

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. АКАД. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

С И Б І Р Н А
Рома Іллічна

УДК 576.852.21—077.3:616.982.2.001.6

**МІКОБАКТЕРІОЗИ:
БАКТЕРІОЛОГІЯ, ІМУНОДІАГНОСТИКА
ТА ТЕРАПІЯ
(експериментальне дослідження)**

03.00.07 — мікробіологія

Автореферат
дисертації на здобуття вченого ступеня
доктора біологічних наук



00689682 (\$)

Роботи виконані в Інституті Національного Львівського НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України.

Наукові консультанти:

- член-кор. АН та АМН України, доктор медичних наук, професор **ГЮЛЛІНГ Едуард Вальтерович**
- доктор медичних наук, професор **ЛИТВИН Лідія Михайлівна**

Офіційні опоненти:

- заслужений діяч наук, член-кор. АМН України, доктор медичних наук, професор **ЧЕРНУШЕНКО Катерина Федорівна**
- доктор медичних наук, професор **ЗНАМЕНСЬКИЙ Володимир Олексійович**
- доктор біологічних наук, професор **РУДЕНКО Ада Вікторівна**

Провідна організація

- Інститут мікробіології та вірусології ім. акад. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться «2» березня 1995 р. о 13.30 на засіданні спеціалізованої ради Д 088.13.06 при Українському державному медичному університеті ім. акад. О. О. Богомольця (Київ, просп. Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корпус, аудиторія № 2).

Відгуки надсилати на адресу: 252057, Київ, просп. Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корпус.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Українського державного медичного університету (м. Київ, просп. Перемоги, 34).

Автореферат розісланий «26» січня 1995 р.

AB-37.875 - 1 -
Актуальність проблеми. Згідно з даними багатьох авторів

/М.П.Зиков, Т.Б.Ильїна, 1978; Б.Визнер, 1992; Г.В.Лисиценко, 1993/ за останні роки у різних країнах світу значно збільшилася захворюваність на мікобактеріози. Ці патологічні процеси, зумовлені атипovими мікобактеріями, характерні туберкульозоподібними ураженнями різних органів /легень, лімфатичної системи, сечового тракту та ін./ . Збудники мікобактеріозів часто можна виділити не лише у хворих на туберкульоз, але і при неспецифічних захворюваннях органів дихання / R.J.Awe et al. , 1973; J. King, M.Tsukamura, 1975/. При мікобактеріозах різної етіології відзначено порушення Т- і В-систем імунітету. Деякі автори вважають, що ці процеси можна зараховувати до пізніх ускладнень у хворих на СНІД / J.V.Bove , 1986; В.В.Ерохин, М.П.Ельшанская, 1989/. Враховуючи частоту мікобактеріозів, ураження при них різних органів та різноманітність проявів зустрічаються значні труднощі при їх розпізнаванні як у людей, так і у тварин. Існуючі бактеріологічні обстеження недостатньо інформативні для підтвердження діагнозу. У зв'язку з цим пошук додаткових більш інформативних діагностичних обстежень набуває особливої актуальності.

Переважаюча більшість атипovих мікобактерій проявляє виражену алергізуючу здатність, що підтверджено реакцією шкіри на сенситини /В.П.Бубочкін, 1986/. Проте, ще залишається недостатньо вивченим питання про стан імунних систем організму при інфікуванні його атипovими мікобактеріями. У вітчизняній літературі відсутні дані про імунодіагностику мікобактеріозів, а в зарубіжній - вдалось знайти лише поодинокі повідомлення. До цього часу не встановлено особливостей змін імунологічних показників при появі та прогресуванні мікобактеріозів у порівнянні з іншими інфекційними процесами, зумовленими типовими

та зміненими формами мікобактерій туберкульозу. Разом з тим, ще не вивчені особливості імунного захисту при інфікуванні атиповими мікобактеріями різних груп за класифікацією Ранйона.

В сучасних умовах однією з найбільш актуальних проблем фізятрії залишається підвищення ефективності лікування туберкульозу та пошуки засобів лікування мікобактеріозів /Д.М.Литвин та ін., 1980; Л.А.Іванова, М.В.Павлова, 1986; И.С.Хоменко та ін., 1990; А.Е.Александрова та ін., 1992; Т.И.Виноградова та ін., 1992; Т.Ф.Оттен, 1992; М.И.Сахелашвили та ін., 1992; Г.С.Суходоева та ін., 1993/. Ці та інші автори в основному вивчали дію протитуберкульозних препаратів у залежності від різних їх комбінацій як при туберкульозі, так і при мікобактеріозах. Одним із критеріїв ефективності хіміотерапії вважають зміни показників, які характеризують імунні системи організму, зокрема специфічний клітинний імунітет.

У зв'язку з цим, порівняльне дослідження функціонального стану імунних систем організму при мікобактеріозах та при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу і зміненими їх формами дасть можливість не тільки вивчити особливості імунологічної реактивності, но і встановити цінність ряду імунологічних тестів для діагностики та контролю за ефективністю лікування в клінічних умовах, що має значну як наукову, так і практичну цінність. Необхідно підкреслити, що в клініку фізятрії введено новий протитуберкульозний препарат - флуорензид. На сьогодні проводяться доклінічні дослідження його похідних. Питання про вплив цих новосинтезованих сполук на перебіг туберкульозу та мікобактеріозів ще зовсім не вивчалися.

Вивчення стану імунних систем організму при інфікуванні атиповими мікобактеріями різних груп за класифікацією Ранйона, мікобактеріями туберкульозу та їх зміненими формами, а також

в процесі антибактеріальної терапії зумовлених ними захворювань залишається актуальною проблемою сучасної фізійоімунології. Згідно з даними Г.Ніколова /1977/, М.М.Авербаха /1980/, С.Ф. Черкушенко, Л.С.Когосової /1981/, Р.І.Сибірної /1989; 1991/, А.М.Вільдерман, О.К.Чебанова /1991/, постановка такого завдання законсмірна, поскільки туберкульоз і мікобактеріози супроводжуються значними порушеннями з боку імунних систем організму. Зниження кількості імункомпетентних Т-лімфоцитів, пригнічення їх функціональної активності та інтенсифікація цих параметрів у специфічно сенсibiliзованих тварин часто пояснюється не тільки пригніченням реактивності організму, але і своєрідною його дефектністю в результаті впливу мікобактеріальної інфекції. К.Р. Седов, В.Ф.Портнягін /1976/ вважають, що зменшення кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові здійснюється внаслідок пригнічення функції тимусу і тимусзалежних зон лімфоцитів при інфікуванні цими мікобактеріями та продуктами їх метаболізму. Несвоєчасною залишається діагностика патологічних процесів, зумовлених атипичними мікобактеріями різних груп за класифікацією Г'юна у сільськогосподарських тварин, що часто є причиною загибелі худоби і приводить до зменшення її кількості у господарствах України. Тому з'ясування проблем, які стосуються розпізнавання мікобактеріозів мають не лише теоретичне, але і соціально-економічне значення.

Надалі залишається не вирішеним питання щодо підвищення ефективності лікування як туберкульозу, так і мікобактеріозів різної етіології. Це набуває особливого значення в сучасних умовах, враховуючи ріст захворюваності, а також несвоєчасне розпізнавання вказаних інфекційних процесів /В.Визнер, 1992; Г.М. Лисиченко, 1993/. Відомі протитуберкульозні препарати мають низьку бактеріостатичну дію щодо збудників цих захворювань

та швидко приводять до появи побічних реакцій. Хоча попередні результати лікування мікобактеріозів в експериментальних та клінічних умовах неоднозначні. Більшість авторів вважають проблему хіміотерапії мікобактеріозів невирішеною. На їх думку пошук нових лікувальних засобів залишається важливою проблемою біологічної та медичної науки, поскільки застосування загальноприйнятих протитуберкульозних засобів та антибактеріальних препаратів широкого спектру дії при мікобактеріозах недостатньо ефективне та часто приводить до інвалідизації. У зв'язку з цим необхідно вводити у комплексну терапію лікувальні препарати для направленої корекції імунологічної реактивності при туберкульозі та мікобактеріозах. Особливої актуальності набуває як пошук нових препаратів, так і імуномодулюючих засобів. Крім того, не розроблені тести, на основі яких можна проводити контроль за результатами хіміотерапії.

Враховуючи праці ряду авторів, які вивчали подібні питання при туберкульозі, з цієї метою можна використовувати показники імунологічної реактивності клітинного та гуморального типу. Проте, ця проблема при мікобактеріозах ще не з'ясована. Таким чином, ріст захворюваності на мікобактеріози і недостатня увага до вивчення вказаних проблем зумовлюють необхідність комплексного підходу до питань, які стосуються як діагностики, так і лікування мікобактеріозів, особливо в сучасних умовах у зв'язку із зниженням імунологічної реактивності серед населення України.

