інфекція поступово виснажує глутатіонову антиоксидантну систему. Чи виживе організм за цих обставин, залежить від вихідного резерву ферментативних антиоксидантів і активності ферментативних деактиваторів активних форм кисню.

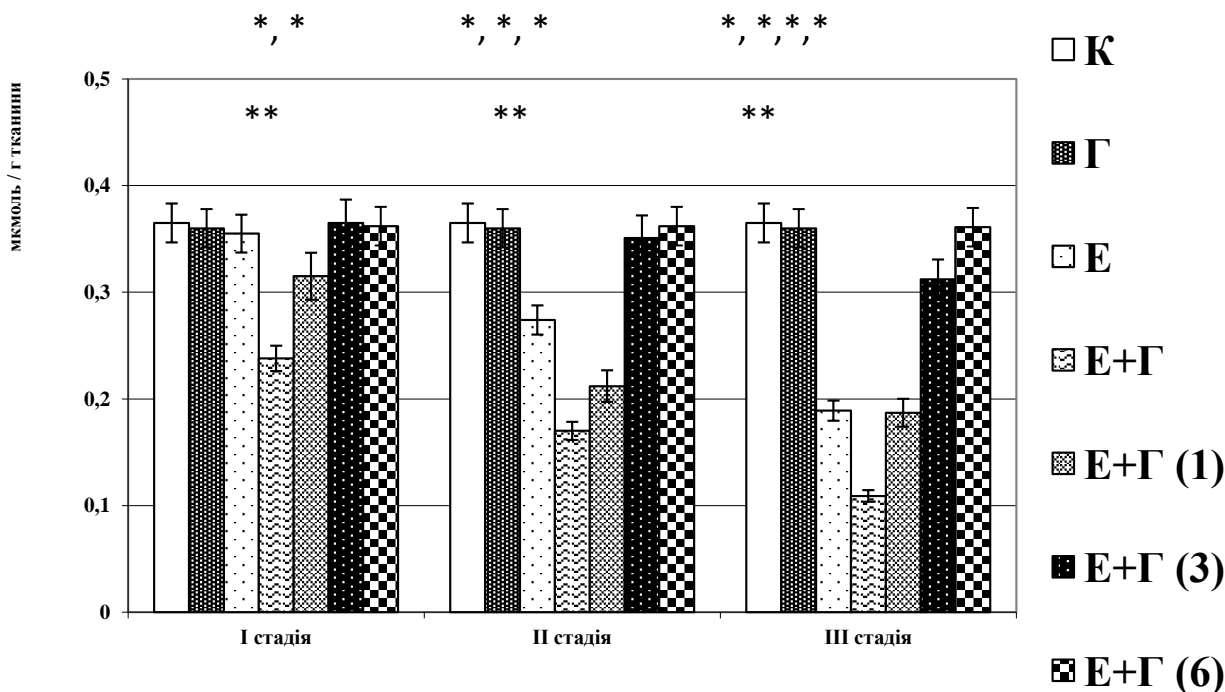


Рис. 3. Вміст відновленого глутатіону в тканинах печінки під час та після виведення із стану гіпобіозу

Введення хворих тварин у стан гіпобіозу (група Е+Г) відображається на стані глутатінової антиоксидантної системи організму, рівень змін залежить від стадії розвитку хвороби та загалом доповнює картину активації / деактивації ліквідаторів АФК – СОД і каталази. Застосування стану гіпобіозу для хворих тварин (група Е+Г) супроводжується вираженим зниженням вмісту відновленого глутатіону на I, II та III стадії хвороби на 35%, 53% та 70% відносно контрольних величин відповідно (рис. 3). Однак після виведення хворих на I, II і III стадії тварин із стану гіпобіозу вміст трипептиду повертається до вихідного рівня на 3-у і 6-у доби (рис. 3, групи Е+Г I (3), Е+Г II (3) і Е+Г III (6) відповідно).

