

УДК 596+599]:591.22:576

В. П. Пішак¹, д-р мед. наук, проф.,
Ю. І. Бажора², д-р мед. наук, проф.

ПОШИРЕНІСТЬ І ОСОБЛИВІСТЬ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДЕЯКИХ ХРЕБЕТНИХ (ФІЛОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ)

¹ Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 596+599]:591.22:576

В. П. Пишак¹, Ю. И. Бажора²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕКОТОРЫХ ПОЗВОНОЧНЫХ (ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

¹ Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приводятся литературные сведения относительно распространенности разновидностей микобактерий у низших позвоночных. Характеризуются разные звенья механизма микобактериоза в зависимости от степени развития нервной, иммунной и эндокринной систем.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, микобактериоз, рыбы, земноводные, пресмыкающиеся, птицы.

UDC 596+599]:591.22:576

V. P. Pishak¹, Yu. I. Bazhora²

PREVALENCE AND PECULIARITIES OF TUBERCULOSIS INFECTION COURSE IN SOME VERTEBRATES (PHYLOGENETIC PARALLELS)

¹ The Bukovinian State Medical University, Tchernivtsi, Ukraine,

² The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

There presented literature data about prevalence of different types of mycobacteria in lowest vertebrates. Different links of mycobacteriosis mechanism depending of the degree of the nervous, immune and endocrine system are characterized.

Key words: mycobacterium of tubercucosis, mycobacteriosis, fishes, amphibia, reptiles, birds.

Вступ

Еволюційні зміни мікобактерій — збудників туберкульозу — сьогодні почали вивчати за новими напрямками. У результаті мутаційного процесу та природного добору зазнала трансформації епідеміологічна й екологічна спрямованість туберкульозної інфекції, зросла полірезистентність до антибіотиків і протитуберкульозних хіміопрепаратів і стійкість щодо різноманітних чинників довкілля. Формування генетичних різновидів і штамів мікобактерій, їх біологічних властивостей, розповсюдженості серед видів хребетних сприяє «зростанню прихованого компонента епідемічного процесу» [1].

Залишаються поза увагою дослідників специфічний тропізм мікобактерій туберкульозу,

їх поширеність серед нижчих хребетних, шляхи інфікування та передачі збудника, його поліорганотропність, атиповість перебігу залежно від рівня організації нейроендокринної й імунної систем.

Певні успіхи систематичних протитуберкульозних заходів не варто сприймати дуже обнадійливо. Основними причинами підвищення захворюваності на туберкульоз залишаються соціальні й економічні чинники, невідповідність офіційно регламентованих заходів, погіршення якості їх проведення тощо. Крім зазначеного, у розумінні поширеності епідемічного процесу виняткового значення набуває комплекс біологічних та екологічних чинників. Залишається поза увагою практичної медицини можливість інфікування людей за участі тварин, зокрема птахів і ссавців.

Зауважмо, щороку інфікується мікобактеріями туберкульозу близько 7–10 тис. сільськогосподарських тварин, а збитки від туберкульозної інфекції у них перевищують 3 млрд доларів за рік [2].

Метою нашої роботи було інформування широкого медичного загалу щодо місця та ролі різних видів мікобактерій туберкульозу серед представників хребетних.

Клас Риби (*Pisces*)

Збудником рибного туберкульозу, або мікобактеріозу у риб, є *M. piscum*. Це нерухома грам-позитивна бактерія розміром від 2 до 13 мкм. Збуднику властива висока стійкість до фізико-хімічних чинників, зокрема до розчинів кислот. Розвивається при температурі 18–25 °С. У природних осередках мікобактеріоз трапляється здебільшого за умов зниження резистентності макроорганізму та надмірного скупчення риб у обмеженому просторі. Останнє спостерігається при акваріумному розведенні й утримуванні риб. Висока сприйнятливість до мікобактеріозу властива лабіринтовим, хараціновим, карповим риbam. Дещо менша чутливість до *M. piscum* пецилієвих, цетрархових і цихлідових риб.

Прогресування патологічного процесу виникає за несприятливих умов довкілля: надмірна кількість риб в обмеженому просторі, недостатня аерація, неповноцінне харчування, ослаблені особини тощо.

Переважаючий шлях проникнення мікобактерій — аліментарний, через шлунково-кишковий тракт.