Мета і завдання досліджень. Основна мета роботи - вивчення в експериментальних умовах стану імунологічної реактивності при інфікуванні атипovими мікобактеріями різних груп за класифікацією Раніона, мікобактеріями туберкульозу та їх зміненими формами, а також дії вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів на перебіг туберкульозу та мікобактеріозів. Конкретні завдання були наступними:

1. Розробити модель експериментальних мікобактеріозів.

2. Вивчити зміни імунологічної реактивності при розвитку захворювань, зумовлених мікобактеріями туберкульозу, їх зміненими формами та атипovими мікобактеріями - представниками I, II, III, IV груп за класифікацією Раніона.

3. Визначити особливості перебігу захворювання на мікобактеріоз у різних груп тварин згідно з даними бактеріологічних, патоморфологічних, гістологічних та електронномікроскопічних досліджень.

4. Встановити цінність імунологічних тестів при розпізнаванні мікобактеріозів різної етіології.

5. Опрацювати імунологічні критерії для діагностики мікобактеріозів.

6. Визначити бактеріостатичну активність вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів /флуоренізиду та ряду його похідних/ щодо атипovих мікобактерій.

7. Вивчити дію флуоренізиду та його похідного N-пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідрозиду на перебіг експериментального туберкульозу та мікобактеріозу.

Наукова новизна. Вперше проведено послідовне вивчення стану імунних систем організму у співставленні з патоморфологічними, гістологічними, електронномікроскопічними і мікробіологічними змінами на різних етапах розвитку експериментальних

мікобактеріозів, зумовлених атипичними мікобактеріями I, II, III груп за класифікацією Райнона.

Встановлено зміни показників імунного стану клітинного та гуморального типу при різних мікобактеріозах та туберкульозі при зараженні тварин як бактеріальними, так і зміненими / L - та наддрібними / формами збудника.

Рекомендовано імунологічні критерії для діагностики мікобактеріозів. Опрацьована інформативність ряду імунологічних тестів для диференціальної діагностики туберкульозу та мікобактеріозів різної етіології.

Вперше вивчено бактеріостатичну дію новосинтезованих протитуберкульозних препаратів /флуоренізиду та його похідних/ на атипичні мікобактерії та встановлено результати їх застосування при лікуванні експериментального мікобактеріозу.

Доказано, що відновлення імунологічної реактивності організму залежить від ефективності лікування та режиму хіміотерапії.

Практична цінність та втілення результатів роботи. Враховуючи результати проведених досліджень рекомендовано використовувати імунологічні методи обстеження для діагностики та оцінки ефективності лікування мікобактеріозів. Згідно з інформативністю окремих показників стану клітинного та гуморального імунітету при мікобактеріозах у процесі хіміотерапії вони відображають тенденцію патологічних змін до затухання або загострення, швидкість зворотнього його розвитку, а динаміка їх служить прогностичною ознакою. Рекомендовано використовувати вперше синтезовані препарати /флуоренізид та N-пропіл/9-флуореніліден/-Ізоніотин гідрозид/ для лікування мікобактеріозів, а комплексна кількісна характеристика імунологічного статусу організму може служити додатковим критерієм для оцінки ефек-

тивності комплексної терапії при мікобактеріальній інфекції.

Запропоновані нами дослідження можуть застосовуватись у наукових розробках по вивченню стану імунітету при лікуванні мікобактеріозів різними режимами хіміотерапії одночасно з неспецифічними засобами.

По матеріалах дисертації складено інформаційний лист. Матеріали даного дослідження отримали практичне застосування у лабораторіях Львівського, Чернівецького, Тернопільського, Рівенського обласних протитуберкульозних диспансерів, а також в лекційних курсах Львівського, Тернопільського, Чернівецького медичних інститутів. Вони можуть широко використовуватися в наукових дослідженнях по імунології, мікробіології, фізіатрії, у фізіатричній та пульмонологічній практиці.

В роботу лабораторії втілено 15 раціоналізаторських пропозицій.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Розвиток мікобактеріозів різної етіології супроводжується порушенням стану імунологічної реактивності клітинного типу, який можна оцінювати з допомогою комплексу імунологічних тестів. При цьому доцільно використовувати як специфічні антигени сенситини, виготовлені з відповідних атипових мікобактерій. Після інфікування атиповими мікобактеріями виявлено пригнічення функції Т-системи лімфоцитів та активацію специфічно сенсibiлізованих лімфоцитів. Встановлена хвилеподібна динаміка показників РВТЛ, розеткоутворення, ІІММ та фагоцитозу. Ці феномени є більш чутливими порівняно з внутрішкірною пробов Манту. Зміни стану імунологічної реактивності гуморального типу - несуттєві.

2. Туберкульозний процес, зумовлений L - та наддрібними формами мікобактерій туберкульозу характеризується глибокими

порушеннями кількісного вмісту та функціонального стану імункомпетентних Т-лімфоцитів, найбільш вираженими на 60-й день після зараження.

3. Вперше синтезовані протитуберкульозні препарати флуоренізид та його похідні N -пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідрозид /шифр хіміка ЛІ-82/ та N -гептил-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідрозид /шифр хіміка ЛІ-83/ проявили бактеріостатичну дію *in vitro* на атипові мікобактерії Ш та ІУ груп по класифікації Района - *Myc. avium* та *Myc. fortuitum*.

4. Антибактеріальна терапія туберкульозу флуоренізидом з рифампіцином сприяє позитивній динаміці імунологічного статусу макроорганізму. Починаючи з третього місяця лікування реакції клітинного імунітету мають виражену тенденцію до відновлення показників. Вони можуть служити додатковим критерієм для оцінки ефективності застосованої комплексної терапії.

5. Антибактеріальна терапія мікобактеріозу, зумовленого атипичним збудником *Myc. fortuitum* як флуоренізидом, так і його похідним N -пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідрозидом у комплексі з рифампіцином, що проводиться на фоні Т-активіну, приводить до відновлення функціонального стану Т-системи імунітету, хоча повного врегулювання кількісних параметрів імункомпетентних Т-лімфоцитів не вдається досягнути. Монотерапія цими препаратами менш ефективна; ліквідації імунологічних зрушень не відзначено, а введення лише Т-активіну не приводить до усунення імунологічного дисбалансу при експериментальному мікобактеріозі.

6. Вивчення імунологічного стану при лікуванні експериментального мікобактеріозу і туберкульозу свідчить про перевагу хіміотерапії ізоніазидом, флуоренізидом, або його похідним одночасно з рифампіцином. Доказана ефективність лікування

мікобактеріозів при застосуванні новосинтезованих протитуберкульозних засобів.

7. Опрацьована диференціально-діагностична таблиця для розпізнавання мікобактеріозів різної етіології.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідались на засіданнях Львівського обласного фтизіатричного товариства /Львів, 1980; 1986/, II Всесоюзній конференції по імунології туберкульозу /Ів.-Франківськ, 1982/, XIV науково-практичній конференції молодих вчених Львівського НДІ туберкульозу і пульмонології /Київ, 1988/, конференції молодих вчених і спеціалістів Львівського НДІ гематології і переливання крові /Львів, 1988/, семінарі для лікарів санаторіїв Ів.-Франківської області /Яремча, 1988/, об'єднаній науковій конференції молодих вчених медиків Латвії /Рига, 1988/, III з'їзді фтизіатрів Узбекистану /Ташкент, 1988/, науковій конференції молодих вчених-фтизіатрів РРФСР /Москва, 1989/, VII та VIII з'їздах Українського мікробіологічного товариства /Чернівці, 1989; Одеса, 1993/, IV з'їзді науково-медичного товариства лікарів-лаборантів /Ворошиловград, 1989/, симпозиумі "Імунодефіцити при туберкульозі, ХНЗМ та інших захворюваннях легень" /Ташкент, 1991/, Всесоюзному з'їзді по хіміотерапії бактеріальних інфекцій /Москва, 1991/, I з'їзді фтизіатрів та пульмонологів України /Вінниця, 1993/.

По темі дисертації опубліковано 42 друковані роботи, отримано I авторське свідоцтво, подано заявки на 2 авторських свідоцтва, складено інформаційний лист.

Об'єм та структура дисертації. Робота викладена на 239 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 глав власних досліджень, закінчення, висновків та списку літератури, що

нараховує 339 джерел /163 - вітчизняних і 176 - зарубіжних/.
Робота вміщає 41 таблицю, 28 малюнків і 8 електронограм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Робота виконана на ІОВЗ морських свинках у віці 5-6 місяців масою 400-600 г, отриманих з розплідника АН СРСР.

Тварин заражали культурами атипичних мікобактерій - представниками I, II, III, IV груп за класифікацією Раніона: *Myc. kansasii*, *Myc. scrofulaceum*, *Myc. avium*, *Myc. fortuitum* отриманими з лабораторії мікробіології Державного інституту стандартизації і контролю біологічних медичних препаратів ім. Л.А.Тарасевича та НДІ туберкульозу АН РСФРСР, мікобактеріями туберкульозу штаму *Bovinus* 8 та зміненими їх формами: I - /виділеними від хворих/ і наддрібними /отриманими шляхом фільтрації бактеріальних форм з наступним культивуванням у напіврідкому середовищі Школьнікової/.

