



Science and Technology Bulletin of SRC for Biosafety and Environmental Control of AIC

Phenotypic characteristics and antigenic properties of the reference stamp *M. Avium* IECVM-UAAS at the long-term passage

O.I. Sosnytsky

Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Article info

Received 24.04.2018

Received in revised form
29.04.2018

Accepted 12.05.2018

*Dnipro State Agrarian and
Economic University,
Sergii Efremov Str., 25,
Dnipro, 49600, Ukraine
Tel. +38056-236-17-14
E-mail:*

sosnytskyi.o.i@dsau.dp.ua

Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) are naturally common pathogens of mammalian mycobacteriosis and bird tuberculosis. The most epidemic is the *M. avium* species, which can cause sporadic mycobacteriosis in humans, especially those of risk group, and can sustain the epizootic process in pigs. MAC and the large group of potentially pathogenic mycobacteria pose sanitary risk to humans and epizootic danger to mammals and birds. The purpose of the study was to analyze the principal species characteristics of the reference strain *M. avium* IECVM-UAAS, which is used for the production of PPD-tuberculin for poultry. The strain is obtained by routine methods from a consumptive chicken in the terminal stage of the disease, hence the pathogenic potencies are well-defined. The chicken had pathological changes and a typically occurring clinical picture of tuberculosis. The epizootic strain cloned according to proteinogenic indices was maintained for a long time by the culture method with very rare bioassays, which induced a slow process of culture saprophytization. In the study we analyzed morphotonic, cultural, biochemical, antigenic and pathogenic properties of the reference proteinogenic strain by applying conventional methods, after more than 17 years of culture passaging on an elective nutritional medium. It was established that according to the morphological, cultural and biochemical properties, the reference strain *M. avium* IECVM-UAAS in the nominal morphogenesis state did not change significantly in comparison with the initial characteristics of the wild ancestor, with long-term passaging on the elective nutrient medium of Levenshtein-Jensen, and according to the phenotypic indices corresponds to the characteristics inherent in the *M. avium* species. Proteinogenic culture of *M. avium* IECVM-UAAS exhibited antigenic properties for laboratory animals, it is an active inducer of cell mediated skin reactions to homologous PPD-tuberculin and caused the synthesis of high-titre immunoglobulins. When white mice, guinea pigs, chickens and rabbits were infected, the culture of *M. avium* IECVM-UAAS caused a short non-lethal mycobacterial process in the experimental animals and the chronic course of tuberculosis in chickens. Culture *M. avium* IECVM-UAAS in experimental animals caused bacteremia, the synthesis of immunoglobulins and immunological restructuring of the macroorganism. The symptom-complex of non-lethal pathogenesis had no pathognomonic features, which indicates a decrease in the pathogenic potencies of the reference strain.

Key words: *Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)*; reference strain; morphological, cultural and biochemical properties

Фенотипові характеристики та антигенні властивості референтного штаму *M. Avium* IECVM-UAAS при довготривалому пасажуванні

O.I. Сосницький

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Дніпро, Україна

Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) – це поширені у природі збудники мікобактеріозів ссавців і туберкульозу птиць. Найбільше епідемічне значення має вид *M. avium*, який здатний викликати спорадичні

Citation:

Sosnytsky, O.I. (2018). Phenotypic characteristics and antigenic properties of the reference stamp *M. Avium* IECVM-UAAS at the long-term passage. *Science and Technology Bulletin of SRC for Biosafety and Environmental Control of AIC*, 6(2), 66–71.

