

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Торяник І.І.

УДК: 619:616+591.446:434.636.21[616.092.9]

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.3-4.06>

ГІСТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІМФОЇДНИХ УТВОРЕНЬ ШЛУНКА І ТОНКОЇ КИШКИ У КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНОМУ ПРОФІЛІ БАБЕЗІОЗУ

Торяник І.І.

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України». Харків

Представлене дослідження є фрагментом прикладної науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІМІ НАМН») лабораторії нових та маловивчених інфекційних захворювань (ЛНМІЗ) «Розробка методів лабораторної діагностики бабезіоза» (КП, № державної реєстрації 0114U000242, інвентарний № НАМН 116/2014).

Peripheral lymphoid organs respond immediately to a decrease in the body's defence responses, and their localisation and morphological specificity account for their active involvement in immunogenesis (especially in animals). This fact accentuates the morpho-functional estimation of the lymphoid tissue condition with the purpose of timely diagnostics of starting deviations and preventing the development of decompensated changes. Thus, the analysis of histological changes of the latter in natural and experimental prototypes of babesiosis is relevant. The aim of the research is to define the role of histological changes of lymphoid masses in the stomach and small intestine in the formation of the clinical and pathogenetic profile of babesiosis. We studied the structural changes of lymphoid masses of the stomach and small intestine in animals with babesiosis postmortem by histological methods. Fixation was traditionally carried out in 12% aqueous formalin solution, dehydration in alcohol (30° to absolute), and pouring (paraffin/ celloidin). Staining was conducted with eosin and haematoxylin, Van Gizon, Brasche. Analysis was performed using an Olympus BX-41 microscope, Japan (x 100; x 200; x 1350). Verification was carried out by cytological, ultramicroscopic, molecular genetic methods (polymerase chain reaction) and in a biological experiment on animals. Analysis of specimens of the lamina propria in the gastric mucosa of the animals in the experimental group and clinical observation group established that the latter contained diffuse accumulations of the lymphoid tissue. Their dispersal involved different parts of the organ, including quite large areas. Haematoxylin and eosin staining gave a clear histological pattern with a marked contrast of fragments, which contributed to diagnostic resources. Lymphoid follicles were observed occasionally, their marginal, mantle zones were blurred. The germinative centres were not detected and did not show any lucency. Neutrophilic granulocytes, monocytes and plasma cells predominated among the cellular leucocyte populations. Examination of the lymphoid apparatus of the small intestine showed predominantly diffuse nodular hyperplasia, which was widespread. A focal version of the nosological prototype was observed in individual specimens occasionally, presented as single cells (most often in the terminal parts of the organ). Histological changes of lymphoid masses of the stomach and small intestine in animals with babesiosis consisted in the development of expressive diffuse nodular hyperplasia with disorganization of the structure of lymphoid follicles, destruction of zonality of the latter, making it impossible to detect germinative centres.

Key words: histological analysis, lymphoid masses, stomach, small intestine, babesiosis, clinical and pathogenetic profile.

Периферичні лімфоїдні органи миттєво реагують на зниження рівня захисних реакцій організму, а їхні локалізація та морфологічна специфіка зумовлюють найактивнішу участь у імуногенезі (особливо у тварин). Зазначене акцентує увагу на морфо-функціональній оцінці стану лімфоїдної тканини з метою своєчасної діагностики стартових відхилень та привентації розвитку декомпенсованих змін. Таким чином, аналіз гістологічних змін останніх у природному та експериментальному прототипах бабезіозу видається актуальним. Мета: визначити роль гістологічних змін лімфоїдних утворень шлунка, тонкої кишки у формуванні клініко-патогенетичного профілю бабезіозу. Структурні зміни лімфоїдних утворень шлунка, тонкої кишки тварин, хворих на бабезіоз, відбувалось постмортально, гістологічними методами. Фіксацію традиційно проводили 12%-му водному розчині формаліну, зневоднення - у спиртах (від 30° до абсолютного), заливку (парафін/целоїдин). Забарвлення здійснювали еозинмом та гематок-

*Цитування при атестації кадрів: Торяник І.І. Гістологічний аналіз лімфоїдних утворень шлунка і тонкої кишки у клініко-патогенетичному профілі бабезіозу // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 3-4. – С. 28-32.

