

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Доц. А. И. КУРБАНОВ

ANTIOXIDANT ENZYMES OF MICROORGANISMS: PATHOGENETIC SIGNIFICANCE  
AND PROSPECTS OF APPLICATION IN MEDICINE

A. I. KURBANOV

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Представлен обзор данных об основных субстратах антиоксидантной системы микроорганизмов (каталазе, пероксидазе, супероксиддисмутазе), их физико-химических свойствах, функциях, роли в защите от окислительного стресса, возникающего в ходе как метаболических, так и инфекционных процессов. Показаны перспективы использования антиоксидантных ферментов микроорганизмов в качестве вакцинных препаратов.

*Ключевые слова:* микроорганизмы, каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутазы, окислительный стресс, инфекционный процесс.

The data about main substrates of antioxidant system of microorganisms (catalase, peroxidase, superoxide dismutase), their physical-chemical properties, functions, role in protection against oxidation stress developing due to both metabolic and infectious processes are reviewed. The prospects of the use of antioxidant enzymes of microorganisms as vaccines are shown.

*Key words:* microorganisms, catalase, peroxidase, superoxide dismutase, oxidation stress, infectious process.

Каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутазы (СОД), система ДНК-репарации, а также различные субстраты, участвующие в нейтрализации свободных радикалов, составляют антиоксидантную ферментную систему микроорганизмов. Каталаза и СОД защищают микроорганизмы от экзогенных и эндогенных окислительных стрессов, нейтрализуя свободные кислородные радикалы. Токсичный субстрат — супероксидный ион ( $O_2^-$ ), образующийся в клетках в результате метаболических процессов, с помощью фермента СОД превращается в перекись водорода ( $H_2O_2$ ). Перекись водорода, в свою очередь, расщепляется каталазой на молекулярный кислород и воду. Защитное действие в этом процессе оказывают и пероксидазы, которые окисляют органические вещества перекисью водорода, в результате чего образуется молекула воды. Таким образом, ферменты СОД и каталазы превращают супероксидные радикалы в безвредный кислород [1, 2].

У микроорганизмов обнаружено три типа геминсодержащих гидропероксидаз: монофункциональная каталаза, монофункциональная пероксидаза и дифункциональная каталаза-пероксидаза, осуществляющие каталазную ( $2H_2O_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$ ) и пероксидазную ( $AH_2 + H_2O_2 \rightarrow A + 2H_2O$ ) активность [3].

Многочисленными исследованиями установлена роль антиоксидантных ферментов (АОФ)

микроорганизмов в защите от окислительного стресса. Под влиянием внешнего  $H_2O_2$  как окислительного стресса у бактерий рода *Shigella* и других грамотрицательных кишечных бактерий наблюдалось значительное повышение каталазной активности по сравнению с интактными (контрольными) бактериями. При этом после действия внешнего  $H_2O_2$  отмечалась прямая корреляция между увеличением каталазной активности и уменьшением числа живых бактерий [4]. D. J. Jamieson et al. [5] обнаружили, что обработка *Candida albicans*  $H_2O_2$  в низких концентрациях или супероксидгенерирующим агентом (менидином) вызывает адаптивный ответ. Культура экспоненциальной фазы каталазадефицитных мутантов *Haemophilus influenzae* [6] и мутанты *Legionella pneumophila* Kat A и Kat B [7] более чувствительны к экзогенной  $H_2O_2$ , чем дикий тип, что указывает на значительную роль каталазы в защите от окислительного стресса.

СОД является одним из главных ферментов антиоксидантной защиты. Существует три ее типа — содержащие марганец, железо, медь-цинк. У микроорганизмов встречаются все три типа СОД: Fe-СОД более характерна как для некоторых высших растений, так и для прокариотов; Cu-СОД — для эукариотов; Cu-Zn-СОД — для эукариотов и некоторых прокариотов. Некоторые бактерии (как *E. coli*) содержат более одной

СОД, отличающихся по локализации и экспрессии. Fe-СОД и Mn-СОД находятся в цитоплазме и защищают бактериальную ДНК и протеины от окисления. Cu-Zn-СОД, находясь в периплазме, защищает мембранные и периплазматические структуры от экзогенного воздействия супероксидов [1, 2, 8].