мікобактеріози у людей, особливо що входять до групи ризику, а у свиней може підтримувати епізоотичний процес. МАС і велика група потенційно-патогенних мікобактерій представляють санітарну загрозу для людей і епізоотичну небезпеку для ссавців та птиці. Мета – вивчення кардинальних видових характеристик референтного штаму *M. avium* IЕКВМ-УААН, який використовують для виготовлення PPD-туберкуліну для птиць. Штам одержаний рутинними методами від хворої на туберкульоз курки в термінальній стадії захворювання, тобто патогенні потенції збудника добре виражені. У курки реєстрували патологоанатомічні зміни та характерну клініку туберкульозу. Епізоотичний штам клонований за ознаками протеїногенності і далі тривалий час підтримувався культуральним методом із дуже рідкими біопробами, що індукувало повільний процес сапрофітізації культури. У дослідженні загальноприйнятими методами вивчили морфо-тинкторіальні, культурально-біохімічні, антигенні та патогенні властивості референтного протеїногенного штаму, після більше 17 років культурального пасажування на елективному поживному середовищі. Встановили, що за морфо-тинкторіальними та культурально-біохімічними властивостями, референтний штам *M. avium* IЕКВМ-УААН у номінальному стані морфогенезу суттєво не змінився, порівняно з вихідними характеристиками дикого пращура, при довготривалому пасажуванні на елективному живильному середовищі Левенштейна-Йенсена, і за фенотиповими ознаками відповідає ознакам, притаманним виду *M. avium*. При цьому протеїногенна культура *M. avium* IЕКВМ-УААН володіла вираженими антигенними властивостями для лабораторних тварин, була активним індуктором клітинно-опосередкованих шкірних реакцій на гомологічний PPD-туберкулін і викликала синтез імуноглобулінів у високому титрі. При інфікуванні білих мишей, мурчаків, курчат і кроликів культура *M. avium* IЕКВМ-УААН викликала нетривалий нелетальний мікобактеріальний процес у білих мишей, мурчаків та кроликів і хронічний перебіг туберкульозу у курчат. Культура *M. avium* IЕКВМ-УААН у лабораторних тварин викликала: бактеріємію, синтез імуноглобулінів та імунологічну перебудову макроорганізму. Симптомокомплекс нелетального патогенезу не мав патогномонічних ознак, що вказує на зниження патогенних потенцій референтного штаму.

Ключові слова: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (МАС); референтний штам; морфо-тинкторіальні та культурально-біохімічні властивості

Вступ

Інфекційні патології мікобактеріальної етіології нетуберкульозного профілю, так звані мікобактеріози, значно поширені серед людей та тварин, але мають неманіфестуючий характер патогенезу і недостатньо інформативну повільну діагностику, тому цю медико-біологічну проблему треба вирішувати сумісними зусиллями гуманної та ветеринарної медицини. Збудники мікобактеріозів і атипові мікобактекрії екологічно пластичні є убіквітарними прокаріотами природного середовища, де більшість із них веде сапрофітний образ існування, і при втручанні в їх екологічну нішу чутливих видів тварин, в організми яких нетуберкульозні мікобактерії знаходять умови для своєї репродукції, виникає патологічний процес спорадичного або епідемічного характеру. Найвираженіші патогенні потенції щодо теплокровних тварин і людей проявляють *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (МАС) (Buharin, 1999; Thorel et al., 2001; Erohin and Zemskova, 2003; Golyshevskaja, 2003; Biet et al., 2005; Otten and Vasil'eva, 2005; Apatenko and Kopiietskyi, 2008; Litvinov et al., 2008; Makarova, 2010).

Мікобактеріози індуковані МАС це поліморбідні, мультивидові зооантропонозні захворювання ссавців і птиці, які частіше виникають спорадично, проте мають виражений епізоотичний потенціал. Їх збудники відрізняються від класичних туберкульозних мікобактерій полірезистентністю до антибіотиків широкого спектру дії та за антигенними характеристиками.

Діагностика мікобактеріозів багатокомпонентна, складна, довготривала та може давати невірогідні результати, внаслідок тотожності багатьох показників серед представників роду *mycobacterium* (Alinovi and Vecchini, 1993; Harth et al., 1994; Barton et al., 1997; Thorel et al., 2001; Otten and Vasil'eva, 2005; Litvinov et al., 2008; Makarova, 2010).

Мета роботи: вивчити морфо-тинкторіальні, культурально-біохімічні характеристики, антигенні властивості та патогенні потенції референтного штаму *M. avium* IЕКВМ-УААН при довготривалому пасажуванні на елективних поживних середовищах.