Тварин обстежували в динаміці розвитку туберкульозу і мікобактеріозів через 12, 28, 42, 60 і 180 днів від моменту інфікування, а після внутрішньої ін'єкції зміненими формами мікобактерій туберкульозу через 1 та 2 місяці. У кожній групі було по 20 морських свинок. 35 морських свинок були використані як донори для отримання гомологічної сироватки і 5 кроликів-донорів для отримання свіжих еритроцитів та сироватки.

Для проведення дослідів по вивченню ефективності хіміотерапії експериментального туберкульозу та мікобактеріозу тварини були розділені на наступні групи: здорові тварини; заражені *Myc. bovis*, неліковані; заражені *Myc. bovis*, ліковані ізоніазидом і рифампіцином; заражені *Myc. bovis*, ліковані флуоренізідом з рифампіцином; заражені *Myc. bovis*, ліковані лише флуоренізідом, лише рифампіцином, лише ізоніазидом. Заражені *Myc. fortuitum*, неліковані; заражені *Myc. fortuitum*, ліковані флуоренізідом і рифампіцином; заражені *Myc. fortuitum*, ліковані препаратом ДІ-82

і рифампіцином; заражені *Myc. fortuitum*, ліковані флуренізидом; заражені *Myc. fortuitum*, ліковані лише препаратом ЛІ-82, лише рифампіцином, лише Т-активіном.

Зараження тварин проводили внутрічеревно, інкубованою на протязі чотирьох тижнів культурою мікобактерій туберкульозу штаму Bovinus 8 в дозі 0,01 мг на 1 кг маси тварин, L - та наддрібними формами мікобактерій туберкульозу внутрічеревно в дозі 0,01 мг на 1 кг маси і всіма використаними у роботі культурами атипичних мікобактерій внутрічеревно в дозі 0,1 мг на 1 кг маси.

Лікування вищевказаними препаратами проводили на фоні звичайного режиму харчування у дозах: ізоніазид - 10 мг/кг орально; рифампін - 10 мг/кг орально; флуренізид - 20 мг/кг орально; препарат ЛІ-82 /и -пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідрозиду/ - 20 мг/кг орально; Т-активін - 0,1 мг/кг внутрим'язево протягом п'яти днів.

Флуренізид та використані у роботі його похідні вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії факультету вдосконалення лікарів і провізорів Львівського медичного інституту.

Для вивчення стану імунітету при розвитку та лікуванні вказаних інфекційних процесів проаналізовані зрушення реакцій клітинного та гуморального типу у тварин всіх названих груп. Обстеження проводилось в динаміці через 1, 3, 5 місяців хіміотерапії.

Проведено обстеження 93 хворих з різними клінічними формами вперше виявленого туберкульозу органів дихання.

Кількісні параметри імунокомпетентних Т-лімфоцитів крові експериментальних тварин вивчали за допомогою феномену розеткоутворення /РУК/. Реакцію спонтанного розеткоутворення проводили по методу Jondal et al. . /1972/. Для виявлення у пери-

феричній крові специфічно сенсibilізованих лімфоцитів використовували метод непрямого розеткоутворення по Gruchaud, Frei у модифікації Г.А.Вахідової /1978/ з попереднім завантаженням еритроцитів туберкуліном та відповідними сенситинами. Вміст РЖК виражали в процентах від загальної кількості лімфоцитів та в абсолютних величинах /в 10^9 /л = Г/л/. Функціональний стан Т-лімфоцитів визначали у реакції бласттрансформації по Y. Fermein et al. /1963/, Н.Р. Лінг /1968/. Як неспецифічний антиген використовували фітогемагютинін /ФГА/ фірми Difco, а як специфічні - ПЦД-Л та сенситини з атипових мікобактерій /*Myc. avium*, *Myc. scrofulaceum*, *Myc. fortuitum*, *Myc. kansasii*/, приготовані у Державному ЦДІ стандартизації та контролю медичних і біологічних препаратів ім. Л.А.Тарасевича. Реакції гальмування міграції макрофагів /ИММ/ проводили по методу M. Yeorge, J. H. Voughan /1962/ у модифікації В.І.Литвинова та ін. /1971/ Функціональну активність нейтрофільних лейкоцитів визначали методом К.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосової /1978/. Для проведення реакції Манту використовували альттуберкулін у розведенні 1:10, комплексний антиген мікобактерій /КАМ/ та відповідні сенситини.

Стан імунологічної реактивності гуморального типу вивчали з допомогою реакції пасивної гемаглютинації по Бойдену та визначення кількості циркулюючих імунних комплексів /методом В.Гашкової у модифікації К.А.Максимович, В.В.Желтвай; 1965/.

Ультраструктуру клітин перитонеального ексудату морських свинок визначали на електронному мікроскопі EM-14 з прискорюючою напругою 60 кВ.

Експериментальних тварин та їх внутрішні органи /печінку, селезінку, легені/ періодично зважували, проводили макроскопічне та гістологічне обстеження. З метою бактеріологічних та культуральних досліджень харкотиння хворих та суспензій внутріш-

ніх органів тварин засівали на середовище Левенштейна-Ленсена, Фінн-2 та напіврідке середовище Школьнікової.

Тварин забивали під гексеналовим наркозом. Оцінку макроскопічних специфічних змін проводили по K.Tolderlund /1967/.

Бактеріологічну активність вперше синтезованих протиту-беркульозних препаратів /флуоренізиду та восьми його похідних/ визначали методом двократних серійних розведень на твердому живильному середовищі Левенштейна-Ленсена.

Отримані цифрові значення підлягали статистичній обробці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Розробка моделі експериментального мікобактеріозу. При розробці моделі експериментального мікобактеріозу виявлено поступове наростання уражень внутрішніх органів у тварин при інфікуванні *Myc. avium* та *Myc. fortuitum* з максимумом патологічних змін на 42-й та 28-й день /відповідно/. Мікобактеріози, зумовлені *Myc. scrofulaceum* та *Myc. kansasii* супроводжувалися вираженими запальними змінами у печінці та селезінці, починаючи з 12-го дня після зараження і на протязі всього досліду. При туберкульозі специфічні зміни наростали поступово до 42-го дня, після чого тварини гинули від генералізованого процесу. Паралельно із поразеністю органів досліджуваних тварин відзначено висівання з них збудників захворювань.

При зараженні всіма використаними штамми мікроорганізмів клітини перитонеального ексудату морських свинок реагували зміною своєї ультраструктури. Спостерігалися типові прояви клітинного імунітету, що характеризувалися фагоцитозом мікроорганізмів, посиленням лізосомальної активності, виснаженням задіяних у процес клітин, аж до їх деструкції. Найбільш суттєві зміни ультраструктури виявляли при інфікуванні мікобактеріями *Myc. Bovinus 8* та *Myc. fortuitum*.

Динаміка імунологічних реакцій у тварин, заражених атипovими мікобактеріями, мікобактеріями туберкульозу та їх зміненими формами.

Проведені досліді свідчать, що при розвитку інфекційного процесу, зумовленого атипovими мікобактеріями наявні значні відхилення від норми стану імунологічної реактивності організму в основному клітинного, а також і гуморального типу.

Функціональна активність нейтрофільних лейкоцитів при туберкульозному процесі характеризувалася значним пригніченням перетравлюючої їх здатності та різкою активізацією поглинаючої здатності, особливо вираженими при генералізації специфічного процесу /на 42-й день захворювання $\overline{\Phi 1} - 56,0 \pm 3,11\%$; $\overline{\Phi 4} - 5,0 \pm 1,54$; $\overline{I 3} - 17,7 \pm 3,78\%$ /. Інфікування експериментальних тварин непігментними атипovими мікобактеріями *Muc. avium* привело до зниження фагоцитарного показника вже через 12 днів / $25,7 \pm 6,26\%$ / і значного його пригнічення до кінця досліді. Перетравлююча здатність досліджуваних клітин при цьому у ранні строки обстеження /12 і 28 днів/ була значно пригніченою / $\overline{I 3} - 7,1 \pm 0,40\%$ та $30,0 \pm 2,00\%$ відповідно проти $51,7 \pm 9,35$ у здорових/, але до кінця досліді вона відновлювалася. Збудник мікобактеріозу скотохромоген *Muc. scrofulaceum* зумовлював незначне зниження поглинаючої здатності нейтрофільних лейкоцитів / $p > 0,5$ /. Одночасно показники, що характеризують перетравлюючу здатність клітин у всі строки обстеження були майже вдвоє нижчими у порівнянні із здоровими тваринами, а наприкінці 5-го місяця інфікування $\overline{I 3}$ фагоцитозу досягав вихідних даних. Інфекційний процес, зумовлений фотохромогенними мікобактеріями *Muc. kansasii* супроводжувався змінами хвилеподібного характеру як $\overline{\Phi 1}$, так і $\overline{I 3}$ фагоцитозу, які на 12-й день були найбільш пригніченими, а далі досягали нормальних величин.