Виникнення та розвиток мікобактеріозу зумовлені не тільки вірулентністю збудника, але і зміною реактивності імунної системи, зокрема лімфоцитів і фагоцитуючих клітин, поверхня яких містить специфічні рецептори для гормонів і нейромедіаторів. Доведено гетерогенність експресії рецепторів серед клітин і тканин імунної системи риб.

У риб, як і у вищих класів хребетних, інтегративним центром реактивності організму, регуляції адаптаційних механізмів і периферичних ендокринних залоз виступає гіпоталамус.

У деяких риб доведена наявність венозної порталної системи, яка частково забезпечує передачу хімічних сигналів з гіпоталамуса до аденогіпофіза. Крім того, існують і прямі нервові зв'язки між зазначеними органами [3; 4]. А. Л. Поленов [5], Л. Т. Плужников и соавт. [6] також дотримуються думки, що на ранніх етапах еволюції хребетних між гіпоталамусом і аденогіпофізом переважає нервово-провідниковий шлях регуляції гомеостазу й адаптації, тимчасом як аденогіпофізарний шлях передачі пептидних гормонів від гіпоталамуса до нейрогіпофіза, а потім надходження тропних гормонів у

кров — дещо пізніший етап еволюційного прогресу.

Початкові етапи формування нейроендокринних механізмів адаптації та імунної відповіді на інфекційний чинник знаходяться в основі генералізованого патологічного процесу, розповсюдження збудника на цілу низку органів, тобто визначають особливості клінічного перебігу мікобактеріозу.

Описано п'ять форм мікобактеріозу у риб із різноманітною симптоматикою. Переважають в'ялість, втрата апетиту, схуднення, руйнування плавців, випадіння луски, потемніння райдужної оболонки очей, чорні плями та виразки на тілі. Черевце випинає. Спинка вигинається, порушується координація рухів. У різних видів риб переважає або очна симптоматика (надмірна опуклість очей, їх випадання з орбіт — у данію), або симптоми ураження шкіри (у півників підвищується прозорість і розтягнення шкіри; у макроподів — надмірно скупчується рідина під лускою, що спричинює її відшарування, тощо).

При розтині риб, уражених мікобактерією, у селезінці, нирках, печінці, м'язах серця, кишечнику, у статевих залозах, шкірі, очах, зрідка у скелеті, знаходять численні горбики сироподібної консистенції, розміром від 60 до 200 мкм, коричневого чи білого кольору. На пізніших стадіях мікобактеріозу горбики твердішають, розростається щільна сполучна тканина (явища цирозу).

M. piscum може уражувати і людину, яка доглядає хворих на мікобактеріоз риб, цьому сприяє порушення цілісності шкірних покривів людини (подряпини, ранки тощо). Перкутанний шлях інфікування супроводжується пустульозними змінами на шкірі. Тривалість патологічного процесу сягає 2 років.

Клас Земноводні (*Amphibia*)

Перебіг туберкульозу у земноводних здебільшого латентний, атипичний.

Опанування цими тваринами не тільки водного простору, а й вихід на сушу, поява легень — одна з причин поширення мікобактерій у тканинах тварин. Зростає кількість епітеліоїдних клітин, виникає місцева лімфоїдна реакція, підвищується кількість фагоцитувальних клітин у легеневій тканині — усе це стає основою появи перших ознак утворення специфічних горбиків. Поряд із цим, у патологічний процес залучається шлунково-кишковий тракт, що призводить до поєднання запальних змін і генералізації мікобактеріозу.

Залежно від переважної локалізації мікобактерії розвивається та чи інша клінічна картина. При розташуванні гранульом у шкірі та підшкірній клітковині виникають лепрозні форми шкірного туберкульозу [7].

Гетерогенність клітинних типів із різною експресією рецепторів і протеїн-протеїнова

взаємодія зумовлюють додатковий активаційний сигнал. Різні компартменти та клінічні типи спричиняють неоднакову чутливість тканин до мікобактерій туберкульозу. Так, моноцитам периферичної крові властивий високий рівень експресії рецепторів, тимчасом як у нейтрофілах виявляють низьку кількість таких рецепторів. Очевидно, зрушення експресії рецепторів на клітинах імунної системи та гормональний дисбаланс в організмі — істотна причина поширеності туберкульозної хвороби (мікобактеріозу). Міліарні горбки з'являються в селезінці та нирках.

Формування туберкульозного процесу у земноводних не можна розглядати у відриві від еволюції імунної й ендокринної систем, оскільки мікобактеріоз — це хвороба організму, а не судо місцева реакція.