Варто відзначити, що глутатіонпероксидазна активність хворих на I і II стадії тварин, уведених у стан

гіпобіозу (група Е+Г), знижується на 21% та 19% відносно контролю та є нижчою на всіх стадіях розвитку хвороби від показників тварин групи Е (рис. 4). Однак при цьому і глутатіонредуктазна активність в тканинах печінки хворих тварин (група Е+Г) була нижчою і за контрольні величини, і за показники групи Е на відповідній стадії інфекції (рис. 5). Отже, процеси інактивації перекисів водню та гідроперекисів за рахунок глутатіону знижені, як і відновлення глутатіону. Оскільки глутатіон здатен безпосередньо взаємодіяти із циркулюючими у тканинах ксенобіотиками, то зниження його концентрації свідчить про можливе активне використання для утилізації ендотоксинів, продуктованих *E. coli*.

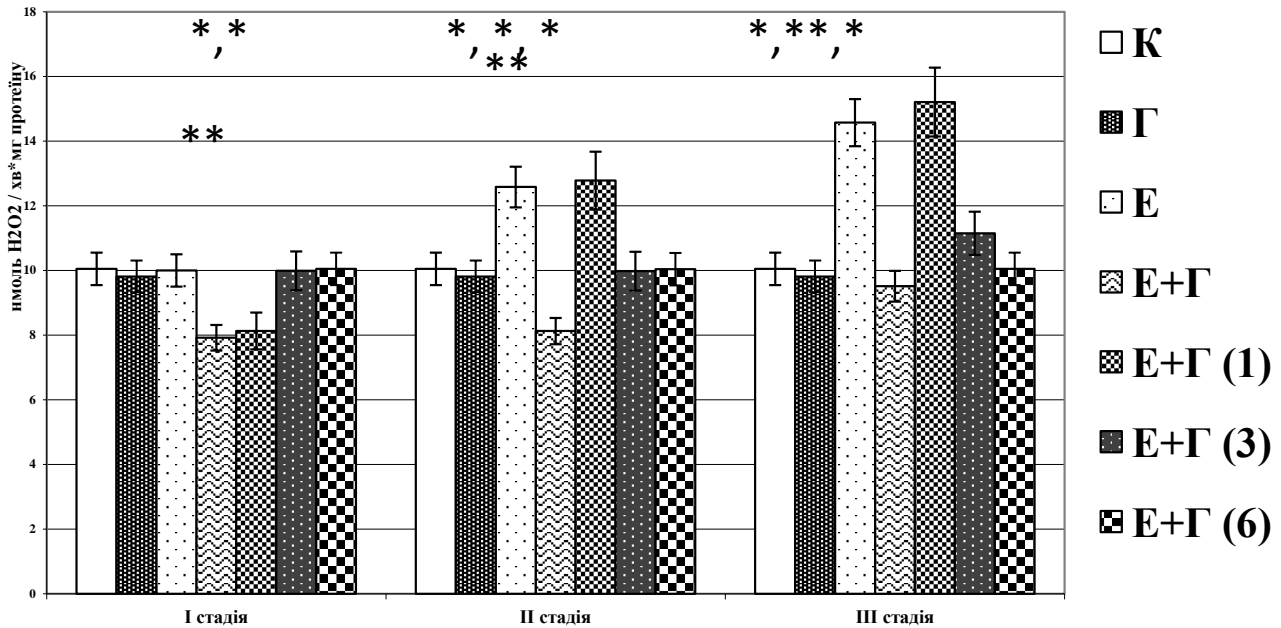


Рис. 4. Глутатіонпероксидазна активність у тканинах печінки під час та після виведення із стану гіпобіозу