Наиболее полно изучена структура Cu-Zn-СОД. Этот фермент, полученный из разных источников, имеет молекулярный вес около 32 Кд, формируется из двух идентичных субблоков, каждый из которых имеет по одному атому меди и цинка. Медь участвует в каталитической деятельности, а цинк играет только структурную роль [9].

Кроме внутриклеточной Cu-Zn-СОД существует и внеклеточная Cu-Zn-СОД, названная ЕС-СОД. Она обнаружена у разных растений, бактерий, паразитов нематодов, *Schistosoma*. Новый фермент, обнаруженный у *Streptomyces* — никель-содержащий СОД (СОД С) имеет гомотетрамерическую структуру с субъединицами с молекулярной массой 13 Кд [2].

Изучение влияния окислительного стресса на рост и мутагенез *E. coli* K12 показало, что СОД более важна, чем каталаза, для предохранения кислородзависимого угнетения прироста и индукции мутации [10]. СОД-дефицитные мутанты *Staphylococcus xylois* были более чувствительными к гипербарической оксигенизации и параквату. Это позволило сделать вывод, что СОД играет важную роль в защите от оксидативного стресса [11]. СОД-В мутанты *Helicobacter pylori*, у которых активность СОД снижена по сравнению с дикими штаммами, более чувствительны к  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , а частота мутации у них почти в 15 раз больше [12]. В некоторых исследованиях показано, что СОД, как каталаза, является индуктивным ферментом, количество которого зависит от внешнего окислительного стресса [13].

Кроме вышеперечисленных ферментов, таких как каталаза, пероксидаза и СОД, возможно существование в микробных клетках и других противокислительных субстратов. Так, у *Streptococcus mutants* обнаружен ген Drg, ответственный за синтез белка с молекулярной массой 20 кД и связанный с железом. Этот белок устранил дефект, вызванный удалением антиоксидантных генов. Синтез Drg-белка индуцировался экспозицией на воздухе и поэтому придавал аэротолерантность бактериальным клеткам [14]. Водорастворимый белок из *Saccharomyces cerevisiae* с молекулярной массой 25 кД, названный thiol-зависимым протекторным протеином, может играть прямую роль в клеточной защите против окислительного стресса, функционируя как противокислительный белок [15]. Установлено, что клеточные экстракты *Lactobacillus plantarum* содержат белковые компоненты, которые имитируют деятельность СОД. Так, Mn<sup>2+</sup>-содержащие молочнокислые бактерии лучше росли аэробно, чем анаэробно. Кроме того, бактерии рода

*Lactobacillus* с высоким внутриклеточным уровнем Mn<sup>2+</sup> более резистентны к кислородзависимой токсичности, вызванной плумбагином, чем бактерии с низкими уровнями Mn<sup>2+</sup> [16, 17].

Установлено, что пигменты микроорганизмов могут обладать антиоксидантной активностью. Например, штаммы *Sarcinia lutea* и *S. aureus*, содержащие каротиноиды, более резистентны к летальному действию синглетного кислорода, чем штаммы других грамположительных бактерий с недостаточным количеством каротиноидов [18]. Доказано, что пигмент меланин у *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus fumigatus* играет значительную роль в вирулентности [19].

Поскольку свободные радикалы реагируют фактически с любыми биомолекулами, действие их направлено и на молекулу ДНК. Например,  $H_2O_2$  — потенциальный бактерицидный агент, может реагировать с Fe<sup>2+</sup> и образовать гидроксильный радикал (ОН·), который окисляет и повреждает молекулу ДНК [20]. В любой живой клетке существуют механизмы, способные полностью или частично восстанавливать исходную структуру поврежденной ДНК. Совокупность ферментов, катализирующих реакции коррекции повреждений ДНК, объединяются в так называемые системы репарации. С их помощью дефектные участки цепи ДНК вырезаются и заменяются новыми нуклеотидами.