Матеріал і методи досліджень

Референтна культура *M. avium* IЕКВМ-УААН була ізольована загальноприйнятими методами у 1999 році від хворої на туберкульоз курки та відтоді підтримувалась пересівами на середовищі Левенштейна-Йенсена 2-3 рази на рік. Після закінчення процесу формування колоній (4-5 тижні), пробірки з посівами поміщали у холодильник при +4–6 °С. Нерегулярно, один раз на рік або рідше (до двох-трьох років) проводили біопробу на курчатах або кроликах, і в наступному використовували реізольовану культуру. В таких умовах підтримували культуру збудника на щільному елективному живильному середовищі тривалий час, більше 17 років.

Після ізоляції штаму з організму хворої на туберкульоз курки, упродовж перших двох років пасажування на середовищі Левенштейна-Йенсена,

виробництва ННЦ «ІЕКВМ», провели направлену селекцію за фенотиповими ознаками, антигенними і біохімічними властивостями і, на підставі цього відібрали клони з найбільшою антигенною активністю та протеїногенними потенціями, що стали використовувати як виробничу культуру при виготовленні РРД-туберкуліну у біофабричних умовах за офіційних ТУ.

Культивування дослідного штаму проводили за загальноприйнятими методиками на щільному живильному середовищі Левенштейна-Йенсена, виготовленому за рецептом лабораторії вивчення туберкульозу ІЕКВМ. Мікобактерії вирощували при 37 °С упродовж місяця під запарафінованими пробками, потім після бактеріоскопічного контролю на бактеріальну чистоту та морфологічну типовість у мазках за Циль-Нільсеном, культуру використовували для дослідів і впродовж 4-8 місяців зберігали при +4-6 °С у холодильнику.

Біологічне дослідження проводили на нетипових для біопроби на мікобактеріозі безпорідних лабораторних тваринах – білих мишах живою масою 18-20 г і мурчаках живою масою 220-250 г, а також на традиційно використовуваних тваринах – 90-120 добових курчатах та кроликах сірого окрасу живою масою 2,0-2,5 кг.

Білих мишей заражали інтраперитонеально, мурчаків – внутрішньом'язово в ділянці внутрішньої поверхні стегна, курчат і кроликів – внутрішньовенно (курчат у підкрильцеву вену, кроликів – у крайову вену вуха). Заражуюча доза складала 1 мг/см³ місячної культури *M. avium* ІЕКВМ-УААН. Мікобактерії культивували на середовищі Левенштейна-Йенсена протягом 30 днів при 37 °С під запарафінованими пробками. Культура була неоновленою, останній пересів відбувся 6 місяців потому, а проведення через курчат здійснювали більше двох років раніше.

Алергічний стан лабораторних тварин, інфікованих *M. avium* ІЕКВМ-УААН, визначали при внутрішньокутанному введенні гомологічного туберкуліну. РРД-туберкулін для птиць вводили інсуліновим шприцем об'ємом 0,2 см³ із активністю 5000 ТО інтракутано: білим мишам у ділянці спини, мурчакам – у шкіру бокової сторони тіла, курчатам – у сережку, кроликам – у зовнішню поверхню вуха.

У інфікованих тварин вивчали мікобактеріємію культуральним методом і накопичення аглютининів за допомогою реакції аглютинації (РА), для цього досліджували кров'яні частинки через годину та добу, а також через кожний тиждень чотири рази, після зараження.

Для серологічного дослідження використовували сироватку крові, яку відібрали

інтравенозно за допомогою шприця. Антигеном для РА слугувала суспензія мікобактерій *M. avium* ІЕКВМ-УААН, яку культивували на середовищі Павловського 30 днів при 37 °С. Для виготовлення суспензії сиру віджату бактеріальну масу вносили в буферний розчин 1 мг на 1 см³. Далі до 100 см³ цієї суспензії додавали 900 см³ 0,5% фенолового розчину з рН 7,1. Реакцію ставили з гомологічним антигеном в об'ємі 1 см³ з двохкратним кроком розведення досліджуваних сироваток.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили з використанням програми «Statistica». Визначали середньоарифметичне значення чинника, статистичну похибку та рівень вірогідності за критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Бактеріальну масу референтного штаму *M. avium* ІЕКВМ-УААН накопичували на середовищі Левенштейна-Йенсена при 37 °С у стаціонарних умовах культивування в термостаті впродовж місяця.