Фагоцитарне число було підвищеним протягом всього періоду обстеження. При зараженні швидкоростучими мікроорганізмами *Myc. fortuitum* виявлено зниження фагоцитарного показника до $36,0 \pm 4,43\%$, який зберігався на такому рівні до кінця експерименту та підвищення фагоцитарного числа на протязі всього досліджуваного періоду, що свідчить про стимуляцію поглинаючої здатності досліджуваних клітин. Мікобактеріоз цієї етіології характеризувався пригніченням перетравлюючої здатності нейтрофільних лейкоцитів /ІЗ коливався від $33,8 \pm 9,68\%$ до $43,0 \pm 7,11\%$.

Таким чином, фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів при мікобактеріозах, зумовлених різними збудниками, виявилась пригніченою. Про це свідчить зниження її поглинаючої здатності у всі строки обстеження. Проте у групі тварин, інфікованих *Myc. kansasii* ФІ був відновлений. Перетравлююча здатність цих клітин при всіх вивчених патологічних процесах була пригніченою, починаючи з 12-го дня після зараження. Отже, можна прийти до висновку, що туберкульоз і мікобактеріози супроводжуються значними порушеннями у системі фагоцитарної активності. При затуханні мікобактеріозів ці відхилення мають тенденцію до відновлення за винятком захворювання, зумовленого *Myc. fortuitum*.

Проліферативна активність Т-лімфоцитів периферичної крові морських свинок при всіх вивчених мікобактеріозах і туберкульозі значно послаблювалася вже через 12 днів після інфікування /РЕТІ з ФГА становила при зараженні *Myc. bovinus* 8 - $45,4 \pm 3,09\%$; *Myc. avium* - $26,2 \pm 4,48\%$; *Myc. scrofulaceum* - $35,5 \pm 1,25\%$; *Myc. kansasii* - $32,0 \pm 3,90\%$; *Myc. fortuitum* - $44,2 \pm 3,12\%$ проти $62,1 \pm 2,62\%$ у здорових /рис. 1/. При мікобактеріозах, зумовлених *Myc. avium*, *Myc. scrofulaceum* та *Myc. fortuitum* зміни такого показника як бластоутворення у присутності ФГА

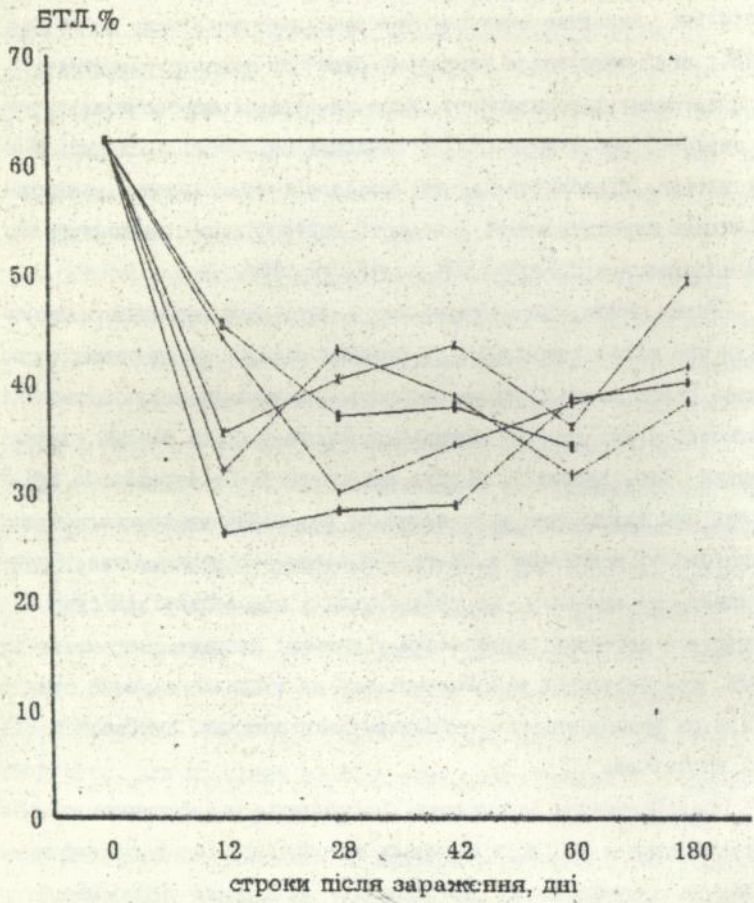


Рис. 1 . Зміни РВТЛ з ФГА у тварин, заражених атиповими мікобактеріями та мікобактеріями туберкульозу.

■ *Myc. Bovinus* ● *Myc. Avium* ★ *Myc. Scrofulaceum* ⊕ *Myc. Kansaii* ◆ *Myc. Fortuitum*

мали хвилеподібний характер, але до кінця експерименту функціональна активність Т-клітин не відновлювалась. При туберкульозному процесі відзначено поступове пригнічення проліферативної активності лімфоцитів відповідно до розповсюдженості процесу.

Проліферативна активність специфічно сенсibilізованих Т-лімфоцитів /РБТД з сенситинами/ при всіх патологічних процесах значно активізувалась вже через 12 днів після зараження і становила $3,5 \pm 0,81\%$ при туберкульозі; $5,3 \pm 1,30\%$ при *Myc. avium*; $6,9 \pm 1,00\%$ при *Myc. scrofulaceum*; $3,1 \pm 0,12\%$ при *Myc. kansasii*; $5,0 \pm 0,53\%$ при *Myc. fortuitum* проти $0,5 \pm 0,09\%$ у здорових /рис. 2/.

У хворих туберкульозом тварин в наступні строки обстеження бластоутворення в присутності ПД-І посилювалось відповідно до поширеності процесу. При мікобактеріозах, викликаних *Myc. avium* та *Myc. kansasii* проліферативна активність специфічно сенсibilізованих лімфоцитів під дією відповідних сенситинів дещо знижувалась, а далі знову активізувалась. Разом з тим, мікобактеріози, спровоковані *Myc. scrofulaceum* та *Myc. fortuitum* характеризувалися інтенсифікацією бластоутворення з сенситинами до 42-го дня інфекційного процесу. На 60-й день досліду ці показники дещо знижувалися.

Найнижчий кількісний вміст Т-лімфоцитів периферичної крові хворих мікобактеріозами тварин був зареєстрований на 26-й день після зараження збудниками *Myc. avium*, *Myc. scrofulaceum* та *Myc. kansasii* /Е-РК $40,0 \pm 9,20\%$; $32,0 \pm 1,80\%$; $38,6 \pm 1,60\%$ відповідно проти $44,5 \pm 1,10\%$ у здорових/ /рис. 3/. Після цього їх кількість збільшувалася та наближалася до величин інтактних тварин, хоча повністю їх рівня не було досягнуто. Поряд з тим, при інфікуванні *Myc. fortuitum* у перші строки обстеження кількість Е-РК була аналогічною такій при туберкульозі /тобто,

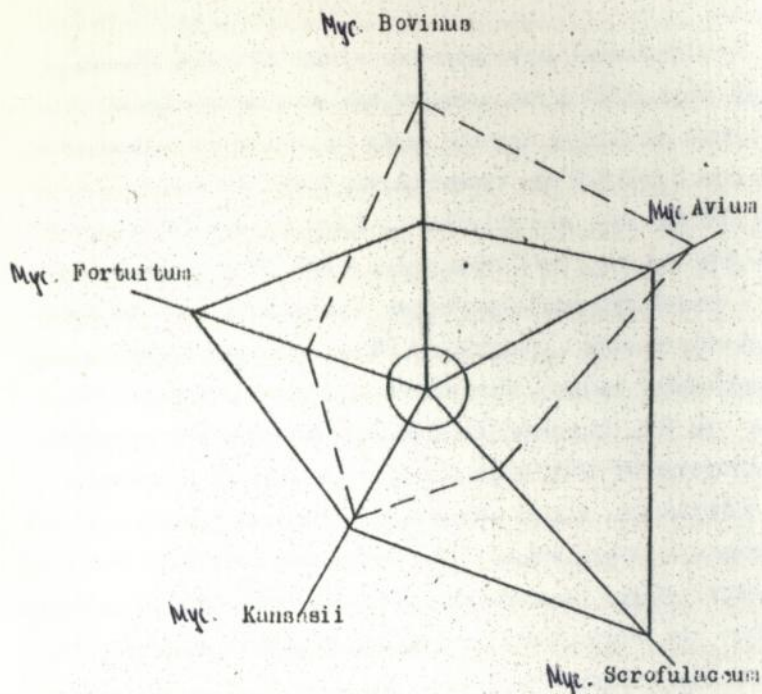


Рис. 2. Інтенсивність бластоутворення із специфічним антигеном на 12-й та 60-й день мікобактеріозів і туберкульозу

———— 12-й день;
- - - - 60-й день;
○ здорові.