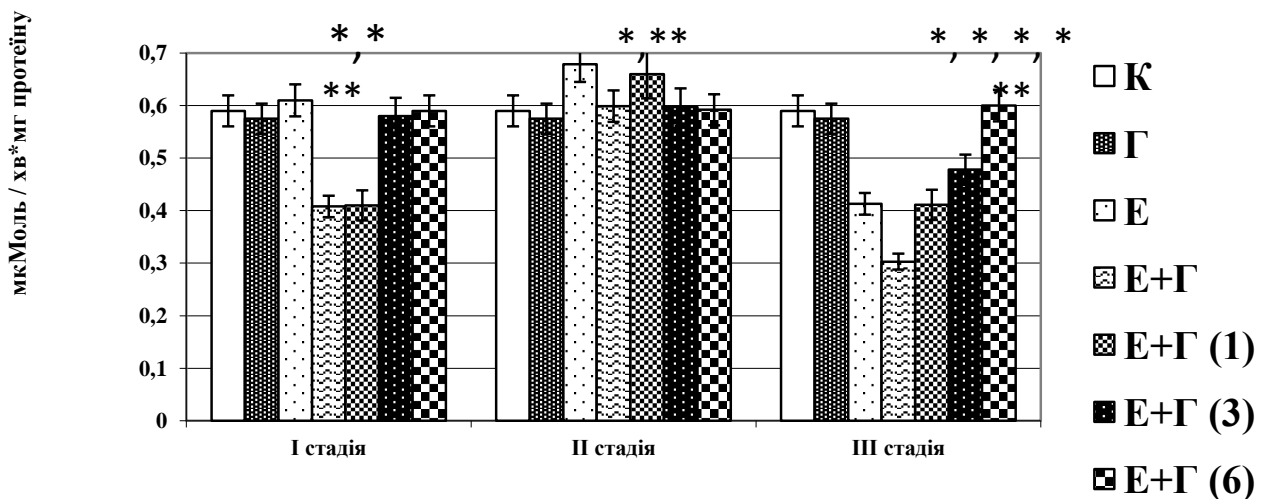


Рис. 5. Глутатіонредуктазна активність у тканинах печінки під час та після виведення із стану гіпобіозу

У дослідженнях деяких авторів [30] помічено можливість участі моноенових ненасичених жирних кислот у захисті клітинних структур від окислювального стресу та збільшення вмісту арахідонової та докозагексаєнової кислот – попередників біологічно активних речовин. В інших дослідженнях – продемонстровано зниження кількості амінокислот в умовах штучного гіпобіозу, перш за все аспарагінової, ізолейцинової, лейцинової, лізинової, аргінінової та глутамінової, яка є складовою глутатіону [31].

Після припинення дії гіпобіозу на 1-у добу для хворих тварин на II і III стадії (група E+G II (1) та E+G III (1)) спостерігали активацію глутатіонпероксидази (рис. 4), що може слугувати підтвердженням цього припущення. Глутатіонредуктазна активність повертається до рівня контрольних величин на 3-у,

1-у та 6-у добу для хворих тварин, уведених у стан гіпобіозу на I, II та III стадії відповідно (групи E+G I (3), E+G II (1) та E+G III (6) відповідно, рис. 5).

Таким чином виявляється, що введення хворих тварин у стан гіпобіозу вичерпує запаси глутатіону інтенсивніше, ніж сама хвороба, однак після припинення його дії рівень L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцину має тенденцію до відновлення пулу контрольної концентрації. Імовірно, що сприяє цьому також відновлення білкового нутрієнтного балансу, що має місце, коли у тварин з'являється апетит. Позитивний вплив раціонального та збалансованого харчування прослідковується також у нормалізації фізіологічних процесів секреції жовчі, травлення в кишечнику, імунних реакцій [32].

Отже, застосування гіпобіозу щодо тварин, у яких тільки з'явилися симптоми хвороби, супроводжується активацією СОД і каталази, зниженням вмісту відновленого глутатіону та низькими показниками активності глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази. Нормалізація показників СОД і каталази має місце на 1-у добу після припинення дії гіпобіозу, ензимів глутатіонової системи та самого глутатіону – через 3 доби після припинення дії гіпобіозу. Візуально в цей період ми не спостерігали вже симптомів хвороби.

Введення у стан гіпобіозу тварин на стадії прогресуючої симптоматики супроводжується активацією СОД, каталази, мінімально відображається на показниках глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, однак вміст відновленого глутатіону знижується на 53% відносно контрольних величин. На 3-у добу після виходу із гіпобіозу всі досліджувані показники повертаються до контрольних величин.

Високу активність СОД, незначні зміни каталазної та глутатіонпероксидазної активностей на фоні різкого зниження вмісту глутатіону у печінці спостерігали за умови введення у стан гіпобіозу тварин, що перебували на стадії прогресуючої симптоматики організму. У цьому випадку більшість досліджуваних показників поверталися до рівня контрольних величин тільки через 6 діб після припинення дії гіпобіозу.