Таким образом, система ДНК-репарации направлена не на нейтрализацию свободных радикалов, а на устранение их эффектов на молекулу ДНК. Разумеется, действие других антиоксидантных ферментов, связывающих свободные радикалы, также может препятствовать повреждению молекулы ДНК. N. A. Buchmeier et al. [21] в опытах на каталазадефицитных мутантах по недостаточности системы ДНК-репарации установили, что в защите от оксидативного стресса штаммов *S. typhimurium*, система ДНК-репарации более важна, чем каталазы: мутанты с недостаточностью системы ДНК-репарации были более чувствительными к действию экзогенного  $H_2O_2$ , чем каталазадефицитные мутанты.

В последнее время ведутся интенсивные исследования роли АОФ в защите от окислительного стресса фагоцитов, действующего в ходе инфекционного процесса. Известно, что основным механизмом обезвреживания микроорганизмов при их фагоцитозе является кислородозависимый механизм. При этом фагоциты убивают поглощенные микроорганизмы самыми разными кислородными радикалами, нейтрализующимися АОФ микроорганизмов. Таким образом микроорганизмы приобретают резистентность и адаптацию к характерному для фагоцитов окислительному стрессу, вследствие чего они выживают в очаге воспаления, а нередко и внутри фагоцитов [22]. Так, для штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, обладающих максимальной активностью ката-

лазы и СОД, характерна относительно высокая выживаемость внутри макрофагов по сравнению со штаммами с минимальной активностью этих ферментов [23]. Обнаружено, что разные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* по уровню каталазы-пероксидазы и alkyl-hydroperoxide reductase имеют разную устойчивость к внешнему  $H_2O_2$  и различаются по скорости размножения внутри моноцитов периферической крови человека [24]. В результате изучения вирулентности шести штаммов *M. tuberculosis* было выяснено, что низкий уровень вирулентности связан с восприимчивостью этих бактерий к  $H_2O_2$  [25]. Установлено также, что в ходе инфекционного процесса (при переходе из фазы альтерации к фазе персистенции) активность СОД и каталазы-пероксидазы *S. aureus* увеличивается, что указывает на важную роль данных ферментов в устойчивости стафилококков к кислородозависимым бактерицидным механизмам нейтрофильных фагоцитов [26].

W. Richard et al. [27], изучая роль СОД *Helicobacter pylori* в колонизации слизистой оболочки желудка экспериментальных животных, в модели на мышах обнаружили колонизацию только у одной из 23 мышей, которых инокулировали СОД-дефицитным штаммом, в то время как у 15 из 17 мышей была обнаружена колонизация диким типом. Установлено, что внутриклеточные антиоксидантные ферменты — каталаза и СОД гриба *C. albicans*, обеспечивают относительно высокую выживаемость внутри макрофагов, большую обсемененность внутренних органов белых мышей при экспериментальной инфекции [28, 29]. Мутанты *Cryptococcus neoformans var. gatti* с дефицитом Cu-Zn-СОД ничем не отличались от дикого типа, однако обладали значительно меньшей вирулентностью для мышей и были очень чувствительны к киллингу человеческими нейтрофилами [30].

Интересные результаты получены при изучении роли каталазы и СОД в формировании иммунного ответа против микроорганизмов. Нами было установлено, что штаммы *C. albicans* с минимальной АОФ индуцируют относительно более выраженный иммунный ответ на ранних сроках заражения по сравнению со штаммами с максимальной активностью этих ферментов. Но в дальнейшем интенсивность иммунного ответа против штаммов *C. albicans* с минимальной активностью АОФ была ниже, чем интенсивность иммунного ответа против штамма с максимальной активностью АОФ [31, 32].

АОФ микроорганизмов, как каталаза и СОД, могут быть потенциально перспективными средствами для создания препаратов иммунологической защиты против инфекций [33]. Иммунизация ферментом каталазы формирует иммунный ответ к микроорганизму, который содержит этот фермент. М. Chen et al. [34] получили клонированный вакцинный штамм, перенося ген каталазы *H. pylori* живым клеткам *Salmonella typhimurium*. У 8 из 13 мышей, вакцинированных этим штаммом, на-

блюдалась протективная реакция против *H. pylori* с повышением уровня  $IgG_{2a}$ . Была изучена протективная роль фермента каталазы, полученного из мукоидного штамма *P. aeruginosa*, с молекулярной массой 60 кДа при экспериментальной респираторной инфекции крыс. Иммунизацию ферментом производили введением пейеровых бляшек или внутрь, или интратрахеально. Иммунизация значительно повышала клиренс гомологичных и гетерогенных штаммов *P. aeruginosa*, активность бронхо-альвеолярных фагоцитов, индуцировала проявление специфических анти-каталазных антител, а также каталаза-специфическую пролиферацию клеток, полученных из мезентеральных лимфатических узлов иммунизированных животных [35].