Одним з основних механізмів прогресування хвороби є активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі.

У преоптичному ядрі та паравентрикулярному органі — гоморі — позитивними нейросекреторними клітинами секретуються кортикотропін-рилізінг-гормон (кортиколіберин), який стимулює секрецію передньою часткою гіпофіза адренкортикотропного гормону (АКТГ). Надходження його в системний кровотік індукує продукцію глюкокортикоїдів у надниркових залозах. Кортиколіберин забезпечує захисні та пристосувальні реакції організму. Біологічно найбільш активною формою кортиколіберину є бета-CRF, а його білком-носієм виступає нейрофізін [8]. Крім дорослих жаб, кортиколіберинподібна активність виявлена в гіпоталамусі кісткових риб і ссавців.

Наведені відомості характеризують формування та забезпечення адаптацій до стресових чинників, зокрема інфекційного генезу, у земноводних.

До адаптивних реакцій залучаються також наднирковозалозні клітини у вигляді спеціальної залози, що утворена хромафінною тканиною (мозковий шар надниркової залози), яка вкраплена в інтерренальну залозу. Інтерренальна тканина, причетна до секреції АКТГ, у амфібій представлена розсіяними елементами (ендокринними клітинами). У вищих хребетних вони формують кірковий шар надниркових залоз.

Екологічні умови існування (вода та суша), часта зміна температури довкілля, перепади атмосферного тиску, характерні умови харчування — чинники, що зумовлюють різну поширеність мікобактеріозу у земноводних.

Клас Плазуни (*Reptilia*)

Останніми роками мікобактеріоз у рептилій спричинюється *M. tuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. thamnophaeos*, *M. helonae* та *M. phlei*.

Коли *M. tuberculosis* спричинює загальну форму туберкульозу, то інші види зумовлюють атиповий перебіг захворювання. Види *M. avium* і *M. intracellulare* зараховують до комплексу МАС, іншим видам властивий атиповий перебіг захворювання, тому їх об'єднують у комплекс МОТТ (*Micobacterium other than tuberculosis*) [9]. Однак це не всі форми мікобактерій, список видів, ізольованих від рептилій, постійно зростає. Залишається проблематичною видова генетична ідентифікація таких сапрофітних мікобактерій [10].

За морфологічними та культуральними властивостями це грампозитивні кислотостійкі нерухомі товсті палички розміром до 12 мкм. Але за тинкторіальними ознаками, за забарвленням за Ціль — Нільсоном, Файтом або аураміном видова ідентифікація мікобактерій утруднена, а іноді й практично неможлива.

Певних успіхів досягнуто після дослідження матеріалу, що містить ізольовані мікобактерії, шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). І хоча геном більшості бактерій розшифровано [11], типування ізольованих від рептилій мікобактерій не є рутинною процедурою. Це комплексний процес — ПЛР-ампліфікація з подальшим рестрикційним аналізом і секвенуванням.

Зміна способу життя цих тварин, вихід на сушу, ароморфози в дихальній системі (формування легень) сприяли широкій перспективі для дивергентної еволюції, тому що урізноманітнилися шляхи проникнення мікобактерій у макроорганізм. Крім властивого представникам риб і земноводних інфікування через шлунково-кишковий тракт (оральний шлях), стає можливим проникнення збудників через дихальні шляхи (респіраторний епітелій) з виникненням легневих форм туберкульозу. Різним видам мікобактерій властива нитчаста форма розміром 4–12 мкм. Тинкторіальні властивості інших видів мікобактерій суттєво не відрізняються від *M. tuberculosis*.

Туберкульоз у рептилій, за окремими винятками, не має патогномонічних проявів [12]. Симптоматика хвороби залежить від переважної локалізації збудника: в одних випадках це легневий процес, в інших — ураження суглобів і кісток або різних органів шлунково-кишкового тракту (печінка, тонка та товста кишка, клоака).

Гострий спонтанний процес у рептилій трапляється зрідка і характерний для легеневої форми туберкульозу.

Хронічні форми реєструються при локалізації процесу в інших органах (переважно в печінці та селезінці), при цьому в тканинах зазначених органів з'являються первинні гістіоцитарні гранульоми. На відміну від первинних, вони дрібні, морфологічно більш зрілі, містять чітке казеозне ядро [13].