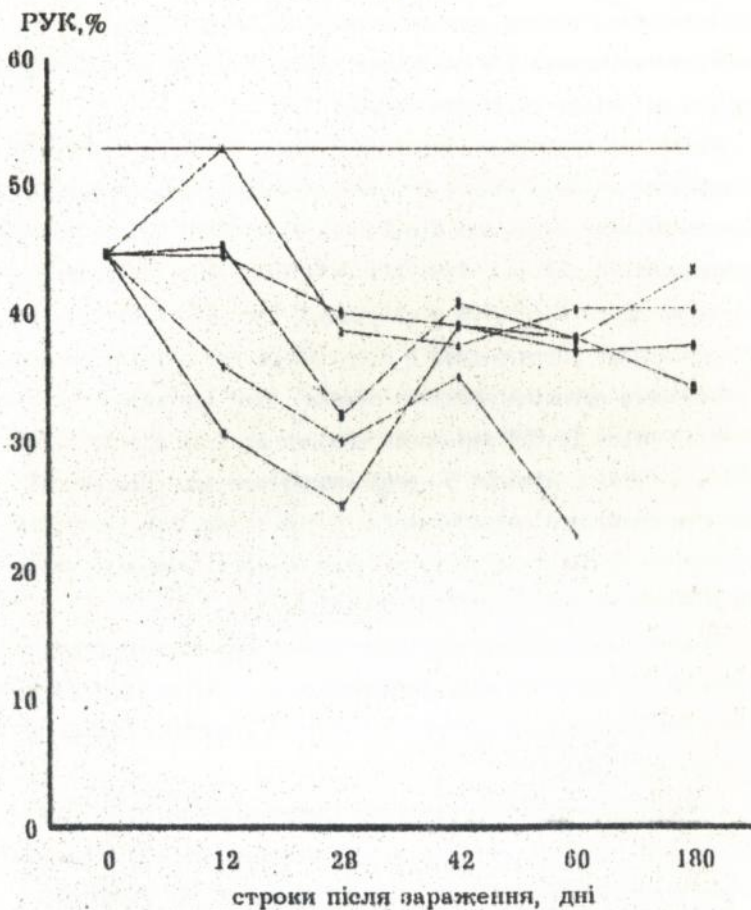


Рис. 3. Зміни Е-РУК у тварин, заражених атиповими мікобактеріями та мікобактеріями туберкульозу.

♦ *Myc. Bovinus* ● *Myc. Avium* ■ *M. Scrofulaceum* ▲ *M. Kansaii* ★ *Myc. Fortuitum*

значно зниженою/, а після 42-го дня захворювання туберкульоз супроводжувався різким зниженням цього показника, тоді як при цьому мікобактеріозі він поступово підвищувався і на 180-й день прямував до рівня інтактних тварин.

Кількість специфічно сенсibilізованих Т-лімфоцитів була максимельною на 28-й день при всіх вивчених мікобактеріальних процесах /Іс-РУК становили 4,6±1,50%; 7,8±1,18%; 3,5±0,55% при інфікуванні *Myc. avium*, *Myc. scrofulaceum*, *Myc. fortuitum* відповідно проти 1,7±0,10% у здорових/ /рис. 4/. Далі їх кількість поступово зменшувалася і після 42-го дня дослідження досягла показників здорових морських свинок. Лише при зараженні *Myc.*

kanvavii вміст Іс-РУК залишався високим до 2-го місяця /4,0±0,55%/, а через 6 місяців у крові специфічно сенсibilізовані лімфоцити практично не виявлялися. Разом з тим, при туберкульозі кількість І-РУК була високою аж до загибелі тварин у зв'язку з генералізацією специфічного процесу.

Індекс інгібіції міграції макрофагів при всіх вивчених мікобактеріозах виявився мало інформативним, тоді як при туберкульозі встановлено його поступове зниження у процесі прогресування захворювання.

Реакція шкіри на внутрішкірне введення специфічних антигенів як при туберкульозі, так і при мікобактеріозах була найбільше вираженою через 42 дні після зараження. Це співпадало із ураженням внутрішніх органів експериментальних тварин. На основі отриманих результатів доцільно рекомендувати специфічні сенситини для виявлення мікобактеріозів різної етіології при постановці внутрішкірної проби Манту. До подібного висновку прийшов В.П.Бубочкін /1986/.

При мікобактеріозах різної етіології хоч і здійснюється специфічне антитілоутворення при сенсibilізації еритроцитів

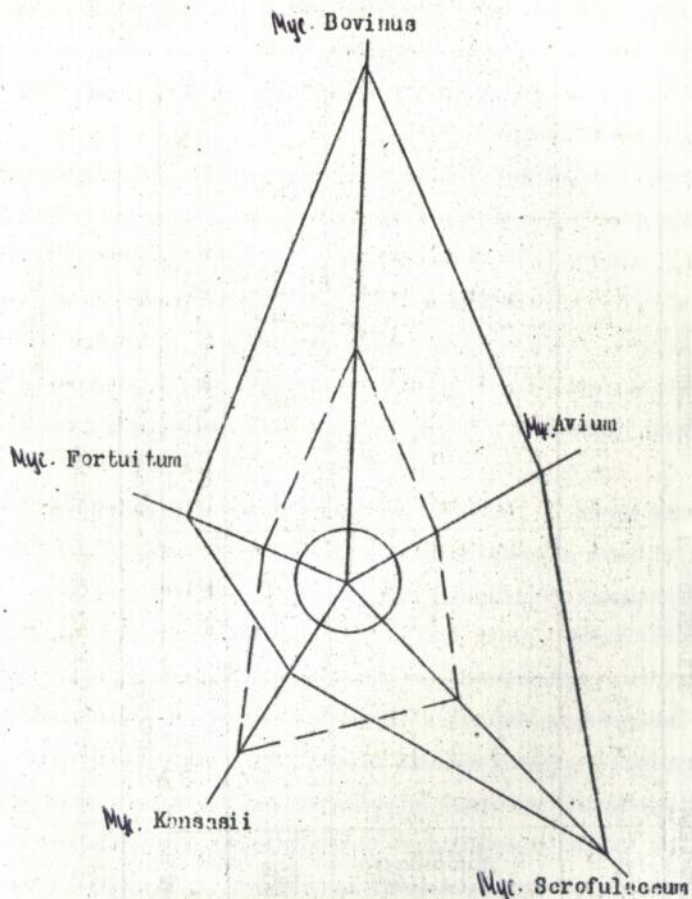


Рис. 4. Інтенсивність імунного розеткоутворення на 28-й та 60-й день мікобактеріозів і туберкульозу

————— 12-й день;
----- 60-й день;
0 здорові.

відповідними сенситинами, показники $\log_2 I/T$ залишалися нижчими, або рівними діагностичним. При туберкульозі титр антитіл у сироватці крові поступово наростав і при генералізації процесу дорівнював $5,8 \pm 0,60$.

Вміст циркулюючих імунних комплексів при мікобактеріальних інфекціях дещо підвищувався у порівнянні із здоровими тваринами. Проте для розпізнавання мікобактеріозів і туберкульозу цей показник виявився мало інформативним. На основі отриманих даних можна вважати, що ЦІК відображають вираженість запальних змін і поширеність процесу, оскільки підвищення даного показника співпадало із змінами у внутрішніх органах експериментальних тварин.

Таким чином, у експериментальних тварин під впливом інфікування різними мікобактеріями /як туберкульозними, так і атиповими/ настає перебудова імунної системи організму, в основному клітинного типу. Фагоцитарна активність характеризується підвищенням поглинаючої та пригніченням перетравлюючої здатності. Зменшується кількість імункомпетентних Т-лімфоцитів та пригнічується їх функціональна активність. Разом з тим, інфікування організму атиповими мікобактеріями приводить до різкого підвищення вмісту специфічно сенсibilізованих Т-лімфоцитів та інтенсифікації їх функціональної активності. У сироватці крові з'являються специфічні антитіла, що свідчить про сенсibilізуючу дію атипових мікобактерій /Т.В.Яблокова, 1977; Б.П.Бубочкін, 1986/. Одночасно встановлено взаємозв'язок імунологічних та патоморфологічних параметрів при мікобактеріозі і туберкульозі. На основі аналізу отриманих результатів виявилось доцільним рекомендувати для діагностичних лабораторій диференціально-діагностичну таблицю по виявленню та розпізнаванню мікобактеріозів різної етіології /табл. I/.

Таблиця I.

Диференціально-діагностична таблиця

	Імунологічні показники	Норма	Туберкульоз Myc. bovis	Мікобактеріози, зумовлені			
				Myc. avium	Myc. scrofulaceum	Myc. fortuitum	Myc. kansasi
Фагоцитоз	ФП ІЗ	45-50% 45-55%	↓↓	↓↓	↓↓	↓	Н↓ ↓
Т-система	РБТЛ з ФГА	60-70%	↓↓	↓↓	Н↓	↓	↓
	Е-РУК	40-50%	↓↓	Н↓	↓	↓	↓
	РБТЛ з ППД сенситином	0,5-1,5%	++	++	+	+	+
	І-РУК	0,5-1,5%	++	++	++	++	++
	Іс-РУК	0,5-2,0%	↑↑	↑	↑	Н↑	Н↑
	Манту з ППД сенситином	0 0	++	+	↑↑ -	↑ -	↑ -
В-система	РІПА ЦІК	0 20-120	+ Н	+ ↑	Н+ ↑	+ Н	+ +

Умовні позначення:

норма - Н

підвищено - ↑

знижено - ↓

позитивна - +

від'ємна - -

При обстеженні вперше виявлених хворих на туберкульоз органів дихання встановлено, що L-форми мікобактерій туберкульозу виділяються з харкотиння у 2 рази частіше, ніж типові мікобактерії /41,9%проти 18,3%/. Виділені штами цих мікроорганізмів патогенні для морських свинок, поскільки вони зумовлюють зміни в органах. У деяких випадках здійснюється реверсія L-форм у вихідну бактеріальну, що реєструється появою росту на твердих живильних середовищах.

У серії дослідів по інфікуванні тварин як типовими, так і дефектними по клітинній стінці /L- і наддрібними/ мікобактеріями туберкульозу виявлено значні відхилення від норми у системі імунологічної реактивності клітинного та гуморального типу. Проте ці зміни більше виражені при інфікуванні типовими мікобактеріями.

Антибактеріальна активність вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів. Одним із важливих розділів наших досліджень було вивчення впливу вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів, а саме флуоренізиду та його похідних, на атипові мікобактерії *in vitro*. Встановлено, що культури різних атипових мікобактерій проявляють неоднакову активність до вперше синтезованих досліджуваних речовин. Так, *Myc. avium* властива середня чутливість до препарату ЛІ-82. Ця сполука затримувала їх ріст на 11-12 днів порівняно з контролем. Відносно *Myc. scrofulaceum* не встановлено бактеріостатичної активності досліджуваних препаратів. В цей же час середню активність до флуоренізиду нами встановлено щодо *Myc. kansasii*. Вперше синтезовані похідні флуоренізиду до названих мікобактерій не проявляли бактеріостатичної активності. По відношенню до *Myc. fortuitum* найбільша бактеріостатична активність властива речовинам ЛІ-82 та ЛІ-83 /п-пропіл та п-бутил-/флуореніліден/-

ізонікотин гідразиду /табл. 2/.

Таблиця 2.

Бактеріостатична дія препаратів ІІ-82 та ІІ-83 *in vitro*

Препарати	: Активність по відношенню до <i>Myc. avium</i> : мкг/мл розведення на 19-й день									
Концентрація	:40:20:10:5,0:2,5:1,25:0,62:0,31:0,15:0,08									
Ізоніазид	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Флуренізид	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
ІІ-82	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	: Активність по відношенню до <i>Myc. fortuitum</i> : в мкг/мл розведення на 8-й день									
Ізоніазид	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Флуренізид	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
ІІ-82	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
ІІ-83	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

Концентрації, при яких відзначено ріст цих мікобактерій становлять 0,625 мкг/мл для сполук ІІ-82 та ІІ-83. Початок росту констатовано на 8-й день досліджу. Поява росту *Myc. avium* у присутності ІІ-82 встановлена на 19-й день при концентрації 0,312 мкг/мл.

Хіміотерапія експериментального туберкульозу та мікобактеріозу з включенням нових протитуберкульозних препаратів.

Нами вивчено вплив вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів флуренізида та його похідного *N*-пропіл-⁹-флуореніліден/-ізонікотин гідразида на перебіг інфекційного процесу, зумовленого мікобактеріями туберкульозу штамму *Bovinus 8* та атипovими мікобактеріями *Myc. fortuitum*. Для цього спостері-

гали зміни стану Т- і В-систем імунітету дослідних тварин через 1, 3, 5 місяців застосування монотерапії названими препаратами і при комбінації їх з рифампіцином, а при мікобактеріозі і з Т-активіном. Отримані результати порівнювали з патоморфологічними, гістологічними, електронномікроскопічними та мікробіологічними дослідженнями.

Результати цих досліджень свідчать, що зміни кількості та функціональної активності імунокомпетентних клітин під час лікування дослідних тварин були неоднозначними. При туберкульозі хіміотерапія як ізоніазидом, так і флуренізидом в комбінації з рифампіцином виявилась ефективною. Про це свідчать патоморфологічні, гістологічні, бактеріологічні та електронномікроскопічні дослідження. Однак, при тривалому використанні флуренізиду і рифампіцину констатовано збільшення маси печінки, селезінки та ознаки білкової дистрофії. Це свідчить про токсичну дію такої комбінації препаратів при їх тривалому застосуванні. Монотерапія флуренізидом менш ефективна, ніж його застосування з іншими протитуберкульозними препаратами.

Щодо стану імунних систем організму, встановлено, що при хіміотерапії флуренізидом і рифампіцином збільшується кількість Е-РЖК до рівня інтактних тварин та зменшується кількість специфічно сенсibilізованих імунокомпетентних Іс-РЖК, хоча вихідних даних не досягнуто /Іс-РЖК $2,3 \pm 0,1\%$ проти $1,7 \pm 0,1\%$ у здорових/.

Монотерапія флуренізидом, а також ізоніазид і рифампіцин не привели до врегулювання кількісних параметрів Т-системи імунітету при лікуванні експериментального туберкульозу. При цьому відзначено пряму залежність між індексом ураження внутрішніх органів і показниками феномену розеткоутворення.

Враховуючи зміни функціональної активності Т-лімфоцитів,

можна зробити висновок, що проведена хіміотерапія сприяла активізації Т-системи імунітету, але не приводила до її повного відновлення. В цьому плані лікування ізоніазидом і рифампіцином виявилось більш ефективним, ніж флуоренізідом і рифампіцином. Про це свідчать результати проліферації малих лімфоцитів у бласти під дією ПДД-Л та ФГА. Разом з тим, на протязі п'яти місяців лікування не було досягнуто вихідних показників функціонального стану Т-системи імунітету експериментальних тварин.

Протягом всього лікування туберкульозу при обох режимах хіміотерапії у сироватці крові спостерігався підвищений вміст специфічних антитіл і лише до кінця досліджу титр антитіл досягав діагностичного рівня. Зміни рівня ЦІК свідчать про сприятливий вплив застосованої хіміотерапії на розсмоктування запальних та тенденцію до нормалізації імунних процесів.

Таким чином, наші спостереження свідчать про терапевтичну активність нового протитуберкульозного препарату флуоренізиду. Враховуючи те, що після п'ятимісячного лікування відзначено лише часткове розсмоктування вогнищевих та перифокальних змін, а із органів висівались мікобактерії туберкульозу, можна вважати, що сам флуоренізид недоцільно застосовувати у хворих на туберкульоз. Комбінація флуоренізиду і рифампіцину дає можливість досягнути кращих результатів, враховуючи ліквідацію туберкульозних змін, припинення висівання мікобактерій із органів, нормалізацію Т- і В-систем імунітету. Тому в клініці необхідно рекомендувати поряд із флуоренізідом та рифампіцином застосування і інших препаратів, які здатні зменшувати або нейтралізувати токсичний вплив вказаної комбінації на паренхіматозні органи. Звичайно, трудно передбачити, які саме засоби доцільно вводити у комплексну терапію, тому що це залежить від супутніх та перенесених захворювань у кожного хворого

зокрема.

При застосуванні нових протитуберкульозних препаратів флуоренізиду та його похідного Н-пропіл/9-флуореніліден/-ізонікотингідразиду /шифр хіміка ЛІ-82/ для лікування мікобактеріозу, зумовленого *Myc. fortuitum* виявлено значне зменшення індексу ураження внутрішніх органів, а введення через місяць у комплексну терапію рифампіцину зводять зрушення цього показника на кінець досліджу до мінімуму. Заслужовує уваги те, що при монотерапії новими препаратами швидше відзначено припинення росту збудника мікобактеріозу із органів тварин, ніж при комплексній хіміотерапії з рифампіцином.

Враховуючи значні порушення імунологічної реактивності організму при мікобактеріозі, нами була зроблена спроба його лікування імуномодулятором Т-активіном. Проте така монотерапія не дала позитивних результатів. Лікування самим флуоренізидом, або препаратом ЛІ-82 теж не приводило до збільшення кількості Т-імунокомпетентних клітин /через 5 місяців Е-РЖ становило $40,5 \pm 1,8\%$ та $38,5 \pm 3,7\%$ відповідно проти $44,5 \pm 1,1\%$ у здорових/. І лише приєднання на протязі 5-ти днів Т-активіну та застосування рифампіцину сприяло повному відновленню кількості імунокомпетентних Т-клітин у периферичній крові. Разом з тим, кількість специфічно сенсibiliзованих /у реакції Іс-РЖ/ клітин при монотерапії обома препаратами була значно збільшеною, тоді як комплексне лікування /з Т-активіном і рифампіцином/ привело до повного відновлення цих показників.

Функціональна активність Т-лімфоцитів по реакції РБТД як з ФГА, так і з сенситином, при всіх режимах хіміотерапії повністю не відновлювалася, хоча встановлено виражену тенденцію до нормалізації цього показника. Отже, можна вважати, що хіміотерапія новими протитуберкульозними засобами, особливо з ін-

шими, відомими хіміопрепаратами, проявляє сприятливу дію на функціональний стан Т-системи імунітету.

При всіх застосованих режимах хіміотерапії мікобактеріозу титр специфічних антитіл залишався у межах діагностичного через 1 місяць, а далі специфічні антитіла у крові тварин не виявлялися. Кількість ЦІК на протязі досліду залишалась підвищеною.

Таким чином, застосування флуренізиду та його похідного Лі-82 при хіміотерапії експериментального мікобактеріозу, зумовленого *Myc. fortuitum* сприяло зменшенню як патоморфологічних змін, так і тенденції до ліквідації імунологічного дисбалансу Т-системи імунітету.

Електронномікроскопічні дослідження свідчать про виражений терапевтичний ефект флуренізиду з рифампіцином як при зараженні мікобактеріями туберкульозу штаму *Bovinus 8*, так і при інфікуванні атиповими мікобактеріями *Myc. fortuitum*. Це проявляється вже після трьох місяців лікування. Слід відзначити, що одночасно з позитивними змінами, в ультраструктурі легень виявляється спазм кровоносних капілярів та дрібних бронхів. Зміни, які спостерігаються у печінці, зумовлені, на нашу думку, дією препаратів, особливо після 5-ти місяців лікування.

Отримані результати дослідів свідчать, що показники Т- і В-систем імунітету необхідно використовувати для діагностики мікобактеріозів, оскільки їх зміни відображають не лише поширеність процесу, але і його етіологію. Для диференціації мікобактеріозів і туберкульозу доцільно рекомендувати сенситини з відповідних мікобактерій. Крім цього, вивчені нами показники стану імунних систем організму клітинного і гуморального типу відображають зміни під час лікування як туберкульозу, так і мікобактеріозу. Отже, вони можуть служити критерієм ефектив-

ності проведеної терапії.

Одночасно доказана ефективність лікування мікобактеріозу при застосуванні вперше синтезованих протитуберкульозних препаратів - флуоренізиду та його похідного N -пропіл- β -флуоренілден-/ізонікотин гідразиду.

ВИСНОВКИ

1. При мікобактеріозах, зумовлених атипovими мікобактеріями різних груп за класифікацією Ранйона пригнічується фагоцитарна активність нейтрофілів, проліферативна активність лімфоцитів у присутності ФГА, інтенсивність спонтанного розеткоутворення і стимулюється імунне розеткоутворення, проліферація лімфоцитів у бласти в присутності специфічних антигенів. Ці тести більш інформативні, ніж внутрішкірна проба Манту з ППД-М і їх доцільно використовувати для розпізнавання мікобактеріозів.

2. Зміни показників, які характеризують імунологічну реактивність клітинного типу розвиваються вже через 12 днів після інфікування тварин атипovими мікобактеріями *Myc. avium*, *Myc. scrofulaceum*, *Myc. kansasii*, *Myc. fortuitum* та мікобактеріями туберкульозу *Bovinus* 8 і на протязі 6-ти місяців не відновлюється.

3. Інфікування тварин культурових як типових, так і змінених /L- і наддрібних/ форм мікобактерій туберкульозу, супроводжується вираженими відхиленнями показників клітинного та гуморального імунітету у порівнянні із здоровими.

4. Використання специфічних антигенів - сенситинів відловлених мікобактерій підвищує інформативність імунологічних тестів у тварин, інфікованих мікобактеріозами.

5. Інфікування атипovими мікобактеріями - збудниками I, II,

Ш груп за класифікацією Района супроводжується зростанням титру специфічних антитіл протягом 6-ти місяців. Швидкоростучі мікобактерії IV групи / *Myc. fortuitum* / зумовлюють короточасне підвищення рівня специфічних антитіл, яке після 42-го дня дослідю досягає нуля.

6. У вперше виявлених хворих на активний туберкульоз легень L-форми МБТ виділяються у два рази частіше, ніж типові мікобактерії. Виділені штами змінених мікобактерій є патогенними для морських свинок, викликаючи зміни у внутрішніх органах і стані імунологічної реактивності, властиві типовим МБТ. Виявлена можливість реверсії L-форм МБТ у вихідну бактеріальну, що підтверджено появою росту на твердих живильних середовищах.

7. Вперше синтезований вітчизняний препарат флуоренізид володіє бактериостатичною дією по відношенню до атипових мікобактерій *Myc. fortuitum* та *Myc. kansasii* а його похідні N-пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідразиду по відношенню до *Myc. avium*, *Myc. fortuitum* ; N-бутил-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідразиду, N-гептил-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідразиду та N-октил-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідразиду по відношенню до *Myc. fortuitum*.

8. Монотерапія флуоренізидом недостатньо ефективна при зараженні тварин мікобактеріями *Bovinus* 8. Комбінація флуоренізиду з рифампіцином дає можливість досягнути значно кращих результатів, а саме ліквідацію туберкульозних змін в органах, припинення висівання з них мікобактерій та виражену тенденцію до відновлення показників Т- і В-систем імунітету.

9. Застосування нового протитуберкульозного препарату флуоренізиду та його похідного N-пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотин гідразиду при хіміотерапії експериментального мікобактеріозу, зумовленого *Myc. fortuitum* сприяє як розсмоктуванню патом

морфологічних змін, так і нормалізації імунологічних показників. При використанні цих препаратів у комплексі з рифампіцином та Т-активіном відзначено тенденцію до ліквідації дисбалансу Т-системи імунітету.

10. Зміни показників Т- і В-систем імунітету відображають не лише активність мікобактеріозу чи туберкульозного процесу, але і швидкість зворотнього його розвитку під час лікування, що підтверджено паралельними імунологічними, патоморфологічними та мікробіологічними дослідженнями внутрішніх органів експериментальних тварин.

Список робіт, опублікованих по
темі дисертації

1. Сибирная Р.И. Реакция ингибиции миграции макрофагов как показатель эффективности интермиттирующей и непрерывной химиотерапии туберкулеза // Пробл. туберкулеза. - 1980. - №9. - С. 69-71.
2. Сибирная Р.И. Динамика показателей розеткообразования в процессе химиотерапии экспериментального туберкулеза // Пробл. туберкулеза. - 1981. - № 6. - С. 54-57.
3. Гавриленко А.Ф., Стасюк И.М., Сибирная Р.И., Беякова О.И. Анализ соотношений между показателями клеточного иммунитета в процессе химиотерапии экспериментального туберкулеза // Пробл. туберкулеза. - 1983. - № 9. - С. 61-63.
4. Сибирная Р.И., Беякова О.И. Некоторые показатели иммунологической реактивности макроорганизма при включении в химиотерапию туберкулеза патогенетических средств // Пробл. туберкулеза. - 1984. - № 9. - С. 28-30.
5. Любинец О.В., Сибирная Р.И., Способ дифференциальной

диагностики экссудативных плевритов А.С. № I066549 від 15.09 1983 р.

6. Сахелашвили М.И., Сибирная Р.И. Изменения иммунологических показателей во время химиотерапии туберкулеза. - В кн.: Коррекция нарушений иммунологической реактивности; Тез. У Республиканской научной конференции по аллергологии. Киев, 1983, С. 191.

7. Характер Ж.З., Белякова О.И., Шлапак П.Т., Сибирная Р.И., Снитинская О.С. та ін. Иммунобиохимические параллели при различных вариантах лечения экспериментального туберкулеза и его иммунокоррекция. - В кн.: Иммунология и иммуногенетика туберкулеза; Сб. трудов ЦНИИТ, т. XXXVII, Москва, 1983, С. 157-159.

8. Сибирная Р.И., Подусовский В.Ф., Манастырская О.С. Иммунологическая реактивность и реакции заживления у животных с экспериментальным туберкулезом при химиотерапии // Пробл. туберкулеза. - 1985. - № 5. - С. 56-59.

9. Ладный А.Я., Шубская О.И., Сибирная Р.И., Манастырская О.С. Дифференциальная иммунодиагностика туберкулом и неспецифических пневмоний // Лабор. дело. - 1985. - № II. - С. 689-690.

10. Манастырский Р.Я., Демкевич Л.И., Сибирная Р.И. та ін. Влияние антибиотиков и фитонцидов на бактерии, выделенные от больных с патологией органов дыхания // Пробл. туберкулеза. - 1986. - № 9. - С. 17-19.

11. Манастырский Р.Я., Белякова О.И., Павленко А.В., Максимович К.А., Сибирная Р.И. та ін. Бактериовыделение и иммунологическая реактивность у больных с рецидивом туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза. - 1987. - № 10. - С. 15-18.