Подобными исследованиями было обнаружено значительное протективное действие и фермента СОД. Например, у *Brucella abortus* этот фермент является Т-зависимым антигеном, который индуцирует пролиферацию Т-клеток и продукцию гамма-интерферона у инфицированных мышей [36]. Так, вакцинация мышей клетками *Escherichia coli*, экспрессирующего фермент Cu-Zn-SOD *B. abortus*, формировала защиту против бруцелл [37]. Использование с этой же целью плазмидной ДНК, включающей Cu-Zn-SOD ген *B. abortus*, также индуцировало гуморальный и клеточный иммунный ответ против возбудителей бруцеллеза. Протективный эффект этой вакцинации был сходен с эффектом вакцинации штаммом *B. abortus* RB51 [38]. Нами было установлено также, что штамм *C. albicans* с максимальным содержанием каталазы и СОД индуцирует относительно более выраженный иммунный ответ у мышей по сравнению со штаммом с минимальным содержанием этих ферментов [31, 32]. Результаты наших дальнейших исследований указывают на возможное участие каталазы и СОД в индукции специфического иммунного ответа против других микроорганизмов [33]. Об этом свидетельствует тот факт, что иммунный ответ (титры антител и интенсивность гиперчувствительности замедленного типа) против микроорганизмов, отличающихся по активности АОФ, зависит от активности последних.

Изучение АОФ стало научной базой для синтеза некоторых химиотерапевтических препаратов. Так, у *Trypanosoma cruzi* отсутствует каталазная защита против  $H_2O_2$  и других подобных субстратов. Метаболическая утилизация  $H_2O_2$  осуществляется в основном с помощью глутатионредуктазной системы [39]. Поэтому для лечения болезни Чагаса (американского трипаносомоза) применяется препарат нифуртимокс, который является сильным ингибитором глутатионредуктазы. В результате образовавшаяся  $H_2O_2$  не инактивируется, а взаимодействует с токсическими окислами с образованием  $OH^-$  групп, повреждающих клеточные структуры паразитов [40].

Таким образом, АОФ защищает микроорганизмы от окислительных субстратов, образующихся не только в результате метаболических процессов,

но и в процессе фагоцитоза фагоцитирующими клетками и тем самым играет роль фактора патогенности. Поэтому АОФ имеет большое значение в патогенезе заболеваний, вызванных микроорганизмами. Эти ферменты участвуют также в индук-

ции иммунного ответа против микроорганизмов, следовательно, являются потенциальными субстратами, на основе которых можно разработать безвредные вакцины для профилактики инфекционных заболеваний.