силіном, за Ван-Гізеном, Браше. Аналіз проводили, застосовуючи мікроскоп «Olympus BX-41», Японія (x 100; x 200; x 1350). Верифікацію здійснювали цитологічним, ультрамікроскопічним, молекулярно-генетичним методами (полімеразно-ланцюгова реакція) та у біологічному експерименті на тваринах. Аналіз препаратів власної пластини слизової оболонки шлунка тварин експериментальної групи та групи клінічного спостереження показав, що остання містила дифузні скупчення лімфоїдної тканини. Їхнє розосередження стосувалось різних відділів органу із залученням його доволі великих ділянок. Забарвлення гематоксилином та еозином давало чітку гістологічну картину з позначеною контрастністю фрагментів, яка сприяла діагностичним ресурсам. Лімфоїдні фолікули спостерігались подекуди, їхні маргінальні, мантийні зони були розмиті. Герминативні центри не піддавались детекції, їхнього просвітлення не виявляли. Серед клітинних популяцій лейкоцитів переважали нейтрофільні гранулоцити, моноцити, плазматичні клітини. Дослідження лімфоїдного апарату тонкої кишки продемонструвало переважно наявність виразної дифузної нодулярної гіперплазії, що носила поширений характер. Фокальна версія цього нозологічного прототипу спостерігалась у окремих зразках, подекуди була представлена у вигляді поодиноких осередків (найчастіше у термінальних відділах органу). Гістологічні зміни лімфоїдних утворень шлунка, тонкої кишки тварин, хворих на бабезіоз полягали у розвитку виразної дифузної нодулярної гіперплазії з дезорганізацією структури лімфоїдних фолікулів, руйнацією зональності останніх, унеможливленням детекції герминативних центрів.

Ключові слова: гістологічний аналіз, лімфоїдні утворення, шлунок, тонка кишка, бабезіоз, клініко-патогенетичний профіль.

Вступ

Сучасний бабезіоз інтерпретують як гемопаразитарну антропозоонозу інфекцію з клінічними проявами, ідентичними до малярії (лихоманковим, гепатоліанальним, інтоксикаційним синдромами, гемолітичною анемією, гемоглобунурією, жовтяницею, нирковою недостатністю, позначеними артр- та міалгіями) [1, 2, 3, 4]. Абсолютизація схожості симптоматики бабезіозу у зазначених груп пацієнтів об'єктивно нагадує блискавичну триденну малярію [5]. У разі чого виникають об'єктивні умови для відпрацювання хибної діагностичної стратегії (насамперед, коли заходи стосуються людей похилого чи старечого віку, пацієнтів із діагностованим СНІДом, групою вірусних гепатитів: В, С, HSV, аспленованих осіб [6, 7, 8]. Останнє неодмінно призводить до трагічних помилок у терапевтичній тактиці з подальшим летальним виходом. Додаткового зиску проблемі надають випадки переходу попередньо набутої безсимптомної паразитемії у симптоматичну (мова йде про спленектомованих осіб) [6]. Урахування попередньо викладених фактів сприяло осмисленню, опрацюванню та формуванню традиційної «класики жанру» у диференційній діагностиці гемопаразитозів. Серед останніх фахівці називають мікроскопічний (детекція збудників у мазках периферичної крові), серологічний та молекулярно-генетичний методи [9]. Доступність серологічної діагностики сприяє виявленню специфічних антитіл шляхом непрямої реакції імунофлюоресценції (РНІФ) у разі низького рівня паразитемії (коли мікроскопія безсилна). З іншого боку, інфікованість організму різними видами *Babesia spp.* за умов застосування РНІФ може надати хибно негативний результат, що вимагає неодмінного застосування ресурсів ПЛР-аналізу [10]. Саме він сприяє диференційній діагностиці *Babesia spp.* з *Plasmodium falciparum*, цілком підтверджує інфекцію у пацієнтів з низькою паразитемією, встановлює вид бабезій. Все заявлене певною мірою сприяє процесам оптимізації діагностичного потенціалу сучасних паразитарних інфекцій, однак жодною мірою не викриває стратегію патогенетичного сценарію останніх. Науковій спільноті доволі відомий спектр тропних бабезій органів (ретiculo-ендотеліальної системи, зокрема [11, 12], проте, дискусійною залишається структурно-функціональна хронологія ушкоджень останніх. Отже, застосування арсеналу експериментальних, клініко-лабораторних, морфологічних методів *in vivo et in vitro* та гістологічного аналізу, у тому числі, безперечно, сприятиме розв'язанню зазначеного завдання.

Мета: визначити роль гістологічних змін лімфоїдних утворень шлунка, тонкої кишки у формуванні клініко-патогенетичного профілю бабезіозу.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення структурно-функціональних змін у лімфоїдних утвореннях шлунка/кишки/сичуга і тонкої кишки лабораторних, сільськогосподарських, домашніх/свійських тварин (велика рогата худоба (ВРХ)), собаки, мишоподібні гризуни, у тому числі, сирійські хом'яки, білі лабораторні миші) з клінічними ознаками бабезіозу, постмортально досліджували шматочки (0,5 куб.см) органів. Зразки біологічного матеріалу (ЗБМ), вилучені від тварин, обережно видаляли. Промивали у проточній воді, фіксували не менше 24 годин у 12 %-му водному розчині формаліну на фосфатному/сульфатному буфері (рН=7,0-7,2), при $t^{\circ}=18-20^{\circ}\text{C}$ у склокерамічному лабораторному посуді (ексикатори) із щільно притертими корками. Далі зневоднювали методом проведення матеріалу через батарею етилових спиртів від 30° до абсолютного спирту включно (96°), заливали у парафін або целоїдин. Виготовлення гістологічних препаратів (5-10 мкм) здійснювали завдяки отриманим блокам (останні різали із застосуванням мікротому у трьох взаємно перпендикулярних напрямках). Забарвлення зрізів відбувалось у стратегії традиційного алгоритму гістологічної техніки (гематоксилином та еозином, за Ван-Гізеном, Браше).

Для мікроскопічного аналізу матеріалу застосовували світлооптичну систему мікроскопу «Olympus BX-41», Японія (x100; x200; x1350). Співставлення контрольних зразків із клінічними проводили у порівняльному аспекті. У разі отримання ідентичних результатів останні надавались в узагальненому вигляді.

Тварини були розділені на дві ($\Sigma=2$) групи. До першої, порівняльного контролю (Г-1), відносили клінічно здорових особин, n=30 (відповідно до результатів загального огляду, який щоденно проводив штатний лікар ветеринарної медицини, та комплексного клініко-діагностичного лабораторного обстеження (у динаміці): цитологічний аналіз мазків крові, паразитологічні проби, дані полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Негативні результати обстежень (встановлення первинного діагнозу / підтвердження наявних підозр, очевидна детекція бабезіозу) ставали наявним підґрунтям до віднесення піддослідних до другої групи (Г-2, експериментальна група (ЕГ), група клінічного спостереження, ГКС, n=48).

Задля об'єктивізації дослідження результати гістологічного аналізу верифікували цитологічно (у мазках

периферичної крові [13] ресурсами растрової електронної мікроскопії [14], молекулярно-генетичного методу (ПЛР) [10], підтверджували в експерименті за результатами біологічних проб [15]).

Всі процедури із тваринами, незалежно від систематики останніх, проводили згідно міжнародних вимог з біоетики. Умови утримання та догляд за особинами узгоджували із вимогами чинних міжнародних і національних документів [16, 17]. Відбір, підготовка, проведення досліджень здійснювали з дотриманням правил асептики для максимально можливого запобігання додатковій контамінації сторонньою мікрофлорою [18]. Запобіганню експериментальній морталізації в окремих випадках сприяли умови загибелі тварин (природно загиблі, n=18), кінець генетичного коду (смерть за віком, n=6), як наслідок дорожньо-транспортних пригод (n=8), міжвидова боротьба (n=2), /гендерні сутички, (n=3). 11 особин виведені із експерименту відповідно до біоетичних норм. Етіологія мортальних випадків у групі порівняльного контролю цілком відповідала таким у групі клінічного спостереження.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження було встановлено, що морфологічні зміни органів тварин, які належали групі порівняльного контролю (Г-1), відповідали статеві-віковим варіантам анатомо-функціональної норми постнатального онтогенезу. Власна пластинка слизової оболонки шлунка структурно-виразна, контрастна, з чисельними залозами шлунка, тонкими прошарками рихлої сполучної тканини. У ній зосереджені, тією чи іншою мірою, розрізнені накопичення лімфоїдних елементів як у вигляді дифузних інфільтратів, так і солітарних лімфатичних вузликів. Переважна більшість згаданих структур тяжіла до ділянок переходу шлунка у дванадцятипалу кишку (собаки, мишоподібні гризуни). Зональна диференціація фолікулів чітка, гермінативні центри позначені, просвітлені, їхні межі візуалізовані. Гіперплазія, редукція останніх відсутні, факти акумуляції гемомеланіну не виявлені. Інфільтративні реакції не спостерігались. Цитологічний спектр лімфоїдних утворень долучав клітини лейкоцитарного ряду: від, власне, нейтрофільних лейкоцитів до лімфоцитів та моноцитів. Підслизова основа виконана порохнявою, неоформленою сполучною тканиною з великою кількістю еластичних волокон. У ній візуалізовані артеріальні та венозні судинні сплетення. Редукція їхніх структур, наявність вогнищ запальних процесів не встановлені. Явищ проліферації, інфільтративних процесів, ексудації не спостерігались.

У разі загального макромікроскопічного аналізу орган цілісний, без структурних дефектів. Сліди накопичення гемомеланіна відсутні. Вогнищ паравазального набряку, ішемії, порушень трофіки не зафіксовано. Слизова оболонка тонкої кишки містила чисельні накопичення елементів лімфоїдної тканини. На відміну від шлунка поодинокі лімфоїдні вузлики зустрічались впродовж всієї довжини кишки. Найменші за розмірами утворення розташовувались проксимально, більші вузлики локалізувались у дистальних ділянках органу. Останні проникали до м'язової пластини, частково розташовувались у підслизовій основі. У різних зонах кишки спостерігалась різноманітність організації вузликів, у тому числі, у вигляді угруповань. Останні часто тяжіли до підслизової основи. Зонованість фолікулів чітка, гермінативні центри просвітлені, межі візуалізовані. Явищ проліферації, інфільтративних процесів не спостерігалось. Серед клітинної популяції лімфоїдних утворень природно переважали елементи лейкоцитарного ряду (нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити та моноцити). Цікавим фактом ставала відсутність ворсин слизової у локусах розташування груп лімфоїдних вузликів кишки. Підслизова основа кишки містила часточки жирової тканини, що іноді досягали ділянок пілоричної зони шлунка. Також у структурі останньої спостерігали чисельні мікросудини зі збереженою будовою, без ознак паравазальних крововиливів, набряку. Тромбоутворень, стазів, внутрішньо судинного звернення крові не спостерігалось. Ознак розвитку деструктивно-дегенеративних процесів, онкоросту не спостерігали. Аномалій розвитку встановлено не було.

За результатами морфологічного аналізу препаратів власної пластини слизової оболонки шлунка від тварин Г-2 (ЕГ, ГКС) встановлено, що остання містила дифузні скупчення лімфоїдної тканини. Їхнє розосередження стосувалось різних відділів органу із залученням його доволі великих ділянок. Забарвлення гематоксиліном та еозином давало чітку гістологічну картину з позначеною контрастністю фрагментів, яка сприяла діагностичним ресурсам. Лімфоїдні фолікули спостерігались подекуди, їхні маргінальні, мантійні зони були розмиті. Гермінативні центри не піддавались детекції, їхнього просвітлення не виявляли. Серед клітинних популяцій лейкоцитів переважали нейтрофільні/еозинофільні гранулоцити, моноцити, плазматичні клітини. Деталі порівняльної характеристики структурно-функціональних параметрів лімфоїдного апарату шлунка та тонкої кишки у ПК та за умов бабезіозу (ЕГ/ГКС) представлені у таблиці 1.

Таблиця 1.
Порівняльна характеристика структурно-функціональних параметрів лімфоїдного апарату шлунка та тонкої кишки у ПК та за умов бабезіозу (ЕГ/ГКС)

Ознаки	Органи (лімфоїдний апарат шлунка/тонкої кишки)			
	лімфоїдний апарат шлунка		лімфоїдний апарат тонкої кишки	
	ПК	ЕГ/ГКС	ПК	ЕГ/ГКС
Нодулярна лімфоїдна гіперплазія	-	+	-	+
Зональна дезорганізація фолікулярного апарату	-	+	-	+
Наявність гермінативних центрів	+	-	+	-
Наявність ділянок просвітлень у гермінативних центрах	+	-	+	-
Субепітеліальний набряк слизових	-	+	-	+
«Генералізована ішемія без оклюзії»		+	-	+
Еозинофіли у слизових оболонках	індіферентні	Підтримують запалення та сприяють формуванню фіброза	індіферентні	Підтримують запалення та сприяють формуванню фіброза

Дослідження лімфоїдного апарату тонкої кишки продемонструвало переважно наявність виразної дифузної нодулярної гіперплазії, що носила поширений (явна генералізація) характер. Процес розповсюджувався практично на всі частини органу, вщерть до переходу у товсту кишку. Фокальна версія цього нозологічного прототипу спостерігалась у окремих зразках подекуди, була представлена у вигляді поодиноких осередків (найчастіше у термінальних відділах органу). Як і у випадку зі шлунком, лімфоїдних вузликів із чіткою організацією зон встановлено не було (рис.1). Клітинна популяція долучала нейтрофільні/еозинофільні гранулоцити, лімфоцити, моноцити та плазматичні клітини.

Отже, периферичні лімфоїдні органи миттєво реагують на зниження рівня захисних реакцій організму у

разі гемопаразитарного бабезіозу [19, 20], а їхні локалізація та морфологічна специфіка зумовлюють найактивнішу участь у імуногенезі (особливо у тварин). Зазначене акцентує увагу на морфо-функціональну оцінку стану лімфоїдної тканини з метою своєчасної діагностики стартових відхилень та привентації розвитку декомпенсованих змін [12]. Патогенетичні механізми розвитку нодулярної лімфоїдної гіперплазії до тепер залишаються нез'ясованими. Однак існує декілька концепцій, пов'язаних, з одного боку, - із імунною стимуляцією лімфоїдної тканини кишечника (на тлі вірусно-бактеріальної чи паразитарної інфекції), з іншого, - наявністю асоційованого імунodefіциту. Зазначена гіпотеза припускає появу постійних подразників (тригерів) у отворі (просвіті) шлунково-кишкового тракту, найчастіше інфекційного походження.

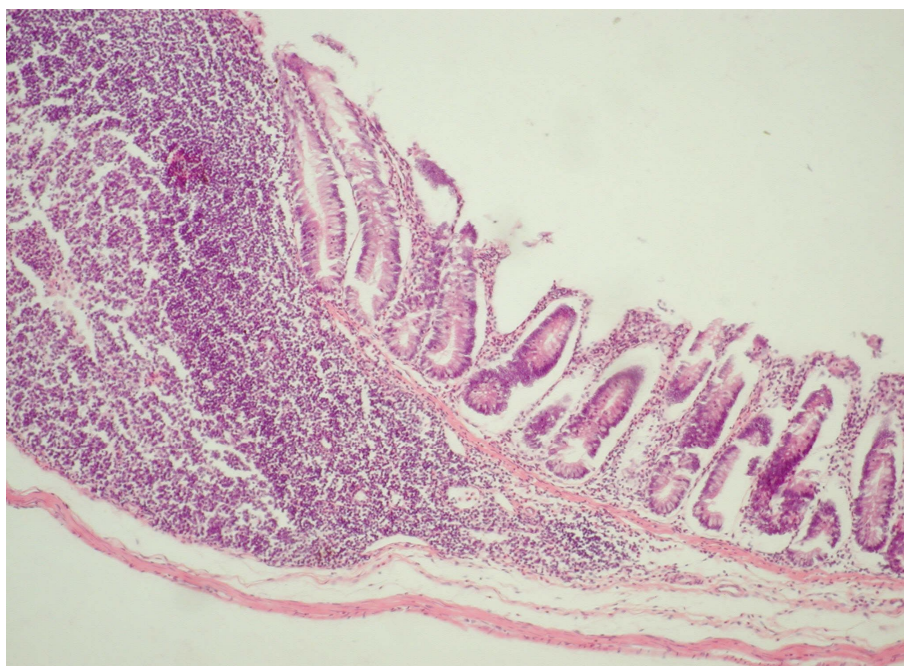


Рис. 3.3.5 Тонка кишка самця миші монгольської піщанки (*Meriones unguiculatus*) 9-тижневого віку (ГЕС). Осередки гіперплазії лімфоїдних фолікулів власної пластини слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення : *200.

Повторна та посилена стимуляція імунних клітин є пусковим механізмом можливої гіперплазії лімфоїдних фолікулів. У разі підтвердженого або експериментально модельованого імунodefіциту утворення вузликів у слизовій оболонці тонкої кишки може бути результатом накопичення попередників плазматичних клітин (нездатних до повноцінного дозрівання В-лімфоцитів). Гіпертрофія лімфоїдних утворень може також розглядатись як одна із версій компенсаторних процесів. У кожному із випадків слід чітко розуміти етіологію та патогенез процесів, що відбувається. За умов антигенної стимуляції (паразитарна інфекція, бабезіоз, зокрема) у периферичній лімфоїдній тканині виникають макрофагальна реакція, гіперплазія лімфоцитів, їхня плазмоцитарна трансформація, (згадаємо спектр клітинної популяції лімфоїдної тканини шлунка, тонкої кишки тварин ЕГ та ГКС) [21]. Разом із цим, як результат неспецифічного хронічного запального процесу (наслідок паразитарної інвазії) у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, спостерігається зростання числа еозинофілів (вторинна еозинофілія). Активація еозинофілів, що в нормі виконують суто фізіологічні функції (регенераторні, зокрема),

призводить до ушкоджуючого впливу у відношенні тканин, підтримуючи у подальшому запалення та сприяючи формуванню фіброзу [22]. Картина посилюють процеси, що сприяють підвищенню проникливості судин, набряку (субепітеліальний) інтерстиція. Ступінь макрофагально-плазмоцитарної інфільтрації стає відображенням напруженості імунітету, за чим відбувається або відновлення зі збереженням оптимальних характеристик, або деструкція/дегенерація. Регенерація лімфоїдної тканини, як правило, носить суто клітинний характер (митоз, амитотичний поділ), її сенс полягає у компенсаторній гіперплазії елементів тканини (гіпертрофії за біологічною суттю). Реалізація феномену відбувається двома шляхами: гіперплазії клітини та гіперплазії/гіпертрофії клітинних структур). Стимулом до регенерації стають тканинні ушкодження чи накопичення продуктів розпаду лейкоцитів [23]. Таким чином, реакції функціональної напруги за деяких умов та надлишкового навантаження можуть певний час відігравати роль компенсаторної, регенераторної гіпертрофії (залежно від інтенсивності та характеру діючих факторів).

Висновки

Гістологічні зміни лімфоїдних утворень шлунка, тонкої кишки тварин, хворих на бабезіоз полягали у розвитку виразної дифузної нодулярної гіперплазії. На зазначеному тлі відбувалась дезорганізація структури лімфоїдних фолікулів з руйнацією зональності останніх, унеможливленням детекції гермінативних центрів, їхнього просвітлення. У спектрі клітинної популяції лімфоїдних утворень переважали нейтрофільні гранулоцити, моноцити, плазматичні клітини. Стимулом до регенерації ставали тканинні ушкодження чи накопичення продуктів розпаду лейкоцитів.

Перспективи подальших досліджень полягають у застосуванні структурно-функціонального аналізу змін у лімфоїдних утвореннях внутрішніх органів (зокрема, шлунок/книжка, тонка кишка) у якості сигнальних параметрів комплексної системи діагностики бабезіозу. Верифікація отриманих результатів є цілком перспективним засобом об'єктивізації доказової бази проведених досліджень.

Література

- Krause P.J. Human babesiosis. / P.J. Krause // Int. J. Parasitol. 2019; pii: S0020-519(19)30005-0. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.007>.
- Yabsley MJ, Shock BC. Natural history of zoonotic babesia: role of wildlife reservoirs. Intern. J. Parasitol.: Parasites and Wildlife. 2013; 2:18-31. - Mode of access: www.elsevier.com/locate/ijppaw
- Gray JS. Vectors of Babesiosis. Annu. Rev. Entomol. 2019; 64:149-165. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011118-111932>
- Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy, DU «Ukrayunskiy instytut strategichnukh doslidzhen'». Schorichna dopovid' pro stan zdoroviya naseleння, sanitarno-epidemichnu situachiu ta rezul'taty diyal'nosti systemy okhorony zdorov'ya Ukrainy 2016 rik. Kyiv : Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy Міністерство охорони здоров'я України, DU «Ukrayunskiy instytut strategichnukh doslidzhen'». 2017: 516 stor.
- Blevins S. Blood smear analysis in babesiosis, ehrlichiosis, relapsing fever, malaria, malaria, and chagas disease. Clin. Microbiol. 2008; 15 (2): 521-530.
- Kukina IV. Fatal human babesiosis caused by *Babesia divergens* in an asplenic host. ID Cases. 2018;13: 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2018.e00414>
- Homer M.J. Babesiosis. Clin. Microbiol. Rev. 2000. 13(3): 451-469.
- Rozej-Bielicka W, Stypukowska-Misiurewicz H, Gołab E. Human babesiosis. 2015; 69(3): 489-494. - Mode to access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519845>
- Tonnetti LL, Townsend RL, Deisting BM, Haynes JM, Dodd RY. The impact of *Babesia microti* blood donation screening. Transfusion. 2019; 59(2): 593-600. <https://doi.org/10.1111/trf.15043>
- Torianyk II, Tymchenko OM, Ostapets MO, Chegyryns'ka NA, Kostyria IA, Pokhyl SI, Sorokina IV. Use of polymerase chain reaction in verification and differential diagnosis of babesiosis. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2020; 11(4): 563-567. DOI:10.15421/022087.
- Galat VF, editor. Parazytologia ta invazivni khvoroby tvaryn. – 2-nd ed. Kyiv: Urozhay; 2009. 368 p. z ill. ISBN 966-05-0076-9.
- Shyffman FJ. Pathofisiologia krovi. Per. s angl. – M. SPb.: «Izdatelstvo binom». - «Nevskiy dialekt», 2019. – 448 s., il.
- Pokhyl SI, Totrianyk II, Tymchenko OM, Chegyryns'ka NA, Kostyria IA. Pryskoreniy metod podviynogo zabarvlennia mazkiv krovi z nasharuvanniamdiamantovogo zelenogo. Visnyk problem biologiyi i medycynu. 2015; 3 (1): 275-277.
- Torianyk II. Ultramicroscopic erythrocytes profile as a component of the babesiosis pathogenesis / I.I. Torianyk // Wiadomosci Lekarskie. 2021; April LXXIV (4): 911-914. DOI: 10.36740/WLek202104119.
- Torianyk II. Biological method for babesiosis detection: the unified version *in vivo* / I.I. Torianyk // Wiadomosci Lekarskie. 2021; Feb.LXXIV (2): 268-273. DOI: 10.36740/WLek202102117.
16. Evropeys'ka konvenchiya pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykoristovuyut'sia dlia doslidnuch'kykh abo inshykh naykovykh tschiley vid 18.03.1986 r.: Verkhovna Rada Ukrainy, ofitchiynnyy veb-portal: Mizhnarodni dokumenty (Pada Evropy). – Rezhym dostupu: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp&user=c393&text=%F2%E2%E0>. (Ukrainian).
- Zakon Ukrainy № 3447-IV «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhenniy» / Vidomosti Verkhovnoyi Rady Ukrainy. – Ofitchiynnyy vudannia. – 2006. – № 27. – Storinka. 990, Stattia. 230. – (Biblioteka ofitciynnykh vudan'). (Ukrainian).
- Derzhavni sanitarni normy I pravyla «Organizatsiya roboty laboratoriy pru doslidzhenni materialu, shcho mistut' biologichni patogenni agentu I-IV grup patogennosti molekularno-genetychnymy metodamy», Zatverdzeni Nakazom Ministerstva ohorony zdorov'ya Ukrainy vid 24 sichnya 2008 roky; N 26. (Ukrainian).
- Zelia OP., Kukina IV. Babesios cheloveka. Medichina Severnogo Kavkaza. 2020;15(3): 449- 455.
- Solano-Gallego LA, Solano-Gallego L, Sainz A, Roura X. A review of canine babesiosis: the European perspective. Parasites Vectors. 2016; 9: 336-338.
- Henderson JM. Pathofisiologia organov pishevareniya. Per. s angl. – M.: «Izdatelstvo binom», 3 izd. ispr., 2018. – 272 s., il.
- Konienko EA., Moiseenko YuA., Volkova NL., Loboda TB. Eozinofilnye porazheniya zheludka i kishechnyka: klinika, diagnostika, lechenie. Almanakh klinicheskoy mediciny. 2018; 46 (5): 482-496. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496.
- Ovcharenko LS., Vertegel AA., Andrienko TG., Samokhin IV., Kriazhev AV. Immunnaya sistema slizistykh obolochek I assotchirovannaya limfoidnaya tkan': mekhanizmy vzaimodeystviya v norme i pri patologii, puti korrektsii. Klinichna imminologiya. Allergologiya. Infectologiya. 2008; 4 (15) <https://kiai.com.ua/ru/archive/2008/4%2815%29>.

Матеріал надійшов до редакції 01.06.2021