12. Белякова О.И., Характер Ж.З., Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Влияние противотуберкулезных препаратов и некоторых патогенетических средств на иммунологические реакции организма в эксперименте // Пробл. туберкулеза. - 1988. - № 4. - С. 65-67.

13. Снитинская О.С., Сибирная Р.И. Бактериологическая и иммунологическая диагностика рецидива туберкулеза легких. - В сб. Объединенная научная конференция молодых ученых-медиков Латвийской ССР; Тез. докладов, Рига, 1988, т. I, ч. 2. С. 142-143.

14. Сибирная Р.И. Т-система иммунитета при инфицировании атипичными микобактериями /там же/. С. 126-127.

15. Литвин Л.М., Романченко О.И., Белякова О.И., Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Пути совершенствования диагностики туберкулеза легких среди сельского населения. В сб. Материалы IV съезда фтизиатров Узбекистана. Ташкент, 1988. С. 46-48.

16. Белякова О.И., Снитинская О.С., Сибирная Р.И., Дзись Е.И. Левамизол, нуклеинат натрия и тилорон в комплексном лечении экспериментального туберкулеза. В кн.: Актуальные проблемы иммунотерапии; Тез. VI Респ. науч. конференции. Киев-Ворошиловград, 1988. С. 19-20.

17. Мыколышин Л.И., Сибирная Р.И. Иммунологическая характеристика переболевших пневмонией детей с различной чувствительностью к туберкулину // Пробл. туберкулеза. - 1989. - № 2. - С. 23-25.

18. Сибирная Р.И. Показатели иммунитета при туберкулезе женских половых органов // Врачебн. дело. - 1989. - № 8. - С. 44-45.

19. Сибирная Р.И. Клеточный иммунитет при экспериментальных инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium scrofulaceum* // Микробиол. журнал. - 1989. - т. 51. - № 4. - С. 59-63.

20. Сибирная Р.И. Высеваемость атипичных микобактерий при экспериментальном микобактериозе. В сб. VII съезд Украинского микробиологического общества; Тез. докл., Черновцы, 1989, ч. 2. С. 114.

21. Белякова О.И., Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Этиопатогенетическая терапия экспериментального туберкулеза с применением препаратов иммуномодулирующего действия // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. - 1989. - № 9. - С. 70-74.

22. Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Иммунологическая реактивность при патогенетическом лечении туберкулеза в эксперименте // Врачебн. дело. - 1990. - - 2. - С. 77-79.

23. Снитинская О.С., Сибирная Р.И. Комплекс лабораторных методов для диагностики заболеваний органов дыхания инфекционной этиологии. Тез. респ. конф. Новые методы диагностики СПИД, других вирусных и бактериальных инфекций в практике инфекционной и противоэпидемической службы. Алушта, 1990. - С. 108.

24. Снитинская О.С., Сибирная Р.И., Белякова О.И. Значение L-форм микобактерий в развитии туберкулеза легких // Врачебн. дело. - 1990. - № 3. - С. 38-40.

25. Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Имунний статус при експериментальному туберкулезу, вызванному измененными формами микобактерий // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. - 1990. - № 7. - С. 71-74.

26. Снитинская О.С., Сибирная Р.И. Влияние индометацина и его комбинаций с рифампицином и изониазидом на микобактерии. В сб. Труды СХУ Современные проблемы фтизиопульмонологии. Москва, 1989. - С. 36-38.

27. Сибирна Р.І. Клітинний імунітет при експериментальному мікобактеріозі. В зб. Актуальні проблеми розвитку медичної науки в сучасних умовах. Львів, 1990. - С. 155.

28. Сибирная Р.И. Содержание циркулирующих иммунных комплексов /ЦИК/ при экспериментальном микобактериозе. В сб. Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов, 1989. - т. XI. - С. 54-55.

29. Снитинская О.С., Сибирная Р.И., Максимович К.А., Хома О.А. Иммунологические аспекты бронхо-легочной патологии туберкулезной и неспецифической природы. В сб. I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Киев, 1990. - С. 742.

30. Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Иммунологические и бактериологические исследования у больных туберкулезом легких, прошедших хирургическое лечение. Тез. докл. IX Украинской научно-практической конференции по грудной хирургии. Киев, 1990. - С. 136-137.

31. Сибирная Р.И., Максимович К.А., Снитинская О.С. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при рецидиве туберкулеза легких // Туберкулез. - Киев, 1990. Вып. 22. - С. 131-133.

32. Сибирная Р.И. Фагоцитарная активность лейкоцитов у животных при заражении *M. avium* и *M. scrofulaceum* // Пробл. туберкулеза. - 1991. - № 1. - С. 60-62.

33. Снитинская О.С., Сибирная Р.И. Иммунологическая реактивность у впервые выявленных больных, выделяющих L-формы микобактерий туберкулеза // Туберкулез. - Киев, 1991. Вып. 23. - С. 80-81.

34. Снитинская О.С., Сибирная Р.И., Хома О.А. Способы повышения эффективности химиотерапии экспериментального туберкулеза. Тез. докл. Всесоюзной конф. Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций. Москва, 1991. - С. 602-604.

35. Сибирная Р.И., Залецкий Н.П. Ультраструктура клеток перитонеального экссудата при экспериментальном микобактериозе, вызванном *M. avium*. Тез. докл. XI съезда врачей-фтизиатров. С.-Петербург, 1992. - С. 236.

36. Снитинская О.С., Сибирная Р.И., Хома О.А. Выделение различных типов микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания /там же/ - С. 248.

37. Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Антителообразование при инфицировании атипичными микобактериями и изменёнными формами микобактерий туберкулеза // Туберкулез. - Киев, 1992. Вып. 24. - С. 68-69.

38. Сибирная Р.И., Снитинская О.С. Роль атипичных микобактерий и микоплазменной инфекции при легочной патологии. В кн.: 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991. - С. 359.

39. Литвин Л.М., Сибирная Р.И., Ткач Е.А. та ін. Предварительные результаты применения флуоренизида в комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких. В сб. Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней. Харьков, 1993. - С. 220.

40. Сибирная Р.И. Иммунологические и бактериологические исследования при экспериментальном микобактериозе /там же/. С. 301.

41. Сибирна Р.І., Снітинська О.С. Хіміотерапія експериментального туберкульозу з включенням індометацину та левамізолу, проведена на фоні НДЖ. В кн.: І з'їзд фізіатрів та пульмонологів України; тез. доповідей. Вінниця, 1993. - С. 183.

42. Сибирна Р.І. Бактеріостатична активність флуоренізиду щодо атипичних микобактерій // Мікробіол. журн. - 1994. т. 56. - № 1. - С. 98-99.

43. Петрух Л.І., Чуловська У.Б., Литвин Л.М., Сибирна Р.І. N-гептил-/9-флуореніліден-/ізонікотингідрозид, який виявляє антибактеріальну активність. Патент /пріоритет від 30.06.93/.

44. Петрух Л.І., Чуловська У.Б., Литвин Л.М., Сибирна Р.І. N-пропіл-/9-флуореніліден-/ізонікотингідрозид, який виявляє антибактеріальну активність. Патент /пріоритет від 20.01.94/.

Сибирская Р.И. "Микобактериозы и бактериостатизм, иммунодиагностика и терапия". Диссертация является рукописью. Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.07 - микробиология, Украинский государственный медицинский университет, Киев, 1994.

Защищается 42 научные работы и 3 патента. Они содержат результаты комплексного лабораторного исследования при экспериментальных микобактериозах и туберкулезе, а также результаты изучения бактериостатического действия на их возбудителей в первые синтезированных препаратов. Установлено, что изменения показателей Т- и В-систем иммунитета отражают не только активность микобактериоза, или туберкулеза, но и скорость обратного их развития во время лечения. Выявлено бактериостатическое действие новых препаратов в отношении атипичных микобактерий.

Ключові слова: мікобактерії, сенситини, імунодіагностика, мікобактериоз, хіміотерапія, флуренікід.

Sybirna R.I. "Mycobacterioses, Bacteriology, immunodiagnosics and therapy". Thesis is a manuscript. PhD thesis in speciality 03.00.07 - microbiology, Ukrainian state medical university, Kyiv, 1994.

42 scientific papers and 3 patents are proposed for defence. They include the results of complex laboratory investigation of mycobacterioses, tuberculosis and bacteriostatic effect of newly synthesized medicines for their pathogenes. It was detected that the changes in T- and B-immune systems' characteristics reflect the activity of mycobacterioses or tuberculosis process as well as the speed of its reverse development during medical treatment. The bacteriostatic effect of new medicines influencing atypical mycobacteria was revealed.

Ключові слова: мікобактерії, сенситини, імунодіагностика, мікобактериоз, хіміотерапія, флуренікід.

Підписано до друку 20.10.94 Формат 60х84/16 Друк.офс.Папір офс.
Прив.друк.арк. 2,32. Умови друк.арк.2,54 Обл.-вид.арк. 2,25
Тираж 100 прим.

Львівська обласна книжкова друкарня 290000, Львів, вул. Стефаника, 11

AB 31.815

AB 31.815