## Литература

1. *Fridovich I.* Superoxide anion radical and superoxide dismutases // *An. Rev. Biochem.*— 1995.— Vol. 64.— P. 97–112.
2. *Fridovich I.* Superoxide anion radical (O<sub>2</sub>), superoxide dismutases, and related matters // *JBC Online.*— 1997.— Vol. 272 (30).— P. 18515–18517.
3. *Стейниер С., Эдельберг Э., Инграм Дж.* Мир микробов. В 3-х томах: Пер. с англ.— М.: Мир, 1979.— Т.2.— 334 с.
4. Oxidative stress response in *Shigella* and nonpathogenic gut bacteria / V. Khanduja, G. Kang, D. P. Rajan et al. // *Indian J. Med. Res.*— 1998.— Vol. 108.— P. 3–7.
5. *Jamieson D. J., Stephen D. W., Terriere E. C.* Analysis of the adaptive oxidative stress response of *Candida albicans* // *FEMS Microbiol. Lett.*— 1996.— Vol. 138 (1).— P. 83–88.
6. Characterization and virulence analysis of catalase mutants of *Haemophilus influenzae* / W. R. Bishai, N. S. Howard, J. A. Winkelstein et al. // *Infec. Immun.*— 1994.— Vol. 62 (11).— P. 4855–4860.
7. *Bandyopadhyay P., Steinman H. M.* Catalase-peroxidases of *Legionella pneumophila*: cloning of the *katA* gene and studies of *katA* function // *J. Bacteriol.*— 2000.— Vol. 182 (23).— P. 6679–6686.
8. *Bannister J. V., Bannister V. H., Rotilio G.* Aspects of the structure, function, and application of superoxide dismutase // *CRC Crit. Rev. Biochem.*— 1987.— Vol. 22 (2).— P. 111–180.
9. *Carlouz A., Touati D.* Isolation of superoxide dismutase mutants in *Escherichia coli*: is superoxide dismutase necessary for aerobic life? // *EMBO J.*— 1986.— Vol. 5 (3).— P. 623–630.
10. *Schellhorn H. E., Hassan H. M.* Response of hydroperoxidase and superoxide dismutase deficient mutants of *Escherichia coli* K-12 to oxidative stress // *Can. J. Microbiol.*— 1999.— Vol. 34 (10).— P. 1171–1176.
11. *Barriere C., Bruckner R., Talon R.* Characterization of the single superoxide dismutase of *Staphylococcus xylois* // *Appl. Env. Microbiol.*— 2001.— Vol. 67 (9).— P. 4096–4104.
12. Superoxide dismutase-deficient mutant of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization / W. Richard, R. W. Seyler, J. W. Olson, R. J. Maier // *Infec. Immun.*— 2001.— Vol. 69 (6).— P. 4034–4040.
13. *Gunasekaran U., Yang R., Gunasekaran M.* Regulation of superoxide dismutase synthesis in *Candida albicans* // *Mycopathologia.*— 1998.— Vol. 141 (2).— P. 59–63.
14. Role of the *dpr* product in oxygen tolerance in *Streptococcus mutans* / Y. Yamamoto, M. Higuchi, L. B. Poolle et al. // *J. Bacteriol.*— 2000.— Vol. 182 (13).— P. 3740–3747.
15. Yeast thiol-dependent protector protein expression enhances the resistance of *Escherichia coli* to hydrogen peroxide / S. M. Ahn, S. M. Lee, T. Chung et al. // *Biochem. Mol. Biol. Int.*— 1996.— Vol. 39 (5).— P. 1007–1015.
16. *Archibald F. S., Fridovich I.* Manganese, superoxide dismutase and oxygen tolerance in same lactic acid bacteria // *J. Bacteriol.*— 1981.— Vol. 146 (3).— P. 928–936.
17. Oxygen utilization by *Lactobacillus plantarum*. II. Superoxide and superoxide dismutation / F. Gotz, E. F. Elstner, B. Sedewitz et al. // *Arch. Microbiol.*— 1980.— Vol. 125(3).— P. 215–220.
18. *Dahl T. A., Midden W. R., Hartman P. E.* Comparison of killing of gram-negative and gram-positive bacteria by pure singlet oxygen // *J. Bacteriol.*— 1989.— Vol. 171 (4).— P. 2188–2194.
19. *Hamilton A. J., Holdom M. D.* Antioxidant systems in the pathogenic fungi of man and their role in virulence // *Med. Mycol.*— 1999.— Vol. 37 (6).— P. 375–389.
20. *Imlay J. A., Linn S.* DNA damage and oxygen radical toxicity // *Science.*— 1988.— Vol. 240.— P. 1302–1309.
21. DNA repair is more important than catalase for *Salmonella* virulence in mice / N. A. Buchmeier, S. J. Lybby, Y. Xu et al. // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 95 (3).— P. 1047–1053.
22. *Рябиченко Е. В., Бондаренко В. М., Рябиченко В. В.* Роль активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами в патогенезе заболеваний // *Журн. микробиол.*— 2000.— № 4.— С. 65–71.
23. *Курбанов А. И., Караев З. О.* Роль каталазы и супероксиддисмутазы микроорганизмов при их фагоцитозе макрофагальными клетками // *Биомедицина.*— 2005.— № 3.— С. 44–45.
24. *Mycobacterium tuberculosis* catalase and peroxidase activities and resistance to oxidative killing in human monocytes in vitro / C. Manca, S. Paul, C. E. Barry et al. // *Infec. Immun.*— 1999.— Vol. 67 (1).— P. 74–79.
25. *Jackett P. S., Aber V. R., Lowrie D. B.* Virulence and resistance to superoxide, low pH and hydrogen peroxide among strains of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Gen. Microbiol.*— 1978.— Vol. 104 (1).— P. 37–45.
26. *Брудастов Ю. А., Сборец Т. С., Дерябин Д. Г.* Активность каталазы и супероксиддисмутазы *Staphylococcus aureus* при их персистенции в макроорганизме // *Журн. микробиол.*— 2001.— № 2.— С. 13–16.
27. Superoxide dismutase-deficient mutant of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization / W. Richard, R. W. Seyler, J. W. Olson, R. J. Maier // *Infec. Immun.*— 2001.— Vol. 69 (6).— P. 4034–4040.