Незалежно від шляху проникнення мікобактерій, туберкульозу в рептилій здебільшого властиві генералізовані форми процесу, з явищами дисемінації та дифузними осередками казеозного некрозу. Транспортування мікобактерій макрофагами з фаголізосомами має вирішальне значення у виникненні осередкових змін у тих чи інших тканинах.

У клінічній картині мікобактеріозу процес локалізується здебільшого в легенях, що не властиво земноводним. У легеневій тканині земноводних — низький рівень метаболізму та, власне, і легені як орган газообміну дуже спрощеної будови, невеликого об'єму. Формування патологічного процесу представників цього класу тварин залежить від неспецифічних чинників захисту. І хоча останні не мають чіткого адаптивного характеру у функціонуванні нервової та імунної (лімфоїдна тканина) систем, вони відіграють свою роль у процесах захисту та збереження гомеостазу через створення передадаптивних механізмів, зокрема системи гістосумісних антигенів.

Міжклітинні специфічні взаємодії — основа еволюції більш складних організмів, здійснення інтеграції вищого порядку за рахунок судинної та нервової сіток, а також гормональних метаболічних зв'язків [14]. Неспецифічні та специфічні чинники макроорганізму, у випадку представників класу плазунів, визначають взаємодію з мікобактеріями.

У рептилій примітивні нейроваскулярні взаємозв'язки виникають у серединному підвищенні, яке з задньою часткою гіпофіза утворює єдиний нейрогемальний орган. Його поверхня гладенька, без інвагінацій. Поступово формується первинна капілярна сітка та порталні вени [4; 15]. У зовнішній зоні серединного підвищення серед моноамінергічних терміналей переважають терміналі норадренергічних аксонів, які закінчуються здебільшого в передній і задній частках нейрогіпофіза.

Ці загальні відомості — свідчення специфічної організації у рептилій як гіпоталамуса, так і ендокринних органів, зокрема гіпофіза [16]. Виникнення й еволюція ідіоадаптивних змін у представників цього класу хребетних указує на формування гіпоталамо-гіпофізарної осі, якій належить вагома роль у функціонуванні гуморальних чинників протиінфекційного захисту, в еволюційній трансформації антитілової імунної відповіді, у розвитку специфічної імунної відповіді та філогенезі імунної функції в цілому.

Клас Птахи (*Aves*)

У птахів, на відміну від нижчих хребетних, низка ароморфозів (стала температура тіла, централізація лімфатичної тканини, поява справжніх лімфатичних вузлів, виникнення особливого лім-

фоїдного органа дозрівання В-лімфоцитів — сумки Фабриціуса, синтез широкого спектра імуноглобулінів та ін.) спричинила удосконалення механізмів імунного захисту та структурної організації внутрішнього середовища, а це, у свою чергу, зумовило особливості перебігу туберкульозного процесу.

Туберкульоз у птахів — зооантропоозне захворювання з хронічним перебігом. Інфекцію спричиняє *Mycobacterium avium*. Це аеробний мікроорганізм зігнутої форми, розміром 1–3 мм, нерухомий, кінці бактерії заокруглені. Спор не утворює, кислотостійкий. У цитоплазмі містяться сферичної та конічної форми гранули. На культуральних середовищах росте за температури від 25 до 45 °С. Мікобактерія туберкульозу стійка до низьких температур, до хімічних чинників. При нагріванні до 60 °С бактерії гинуть через 60–70 хв. При кип'ятінні втрачають життєздатність через кілька хвилин. Проте тривалий час зберігаються в навколишньому середовищі.

Сприйнятливність птахів до туберкульозної інфекції абсолютна. Інфікування зазнають як дикі птахи (шпаки, ворони, горобці, дикі гуси, лелеки, дикі голуби та ін.), так і одомашнені (качки, індички, кури та ін.) та ті, що утримуються в неволі (страуси). У дикій природі хвороба трапляється зрідка. Вона переважно виявляється при утриманні птахів у несприятливих домашніх умовах (скупчення, погана вентиляція, антисанітарний стан, низька якість кормів та ін.).

Зараження відбувається аеробним і аліментарним шляхом, здебільшого через корм і воду, які забруднені фекальними масами, заражений ґрунт, підстилку, у яких *M. avium* може зберігатися тривалий час.