Отримані показники активності антиоксидантних ферментів дають біохімічну картину того, що відбувається з хворим організмом у процесі перебування та виходу із стану гіпобіозу, а також розширюють розуміння можливості застосування гіпобіозу як коригуючого для ешерихіозу стану.

## ЛІТЕРАТУРА

- Ушкаленко, А. О. Епідеміолого-клінічні особливості діареєгенних ешерихіозів у Сумській області. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини*: збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23–24 квітня 2015 року. Сумський державний університет: Суми, 2015; с 191–192.
- Малиш, Н. Г.; Чемич, О. М.; Гуріна, С. В. Епідеміолого-клінічні аспекти діареєгенних ешерихіозів на сучасному етапі. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015, т. 3, 2, с 317–325.
- Адріанова, Т. В.; Бобир, В. В.; Виноград, Н. О.; Войцеховський, В. Г.; Данилейченко, В. В.; Дзюблик, І. В.; Димент, Г. С.; Євтушенко, О. І.; Климяк, С. І.; Коваль, Е. З.; Ковальчук, В. П.; Кременчуцький, Г. М.; Криворучченко, Ю. Л.; Ліпатнікова, К. І.; Мінухін, В. В.; Нехороших, З. М.; Олексієнко, І. П.; Палій, В. Г.; Палій, Г. К.; Руденко, А. В.; Салата, О. В.; Тарасов, Т. Н.; Федечко, Й. М.; Циганенко, А. Я.; Шилов, М. В.; Ширококов, В. П.; Якименко, А. І.; Янковський, Д. С. *Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія* / за ред. В. П. Ширококова, вид. 2-е. Нова Книга: Вінниця, 2011; 952 с.
- Kubo, M.; Ohshima, Y.; Irie, F.; Kikuchi, M.; Sawai, J. Disinfection Treatment of Heated Scallop-Shell Powder on Biofilm of *Escherichia coli* ATCC 25922 Surrogated for *E. coli* O157:H7. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.* 2013, 04(04), pp 10–19.
- Тимофеев, Н. Н. *Гипобиоз и криобиоз. Настоящее, прошлое и будущее*. Информ-Знание: Москва, 2005; 256 с.
- Мельничук, С. Д.; Хижняк, С. В.; Морозова, В. С.; Бойко, В. В.; Бабіч, Л. В.; Войціцький, В. М. Біохімічні показники крові щурів за умов штучного гіпобіозу. *Биоресурси і природокористування.* 2013, т. 5, 3–4, с 5–11.
- Repina, S. V.; Nardid, O. A.; Shylo, O. V.; Kovalenko, I. F. From Animal Hibernation to Human's Hypometabolism: Cellular Mechanisms of Natural and Artificial Hypobiosis. *Український антарктичний журнал.* 2017, 16, с 158–166.
- Цвіліховський, В. І.; Текдемір, І. О.; Махендірараса, Л. П. Стан гіпобіозу при ешерихіозі: Часові рамки виживаності тварин і успішності застосування методу за ранньої та пізньої діагностики хвороби. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019, вип. 4, т. 2 (154), с 62–67.
- Minogue, T. D.; Daligault, H. A.; Davenport, K. W.; Bishop-Lilly, K. A.; Broomall, S. M.; Bruce, D. C.; Chain, P. S.; Chertkov, O.; Coyne, S. R.; Freitas, T.; Frey, K. G.; Gibbons, H. S.; Jaissle, J.; Redden, C. L.; Rosenzweig, C. N.; Xu, Y.; Johnson, S. L. Complete Genome Assembly of *Escherichia coli* ATCC 25922, a Serotype O6 Reference Strain. *Genome announcements.* 2014, vol. 2, issue 5, pp 1–2.
- Tekdemir, I.; Tsvilikhovskiy, V. Amplitude of malondialdehyde level in tissues of rats during *Escherichia coli* infection in the hypobiosis state. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences.* 2020, VIII (27) Budapest: pp 24–28.
- Костюк, В. А.; Потапович, А. И.; Ковалева, Ж. М. Простой и чувствительный метод определения СОД, основанный на реакции окисления кверцитина. *Вопросы мед. химии.* 1990, т. 36, 2, с 88–91.
- Королюк, М. А.; Иванова, Л. И.; Майорова, И. Г. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело.* 1988, 1, с 16–18.
- Горячковский, А. М. *Справочное пособие по клинической биохимии.* ОКФА: Одесса, 1994; 600 с.
- Рецкий, М. И.; Шабунин, С. В.; Близначова, Г. Н. *Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма.* ГНУ ВНИВИПФит: Воронеж, 2010, 70 с.
- Кондрахин, И. П. *Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник.* Колос: Москва, 2004; 520 с.
- Olkhovskiy, Ye. Immune Response Of Escherichiosis Infected Children With Epstein-Barr Virus. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2018, 2(22), pp 19–23.
- Break, T. J.; Jun, S.; Indramohan, M.; Carr, K. D.; Sieve, A. N.; Dory, L.; Berg Rance E. Extracellular Superoxide Dismutase Inhibits Innate Immune Responses and Clearance of an Intracellular Bacterial Infection. *J Immunol.* 2012, 188(7), pp 3342–3350.
- Larrea, E.; Beloqui, O.; Muñoz-Navas, M. A.; Civeira, M. P.; Prieto, J. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med.* 1998, 7–8, pp 1235–1241.
- Задоріна, О. В. Ферменти антиоксидантної системи печінки щурів за умов отруєння хлоридом кадмію або 1,2-дихлоретаном. *Современные проблемы токсикологии.* 2008, 3, с 68–72.
- Foolchand, A.; Ghazi, T.; Chuturgoon, A. A. Malnutrition and Dietary Habits Alter the Immune System Which May Consequently Influence SARS-CoV-2 Virulence: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, p 2654.
- Mora, J. R.; Iwata, M.; von Andrian, U. H. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, pp 685–698.
- Ertesvag, A.; Engedal, N.; Naderi, S.; Blomhoff, H. K. Retinoic acid stimulates the cell cycle machinery in normal T cells: Involvement of retinoic acid receptor-mediated IL-2 secretion. *J. Immunol.* 2002, 169, pp 5555–5563.
- Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020, 12, p 236.
- Новиков, В. Е.; Катуніна, Н. П. Фармакологія і біохімія гіпоксії. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002, т. 1, 2, с 73–84.
- Гудкова, О. О.; Латишко, Н. В.; Гудкова, Л. В.; Михалоський, В. О. Каталаза печінки щурів за умов штучного гіпобіозу. *Укр. біохім. журн.* 2005, т. 21, 1, с 28–34.
- Umanska, A.; Melnichuk, D.; & Kalachnyuk, L. (2017). Hematological indicators of rats for artificial hypobiosis. *ScienceRise: Biological Science,* 6 (9), 7–9.