28. Курбанов А. И. Внутриклеточные антиоксидантные ферменты *Candida albicans* при фагоцитозе макрофагами // Пробл. мед. микологии.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 105–106.
29. Курбанов А. И. Обсемененность внутренних органов белых мышей при экспериментальных инфекциях, вызванных микроорганизмами, отличающимися по содержанию антиоксидантных ферментов // Биомедицина.— 2006.— № 2.— С. 31–33.
30. Characterization of Cu, Zn superoxide dismutases (SOD1) gene knock-out mutant of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*: role in biology and virulence / S. D. Narasipura, J. G. Ault, M. J. Behr et al. // *Mol. Microbiol.*— 2003.— Vol. 47 (6).— P. 1681–16944.
31. Курбанов А. И., Караев З. О. Особенности инфекционного и иммунного процесса, вызванных штаммами *Candida albicans*, отличающимися по содержанию антиоксидантных ферментов // Пробл. мед. микологии.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 55–56.
32. Курбанов А. И. Экспериментальное изучение роли антиоксидантных ферментов *Candida albicans* в патогенезе кандидоза // Пробл. мед. микологии.— 2008.— Т. 10, № 2.— С. 14–16.
33. Perspective of microbial enzymes use as vaccine preparation / A. I. Kurbanov, Z. O. Karaev, R. B. Bayramov, Sh. Topchieva // *Plant & microbial enzymes: isolation, characterization & biotechnology applications* Tbilisi, 2007.— P. 66–67.
34. Immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* producing catalase in protection against gastric *Helicobacter pylori* infection in mice / M. Chen, J. Chen, W. Liao et al. // *Helicobacter.*— 2003.— Vol. 8, № 6.— P. 613–625.
35. Catalase immunization from *Pseudomonas aeruginosa* enhances bacterial clearance in the rat lung / L. Thomas, M. Dunkley, R. Moore et al. // *Vaccine.*— 2000.— Vol. 19, №2–3.— P. 348–357.
36. Evaluation of *Brucella abortus* DNA vaccine by expression of Cu-Zn superoxide dismutase antigen fused to IL-2 / A. Gonzalez-Smith, R. Vemulapalli, E. Andrews, A. Onate // *Immunobiol.*— 2006.— Vol. 211.— № 1–2.— P. 65–74.
37. Vaccination with live *Escherichia coli* expressing *Brucella abortus* Cu/Zn superoxide dismutase protects mice against virulent *B. abortus* / A. Onate, R. Vemulapalli, E. Andrews et al. // *Infect. Immun.*— 1999.— Vol. 67.— № 2.— P. 986–988.
38. A DNA vaccine encoding Cu, Zn superoxide dismutase of *Brucella abortus* induces protective immunity in BALB/c mice / A. A. Onate, S. Cespedes, A. Cabrera et al. // *Infect Immun.*— 2003.— Vol. 71, № 9.— P. 4857–4861.
39. Deficient metabolic utilization of hydrogen peroxide in *Trypanosoma cruzi* / A. Boveris, H. Sies, E. E. Martino et al. // *Biochem J.*— 1980.— Vol. 188 (3).— P. 643–648.
40. Jockers-Scherubl M. C., Schirmer R. H., Krauth-Siegel R. L. Trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. Catalytic properties of the enzyme and inhibition studies with trypanocidal compounds // *Eur. J. Biochem.*— 1989.— Vol. 180(2).— P. 267–272.

Поступила 09.06.2008