Респіраторний (аерогенний, повітряний) шлях проникнення збудника частіше за все відзначається при ушкодженні слизової оболонки трахеї. Очевидно, що особливості легеневої системи птахів (кінцевий відділ дихальних шляхів — бронхіоли, легеневі (повітряні) мішки) й інтенсивний обмін газів не є сприятливим середовищем для інфікування. Проте аерогенний шлях залишається потенційним щодо виникнення інфекційного процесу.

Аліментарний шлях проникнення *M. avium* — переважний шлях проникнення збудника в організм птаха. Зараження відбувається через продукти та воду, у яких містяться мікобактерії, через подряпини слизової оболонки порожнини рота. При ураженні кишечника виникають дрібні вузлики (скупчення макрофагів), які з часом збільшуються в об'ємі. Навколо них формується капсула з волокнистої сполучної тканини, просякнута мінеральними солями. Виявляють міліарні горбки в тканині печінки, селезінки, кістковому мозку. Вони сірувато-білува-

того або сірувато-жовтого кольору, такі грануломатозні структури оточують вогнища інфекції. Це високоорганізовані, складні за клітинним складом і біохімічними реакціями утворення. Процес формування гранулом — це імунологічні реакції на чужорідного агента, які забезпечують обмеженість генералізації та поширення інфекції. Крім запальної реакції місцевого характеру, до механізму захисту залучається циркуляційна система (гуморальні чинники проти інфекційного захисту) — лейкоцити крові, білки системи згортання і транспорту, низка протеолітичних ферментів, імуноглобуліни, система комплементу та ін. [17]. Після проникнення збудника в організм птаха проходить 2–3 міс. до появи перших клінічних ознак хвороби: втрати апетиту, слабкості, різкого зниження маси тіла, схуднення, розладів функцій кишечника (пронос), опущеності крил, кудлатості та ламкості пір'я, надсадного дихання, припухлості суглобів, паралічу, анемії. Залучення до патологічного процесу печінки супроводжується збільшенням її в розмірах, що нерідко призводить до розриву органа.

При ураженні кишечника виникають пухлиноподібні горбкуваті утворення, виразки, абсцеси. Мікобактерія пташиного туберкульозу може інфікувати кон'юнктиву ока.

M. avium патогенний для людини, особливо при поєднанні з набутим імунодефіцитом (СНІДом). Доведено, що до цього виду мікобактерій досить чутливі кролики, свині, велика рогата худоба, норки й інші ссавці. Збудник здатний уражати і рептилій.

Дослідження патогенності *M. avium* для інших класів хребетних і для людини зокрема має істотне значення для визначення екологічної ситуації щодо зростання захворюваності населення на туберкульоз.

Залишаються нез'ясованими еволюційні зміни геному *M. avium*, участь у цьому процесі мобільних геномних елементів, зокрема плазмід, IS-елементів, транспозонів, геномних островців, інтегронів і бактеріофага. Названі структури хоча і не впливають на життєдіяльність мікобактерій, але спричиняють виняткову участь й перевагу щодо виживання в мінливих умовах довкілля. Набуття *M. avium* нового генетичного матеріалу є основою зміни її властивостей. Потребує подальшого вивчення участь *M. avium* у молекулярній епідеміології персистенції в макроорганізмі, антибіотикорезистентності мікроорганізму-збудника до протимікробних препаратів [18–20].

Останнє десятиріччя знаменується значними досягненнями в молекулярній епідеміології мікобактерій. Це, по-перше, можливість генотипування штамів, виділених від хворих, що є підґрунтям сучасної епідеміології туберкульозу; по-друге, надзвичайно швидке визначення

видової та групової належності мікобактерій без тривалого вирощування на живильних середовищах; по-третє, можливість протягом кількох годин установити наявність у них лікарської резистентності. Застосування нових методичних підходів молекулярної епідеміології у вивченні туберкульозу у різних представників хребетних дозволить розкрити ще невідомі механізми цієї хвороби.