У процесі культивування з'ясовано, що референтна культура *M. avium* штаму ІЕКВМ-УААН володіє типовими для виду морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями.

Морфологічні та культуральні властивості. Первинний ріст культур з'явився в період від 14 до 26 днів у вигляді окремих колоній світло-сірого або жовтуватого кольору у S-формі. У мазках забарвлених за Циль-Нільсеном спостерігали кислотостійкі тонкі дрібні палички із заокругленими кінцями, що розташовані в мазку скупченнями та поодинокі, деякі мали зернисту цитоплазму. В мазках забарвлених сумішшю аураміну-родаміну у люмінесцентному мікроскопі під нефлюоресцентною олією мікобактерії яскраво світилися жовто-зеленим кольором на темному тлі у вигляді тонких, іноді зігнутих невеликих паличок.

Біохімічні властивості. Культури збудника росли при 37 °С і 45 °С, не росли за 25 °С і при додаванні 5 % NaCl. Мікобактерії давали негативну каталазну і уреазну реакції, не гідролізували Твін-80, володіли позитивною нікотинамідазною, пірамідазною активністю і давали позитивну реакцію з телуритом калія, не росли при додаванні до середовища 0,1 % розчину йоду.

При подальших пересівах первинний ріст з'являвся раніше, на 12 – 14 і навіть 11-добу. При цьому культури давали більш значний приріст бакмаси. Морфо-тинкторіальних відмінностей у різних генераціях культури *M. avium* ІЕКВМ-УААН не встановлено. Посилення ростових потенцій і біохімічної активності культури порівняно з

вихідними характеристиками штаму при первинній ізоляції, в результаті довготривалого пассажування на елективних поживних середовищах свідчить про схильність мікобактерій пташиного виду до сапрофітизації в штучних умовах культивування.

Після інфікування лабораторних тварин, білих мишей і мурчаків, живими культурами *M. avium* ІЕКВМ-УААН збудник із первинного підшкірного депо досить швидко, вже через одну годину переходив у кровотік і виявлявся у посівах на елективних середовищах. Таке становище, тобто септичний процес, тривав до 7-14 днів і потім висіви були стерильними. Проте інколи, у окремих тварин, в поодинокі випадки виявляли циркулюючі в крові мікобактерії впродовж трьох тижнів. Через місяць спостереження з організму білих мишей і мурчаків культуральними методами з циркулюючої крові *M. avium* ІЕКВМ-УААН вже не виділялися.

Тобто в організмі білих мишей та мурчаків *M. avium* ІЕКВМ-УААН здатні приживатись і розповсюджуватись гематогенним шляхом, обумовлюючи мікобактеріємію до місяця. Репродукція мікобактерій у циркулюючій крові продовжувалася порівняно нетривалий час, але важливо те, що вона відбувалася і в номінальному, морфологічно незмінному вигляді збудник ізолювався загальноприйнятими методами на середовищі Левенштейна-Йенсена.

Через місяць спостереження, після того як отримали стерильні висіви з циркулюючої крові, провели алергічне дослідження імунної відповіді організму білих мишей і мурчаків на мікобактеріальну інфекцію. Незважаючи на те, що культуральним методом не вдалося виділити мікобактеріального збудника, макроорганізм усіх інфікованих тварин активно реагував на інтракутанне введення PPD-туберкуліну для птиць.

У білих мишей шкірна реакція на туберкулін полягала в почервонінні і болісної припухлості в ділянці введення алергену. У контрольних мишей реакції на туберкулін не було.

У мурчаків реєстрували візуально добре виражену шкірну реакцію на алерген. Місто ін'єкції було припухлим і почервоніло (на безпігментних ділянках), межа набряку чітко виражена, у центрі папули відмічали некротичні вогнища, діаметр папули за середньоарифметичним значенням коливався в межах $14,0 \pm 1,1$ мм ($P \leq 0,05$). У контрольних тварин реакція на туберкулін була відсутня.

Активна реакція організму білих мишей і мурчаків на інтракутанне введення PPD-туберкуліну для птиць свідчить про імунологічну перебудову макроорганізму, індуковану інфікуванням лабораторних тварин *M. avium* ІЕКВМ-УААН і можливість персистенції

збудника у вигляді некультивуємого стану (НКС), обумовленого адаптаційними, генетично детермінованими механізмами фенотипових змін у вигляді морфологічної трансформації в проміжні форми існування, притаманні представникам роду *Mycobacterium*, у вигляді L-форм, авізуальних зернистих та інших змінених варіантів (зерна Муха, осколки Шплєнглера, міні-клітини Фонтеса, прото- і сферопласти, філаментозні форми), які потребують оригінальних, не рутинних методів індикації та ідентифікації (Buharin, 1999; Erohin and Zemskova, 2003; Golyshevskaja, 2003; Biet et al., 2005; Apatenko and Kopiietskiy, 2008).

При введенні живих культур *M. avium* ІЕКВМ-УААН 90-120 добовим курчатам, спостерігали хронічний перебіг туберкульозної інфекції з нелетальним патогенезом, який протікав за факторним типом інфекційного процесу. Симптоматика захворювання неманіфестуюча, нетипова, слабо виражена і зводилась до загальноорганізмних змін депресивного характеру, як то зниження апетиту та рухливої активності, схуднення, короткострокової ремітуючої гарячки. Патофізіологічні пошкодження носили прояв загальноадаптивного синдрому макроорганізму на бактеріємію збудника. Патофізіологічний процес індукований життєдіяльністю *M. avium* ІЕКВМ-УААН у внутрішньому середовищі організму курчат був не летальний, мав хронічний перебіг і позитивний прогноз у відношенні до життя інфікованих тварин. Феномен зниження патогенних потенцій для чутливих тварин у мікобактеріальних культур, які довгий час пересівались на штучних живильних середовищах, спостерігали й інші дослідники (Thorel et al., 2001; Biet et al., 2005; Otten and Vasil'eva, 2005; Litvinov et al., 2008; Makarova, 2010).

При алергічному інтракутанному дослідженні гомологічним антигеном організм інфікованих курчат реагував на введення туберкуліну в межах нормергічної відповіді.

Після зараження кроликів *M. avium* ІЕКВМ-УААН спостерігали абортівну інфекцію, що проявилось у звільненні організму кроликів від збудника туберкульозу через 2 тижня після інфікування. Клінічних проявів емерджентного гострого інфекційного процесу не відмічали, кролики не втрачали апетит, не схудли, були рухливі, активно реагували на зовнішні подразники.

Алергічне дослідження дало сумнівний результат, що є звичайним явищем при туберкулінізації кроликів, тому що ця реакція для кроликів є неінформативною, недостатньо коректною і невідтворною. Відсутність розвитку септицемії за типом Йерсена вказує на

різке зниження вірулентних властивостей і зменшення патогенних потенцій референтного штаму по відношенню до кроликів, яке виникло на тлі сапрофітизації культури внаслідок довготривалого пасажування на елективному живильному середовищі, що виключає імунобіологічний пресинг чутливого макроорганізму на генофон мікобактеріального збудника (Erohin and Zemskova, 2003; Biet et al., 2005; Vasil'eva, 2005; Apatenko and Korietskiy, 2008; Otten and Litvinov et al., 2008)

При серологічному дослідженні сироватки крові лабораторних тварин на наявність

імуноглобулінів до *M. avium* ІЕКВМ-УААН встановили, що титр антитіл постійно зростав і досяг максимальних титрів через чотири тижні після інфікування. Титри антитіл в усіх тварин, незалежно від виду, накопичувались в однаковій прогресії та були на одному рівні. У окремих тварин найбільший титр антитіл становив 1:1024, а найменший – 1:16, при цьому середньоарифметичне значення склало 1:256. Зведені дані щодо характеристики антитілогенезу у відповідь на інфікування лабораторних тварин референтним штамом *M. avium* ІЕКВМ-УААН наведені у таблиці.

Таблиця.

Титри антитіл в РА у лабораторних тварин протягом 28 діб після зараження *M. avium* ІЕКВМ-УААН ($M \pm m$; \log_2 ; $n=6$)

Термін спостереження	Вид лабораторних тварин			
	Білі миші	Мурчаки	Курчата	Кролики
Одна година	–	–	–	–
Одна доба	–	–	–	–
7 діб	3,0 ± 0,13	4,0 ± 0,12	5,0 ± 0,14	3,0 ± 0,12
14 діб	5,0 ± 0,14	7,0 ± 0,14	6,0 ± 0,16	4,0 ± 0,12
21 доба	6,0 ± 0,11	8,0 ± 0,18	9,0 ± 0,13	5,0 ± 0,13
28 діб	7,0 ± 0,15	10,0 ± 0,16	10, ± 0,16	5,0 ± 0,14

Найвищий титр антитіл, становить $10,0 \pm 0,16 \log_2$, що дорівнює розведенню сироватки крові 1:1024 був зареєстрований у групі мурчаків і курчат через 4 тижні після зараження збудником, а найменший титр спостерігали у кроликів – $5,0 \pm 0,14 \log_2$ або розведення 1:32, тобто концентрація антитіл у різних груп тварин коливалась у межах $5 \log_2$, від міні розведення сироватки, яке дорівнює 1:32, до максимум розведення – 1:1024.

В цілому треба відмітити високу концентрацію специфічних імуноглобулінів у всіх лабораторних тварин, що вказує на активну антигенну стимулюючу дію референтного штаму мікобактерій, а значне коливання титрів антитіл у різних тварин – на відсутність взаємозв'язку між титрами антитіл і розвитком інфекційного процесу мікобактеріальної етіології.

Методологічно важливим є той факт, що концентрація антитіл у сироватці крові через чотири тижні після інфікування не мала корелятивних зв'язків із перебігом інфекційного процесу та видом лабораторних тварин. Титри антитіл коливались у групах тварин безсистемно та були тільки доказом мікобактеріального процесу і

специфічної антитільної імунної відповіді на мікробний антиген, потрапивший у внутрішнє середовище макроорганізму. Подібне явище, тобто відсутність кореляції між титрами антитіл і важкістю патологічного процесу, індукованого мікобактеріальним збудником є загальновідомим феноменом. Це явище є підставою того, що серологічні реакції не знайшли широкого використання в лабораторній діагностиці туберкульозу та мікобактеріозів ссавців і птиці (Thorel et al., 2001; Erohin and Zemskova, 2003; Biet et al., 2005; Otten and Vasil'eva, 2005; Litvinov et al., 2008; Makarova, 2010).

Висновки

1. Морфо-тикторіальні та культурально-біохімічні властивості досліджуваного штаму *M. avium* ІЕКВМ-УААН у номінальному стані морфогенезу суттєво не змінились при довготривалому пасажуванні на елективному живильному середовищі Левенштейна-Йенсена, і знаходились у межах фенотипових коливань, притаманних виду *M. avium*.

2. *M. avium* ІЕКВМ-УААН володіли вираженими антигенними властивостями для лабораторних тварин, були активними індукторами клітинно-опосередкованих шкірних реакцій на гомологічний PPD-туберкулін і викликали синтез імуноглобулінів у високому титрі.

3. При інфікуванні нетипових (білі миші та мурчаки) і типових (курчата та кролики) лабораторних тварин для біологічного дослідження на туберкульоз птахів, культура *M. avium* ІЕКВМ-УААН викликала нетривалий нелетальний мікобактеріальний процес у білих мишей, мурчаків та кроликів і хронічний перебіг туберкульозу у курчат.

4. Дебютним етапом інфекційного процесу, індукованого *M. avium* ІЕКВМ-УААН у лабораторних тварин було: бактеріємія, синтез імуноглобулінів та імунологічна перебудова макроорганізму. Симптомокомплекс нелетального патогенезу не мав патогномонічних ознак і був вираженішим у курчат, що вказує на зниження патогенних потенцій референтного штаму.

Перспективи подальшого дослідження.

Важливим аспектом інфекційного процесу, який обумовлюють мікобактерії, в тому числі *M. avium* в організмі інфікованих тварин різних видів є здатність збудника в переходити в НКС та індукувати різні морфологічно трансформовані варіанти, які не ізолюються загальноприйнятими методами. Такі морфологічно змінені варіанти мікобактерій здатні довготривалий час підтримувати персистуючу неманіфестуючу приховану мікобактеріальну інфекцію, що здатна за певних умов активізуватись і викликати типовий прояв туберкульозу. Тобто, треба враховувати факторність інфекції і адаптаційний потенціал мікобактеріального збудника та направляти вектор дослідження на подальше вивчення морфологічно змінених варіантів прокаріот, здатних до переходу в НКС і трансформації морфогенетичного розвитку бактеріальної клітини.

References

- A case of mycobacterial skin disease caused by *Mycobacterium peregrinum* and *M. scrofulaceum*. (1998). *Acta Dermato-Venereologica*, 78(1), 76–77.
- Alinovi, A. & Vecchini, P. (1993). Bassissi Sporothroid mycobacterial infection – a case-report. *Acta Dermato Venereologica*, 73, 146–147.
- Apatenko, V.M. & Kopiietskyi, V.F. (2008). Prevoliutsiia mikrobiv yak epizootolohichniy chynnyk. *Veterinary medicine of Ukraine*, 4, 11–12 (In Ukrainian).
- Barton, A., Bernstein, R. M., Struthers, J. K., & O'Neill, T. W. (1997). *Mycobacterium marinum* infection causing septic arthritis and osteomyelitis. *Rheumatology*, 36(11), 1207–1209.
- Biet, F., Boschioli, M. L., Thorel, M. F., & Guilloteau, L. A. (2005). Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Veterinary Research*, 36(3), 411–436.
- Buharin, O.V. (1999). *Persistencija patogennyh mikroorganizmov*. Moscow: Medicina (In Russian).
- Erohin, V.V. & Zemskova, Z.S. (2003). Sovremennye predstavlenija o tuberkuleznom vospalenii. *Problems of tuberculosis and lung diseases*, 3, 11–21 (In Russian).
- Golyshevskaja, V.I. (2003). Rol' ul'tramelkih form mikobakterij v patomorfoze tuberkuleza. *Problems of tuberculosis and lung diseases*, 3, 26–30 (In Russian).
- Harth, M., Ralph, E.D. & Faraawi, R. (1994). Septic arthritis due to *Mycobacterium marinum*. *J. Rheumatol*, 21, 957–960.
- Litvinov, V.I. Makarova, M.V. & Krasnova, M.A. (2008). *Netuberkuleznye mikobakterii*. Moscow. MNPCBT (In Russian).
- Makarova, M.V. (2010). Vydelenie i identifikacija netuberkuleznyh mikobakterij u pacientov ftiziatricheskih uchrezhdenij. *Extended abstract of Doctor's thesis*, 48 (In Russian).
- Otten, T.F. & Vasil'eva, A.V. (2005). *Mikobakteriozy*. St. Petersburg. Med. Pressa (In Russian).
- Saleh, M., & Saleh, M. (2016). Nodular lymphangitis caused by *Mycobacterium marinum*. *Pediatric Infectious Disease*, 8(3), 88–90.
- Thorel, M. F., Huchzermeyer, H. F. A. K., & Michel, A. L. (2001). *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infection in mammals. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 20 (1), 204–218.