27. Мельничук, С. Д.; Морозова, В. С.; Хижняк, С. В.; Войціцький, В. М. Природа та біоенергетичні механізми штучного гіпобіозу. *Наукові праці. Техногенна безпека*. 2013, 198(210), с 92–95.
28. El-Ashram, S.; Nasr, I.; Rashid, A.; Hu, M.; He, L.; Suo, X. Review Article *Haemonchus Contortus* And Ovine Host: A Retrospective Review. *Int. J. Adv. Res.* 2017, 5(3), 972–999.
29. Кулинский, В. И.; Колесниченко, Л. С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомедицинская химия*. 2009, т. 55, вып. 3, с 255–277.
30. Khyzhnyak, S.; Midyk, S.; Sysoliatin, S.; Laposha, O. Lipids of Cardiomyocytes Membranes Structures in Rats at Hypobiosis. *EUREKA: Life Sciences*. 2016, 1, pp 3–8.
31. Umanska, A. Change Of Indices Of The Amino Acid Composition Of Rats' Hearts At Artificial Hypobiosis. *EUREKA: Life Sciences*. 2019, 6, pp 3–9.
32. Olkhovskyy, Ye. S.; Kuznetsov, S. V. Improvement of therapy for escherichiosis in children infected with Epstein-Barr virus. *Здоров'я дитини*. 2017, 12(2.1), с 292–296.