Методи молекулярної епідеміології мають важливе значення для дослідження філогенезу мікобактерій, що дасть можливість виявити родинні зв'язки, встановити подібні та відмінні ознаки, важливі для пошуку нових лікарських засобів у боротьбі з туберкульозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марієвський В. Ф. Розвиток вчення Л. В. Громашевського про механізм передачі збудників інфекційних хвороб / В. Ф. Марієвський // Вчення Л. В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу : наук.-практ. конф. Київ, 9–10 жовтня 2007 р. : матеріали. – К., 2007. – С. 15–21.
2. Прозоров А. А. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции / А. А. Прозоров, В. Н. Даниленко // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 3. – С. 227–243.
3. Ekengren B. Hypothalamic centres and innervation of the hypophysis in the Atlantic salmon (*Salmo salar*) and the rainbow trout (*Salmo gairdneri*) / B. Ekengren, M. Terlon // Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. – 1978. – Vol. 18, N 6. – P. 837–842.
4. Terlou M. Scanning cytophotometry: a method for studying the amount of neurosecretory material in the preoptic nucleus of the trout (*Salmo gairdneri*) / M. Terlou, J. P. Jongde, P. G. W. J. van Oordt // Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. – 1978. – Vol. 18, N 6. – P. 851–856.
5. Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция / А. Л. Поленов. – Л. : Наука, 1968. – 335 с.
6. Плужников Л. Т. Электронно-микроскопическое исследование пептидергических нейросекреторных клеток преоптического ядра карпа / Л. Т. Плужников, Ю. Н. Сенчик, А. Л. Поленов // Цитология. – 1997. – Т. 19. – С. 269–277.
7. Machicao N. Lepros-like granulomas in frogs / N. Machicao, E. La Placa // Lab. Invest. – 1954. – Vol. 3, N 2. – P. 219–227.
8. Данилова О. А. Современные представления о локализации продуцентов аденогипофизотропных нейроморфонов гипоталамуса / О. А. Данилова, О. Н. Савченко // Актуальные вопросы современной нейроэндокринологии ; ред. М. С. Мицкевич. – М. : Наука, 1981. – С. 25–41.
9. Brownstein D. G. Mycobacteriosis / D. G. Brownstein // Diseases of amphibians and reptiles ; eds. G. L. Hoff, F. L. Frye, E. R. Jacobson. – L. ; N. Y. : Plenum Press, 1984. – P. 1–24.
10. Sestemic Mycobacterium terrae infection in an Eastern box turtle, *Terrapene carolina carolina* / H. Noyes, E. Bronson, S. Deem [at al.] // JAVMA. – 2007. – Vol. 3. – P. 219–227.
11. Alexander D. C. Mycobacterial genomes / D. C. Alexander, G. Liu // Bacterial genomes and infectious diseases ; ed. V. Chan, P. Sherman, B. Bourke. – Humana Press, 2007. – P. 151–174.
12. Васильев Д. Б. Атипичный туберкулез у рептилий / Д. Б. Васильев, В. С. Швед // Материали наук.-практ. вет.

конф. з проблем дрібних тварин. Чернівці, 14–16 травня 2010 р. – Чернівці, 2010. – С. 21–25.

13. *Montali R. J.* Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals) / *R. J. Montali* // *J. Compar. Pathol.* – 1988. – Vol. 99, N 1. – P. 1–26.

14. *Константинова М. С.* Катехоламинергические нейроны в гипоталамусе круглоротых, рыб, амфибий и рептилий / *М. С. Константинова* // Катехоламинергические нейроны. – М. : Наука, 1979. – С. 35–47.

15. *Fasolo A.* The neurohypophysis in Urodela. A comparative analysis / *A. Fasolo, M. F. Franzoni* // *Monitore Zool. Ital.* – 1976. – Vol. 10, N 2. – P. 149–189.

16. *Cramer O. M.* Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood / *O. M. Cramer, C. R.*

Parker, J. C. Porter // *Endocrinology.* – 1979. – Vol. 104, N 3. – P. 419–432.

17. *Мишени* воздействия антибиотиков и зависимость между их структурой и активностью / *Ю. Л. Волянский, Т. О. Пасечник, А. К. Толстанов, Ю. В. Лисняк* // *Аннали Мечниковського інституту.* – 2002. – № 1. – С. 39–41.

18. *Сидоренко С. В.* Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности / *С. В. Сидоренко* // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1999. – Т. 44, № 12. – С. 19–22.

19. *Фильчаков А. В.* Персистенция бактерий и формирование доминантных популяций возбудителем / *А. В. Фильчаков, А. М. Зарицкий* // *Сучасні інфекції.* – 2005. – № 2. – С. 20–27.

20. *Persister cells and tolerance to antimicrobials* / *I. Keren, N. Kaldalu, A. Spocring [et al.]* // *FEMS. Microbiol. Let.* – 2004. – Vol. 230, N 1. – P. 13–18.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії