

УДК 619:614.48:616:579.873.21

ВПЛИВ ОПРОМІНЕННЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТА МІНЛИВІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ

**В. Ю. Кассіч, А. Г. Левченко, Ю. А. Байдевлятов, Г. І. Ребенко,
В. О. Головка, О. В. Кассіч, В. О. Ушкалов, О. В. Волосянко**

ВЛИЯНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ

**В. Ю. Кассич, А. Г. Левченко, Ю. А. Байдевлятов, Г. И. Ребенко,
В. О. Головка, О. В. Кассич, В. О. Ушкалов, О. В. Волосянко**

THE IMPACT OF EXPOSURE ON MYCOBACTERIA ULTRASTRUCTURE AND VARIABILITY

**V. Kassich, Y. Baidevlyatov, H. Rebenko, A. Levchenko, V. Holovko,
O. Kassich, V. Ushkalov, O. Volosyanko**

*Наведені у роботі матеріали свідчать про те, що невеликі дози радіації не викликають змін ультраструктури *M. bovis* та атипових нефотохромогенних мікобактерій (*M. intracellulareae*), стимулюючи лише їх репродуктивну активність, а у скотохромогенних мікобактерій (*M. scrofulaceum*) зумовлюють зміну форми та електронно-оптичної щільності цитоплазми, що визначає їх значну стійкість до дії радіації. Доза, за якої *M. bovis* та атипові мікобактерії набувають дегенеративних змін, що призводять до репродуктивної загибелі культур – від 154,8 до 206,4 Кл/кг (600 тис. – 800 тис. Р).*

Ключові слова: туберкульоз, мікобактерії, електронна мікроскопія, ультраструктура, іонізуюча радіація.

The aim of this article is to prove that the Mycobacterium bovis and atypical nonphotochromogenic Mycobacterium intracellular ultrastructure has not been changing after the gamma irradiation of 0,00645 – 0,0645 C/kg (25 – 250 R). Meanwhile, microbial cells during their fission process dominate in Mycobacterium bovis and Mycobacterium intracellular preparations. Mycobacterium scrofulaceum have their particular morphological features. In the unirradiated cultures, the typical fusiform microbial cells are dominated. After some stimulating doses of gamma irradiation, Mycobacterium scrofulaceum take the spherical or ovoid shape and the large electron-optical cytoplasm density (they become nonpenetrating for an electron beam), that determines their significant resistance to the radiation. After high doses of gamma irradiation (154,8 – 206,4 C/kg) (600 thousand – 800 thousand R) Mycobacterium bovis and atypical cultures are characterized by degenerative changes, leading to the reproductive death of cultures.

Key words: tuberculosis, mycobacterium, electron microscopy, ultrastructure, ionizing radiation.

1. Вступ

Туберкульоз – небезпечний зооноз, є найбільш розповсюдженою у світі інфекцією [2, 3]. Враховуючи реальну загрозу національній безпеці держави та країнам ЄС у зв'язку з інтеграцією, питання боротьби з туберкульозом є одним із пріоритетів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку. Поява нових форм захворювання, висока розповсюдженість збудників із множинною лікарською стійкістю сприяли тому, що проблема туберкульозу набула масштабів надзвичайної ситуації. Спостерігається значне збільшення захворювання протягом п'яти років і проблема мультирезистентності є основною у питанні лікування [1].

При обстеженні біоматеріалу хворих молекулярно-генетичними та бактеріологічними методами бактеріовиділення встановлено у 74,7 % серед нових випадків, 91,3 % рецидивів туберкульозу та 85,5 % випадків повторного лікування (оптимальний рівень за ВООЗ – 70 %).

Тестом медикаментозної резистентності охоплено 86,9 % бактеріоносіїв серед нових випадків, 94,9 % бактеріоносіїв із рецидивів ТБ та 81,3 % із інших випадків повторного лікування.

При постановці тесту медикаментозної резистентності *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів II ряду у випадках із підтвердженою мультирезистентністю та стійкістю до рифампіцину за даними молекулярно-генетичного дослідження виявлено 33-х осіб із розширеною медикаментозною резистентністю (РРТБ), зокрема – серед нових випадків 1,8 %, серед раніше лікованих – 10,9 %.

Отже, основною проблемою сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, що має клінічне та епідеміологічне значення, оскільки скорочує резервуар і запобігає поширенню інфекції. Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробку нових методів лікування та режимів хіміотерапії, що дозволить у процесі лікування запобігти розвитку клінічної хіміорезистентності.

2. Аналіз літературних даних та постановка проблеми.

Особливе значення алергічних проб, як основного методу прижиттєвої діагностики туберкульозу, визначається високою специфічністю. Проте, реакції на туберкулін під час проведення алергічних досліджень виникають і при сенсibiliзації макроорганізму атипovими мікобактеріями, мікроорганізмами, що належать до родів *Corynebacterium*, *Nocardia* та *Rhodococc* або при впливі на організм тварин різних несприятливих факторів (білкової перегодівлі, септичних процесах, інвазуванні гельмінтами) [1 – 11].

Однією з причин прояву неспецифічних реакцій може бути аутосенсibiliзація продуктами розпаду власних тканин організму, що

особливо виражено при променевому ураженні. Іонізуюча радіація впливає як на прояв туберкулінової чутливості та перебіг туберкульозу, так і на аутоімунні процеси в організмі. У результаті аварії на Чорнобильській атомній електростанції радіонуклідами забруднено значну територію України. Більшість населення та сільськогосподарських тварин, у тому числі хворих на туберкульоз або сенсibilізованих атиповими мікобактеріями, мешкає та утримується на забруднених територіях [3, 5, 11].

Особливу вагу набуває визначення епідеміологічного та епізоотичного значення мікобактерій в умовах впливу іонізуючої радіації, вивчення особливостей біологічної дії іонізуючих випромінювань різної інтенсивності на макроорганізм і на збудника хвороби, розробка активних та специфічних засобів і заходів для встановлення діагнозу та боротьби з туберкульозом в умовах впливу іонізуючої радіації, визначає актуальність даної роботи.

3. Ціль та задачі дослідження.

Вивчення методом електронної мікроскопії ультраструктури мікобактерій до та після опромінення, а також визначення впливу дози радіації на репродуктивну активність мікроорганізмів.

4. Матеріали та методи. У роботі використані референтний (при виготовленні ППД-туберкуліну для ссавців) штамп *M. bovis* Valle КМІЕВ – 9 КМ, депонований у Депозитарії Державного науково-дослідного контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ, Україна. Реєстраційний номер 539; авірулентний штамп *M. bovis* (BCG), а також атипові мікобактерії *M. scrofulaceum* (штамп 31/82) та *M. intracellulare* (штамп 78/98); музей культур лабораторії туберкульозу ННЦ ІЕКВМ НААН України. Накопичення бактеріальної маси мікобактерій проводили на поживних середовищах Павловського. Дослідні зразки мікроорганізмів піддавали опроміненню дозами від 0,00645 до 206,4 Кл/кг (25 – 800 тис. Р) на γ -випромінювачах РОКУС (джерело випромінювання ^{60}Co , $P=0,0138$ Гр/сек) (джерело випромінювання ^{60}Co , $P=180$ Р/сек., 200 Р/год., 400 Р/хв). Контролем були неопромінені культури мікобактерій.

M. bovis Valle КМІЕВ – 9 КМ відбирали центрифугуванням протягом 10 хв. Підготовку до електронномікроскопічного дослідження готували за методикою, яка включала фіксацію мікроорганізмів фосфатним буфером та 2,5 % глутаральдегідом при 4⁰С; відмивку від фіксатора; хімічне зневоднення. Надання зразкам електропровідності здійснювали шляхом напилення сріблом у вакуумному універсальному пості "ВУП – 5М" (Виробник Україна).

Електронномікроскопічне дослідження культури *M. bovis* Valle КМІЕВ – 9 КМ виконували на приладі "РЭМ – 106 И" (Виробник "SELMI", Україна) у Сумському національному аграрному університеті, факультеті ветеринарної медицини (Суми, Україна) [12 – 14].

Електронномікроскопічне дослідження препаратів з авірулентних культур мікобактерій (*M. bovis* (BCG), *M. scrofulaceum* *M. intracellulare*) проводили за загальноприйнятими методиками [3, 8, 10].

5. Результати досліджень. При вивченні препаратів з неопромінених культур *M. bovis* на середовищі Павловського відзначали, що мікобактерії мають вигляд коротких або помірно довгих паличок з округлими кінцями, іноді розташованих у вигляді значних скупчень, конгломератів (Рис. 1). Всередині клітин помітні темні круглі зерна Муха (Рис. 2, 3).

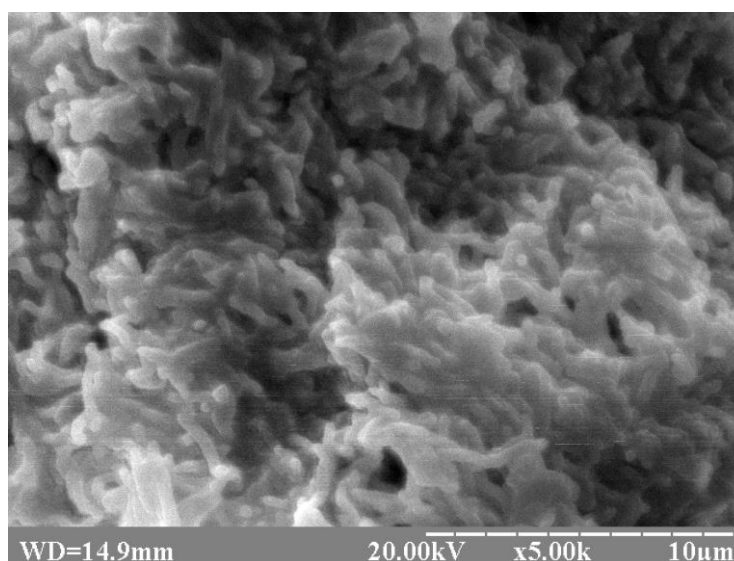


Рис. 1. Конгломерат паличкоподібних мікобактерій штаму *M. bovis* Valle КМІЕВ – 9КМ

У цитоплазмі деяких клітин помітні мікрогранули та вакуолі. Окремі мікрогранули у певних випадках утворюють макрогранули, які досягають по розміру діаметру бактеріальних клітин, внаслідок чого утворюється нерівна поверхня останніх, є клітини з перетяжками та міжклітинними тяжами. На поперечних та повздовжніх зрізах у деяких клітинах добре видно нуклеоїд на різних стадіях розвитку та поділу.

Ультроструктура опромінених *M. bovis*. У препаратах із мікобактерій штаму VCG, опромінених дозами 0,00645 – 0,0645 Кл/кг (25 – 250 Р) (Рис. 2), мікроструктура мікробних клітин аналогічна контрольним.

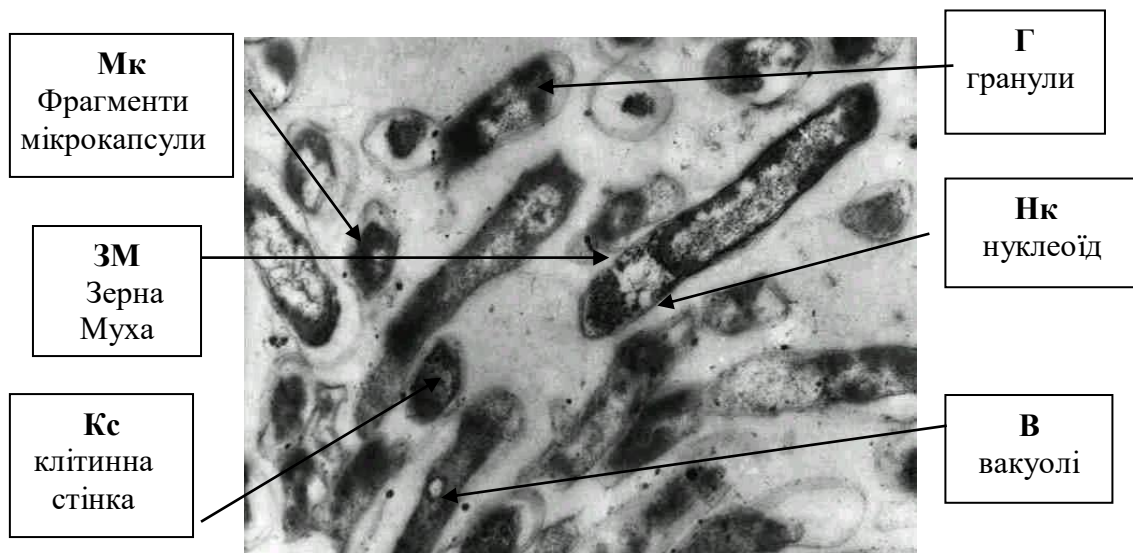


Рис. 2. Мікобактерії VCG, опромінені дозою γ -променів (0,039 Кл/кг (150 Р)). У препараті переважають подовжені паличкоподібні мікроорганізми на різних стадіях поділу. Збільшення: 24000

Характерно, що у цих препаратах переважають мікробні клітини у стані репродукції на різних етапах поділу. У порівнянні з контролем більша кількість подовжених паличкоподібних форм у стадії поділу, що свідчить про тенденцію до інтенсивнішого розвитку та розмноження культури опроміненої у дозовому діапазоні 25 – 250 Р (0,00645 – 0,0645 Кл/кг). Одержані дані електронної мікроскопії корелюють з результатами

проведених нами культуральних досліджень опромінених малими дозами мікобактерій, які свідчать про прискорення їх репродуктивної активності. Встановлено, що мікроструктура мікобактерій туберкульозу після опромінення низькими (стимулюючими) дозами радіації не порушується, а активність репродукції зростає.

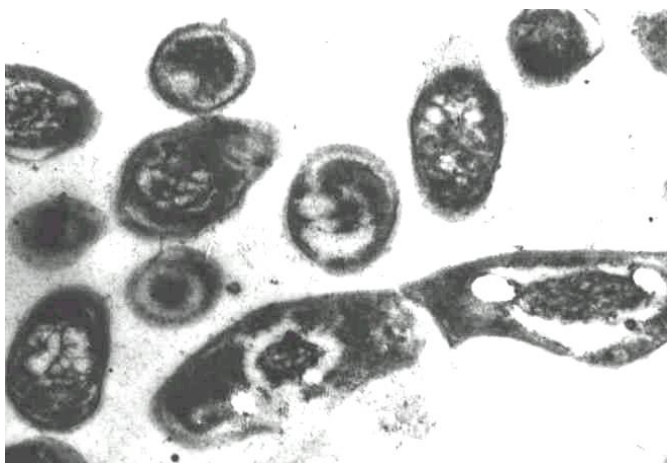


Рис. 3. *M. scrofulaceum* на середовищі Павловського (10 діб культивування). Момент розходження дочірніх клітин у процесі ізоморфного поділу. Форма мікробних клітин – овоїдна. Збільшення: 30000

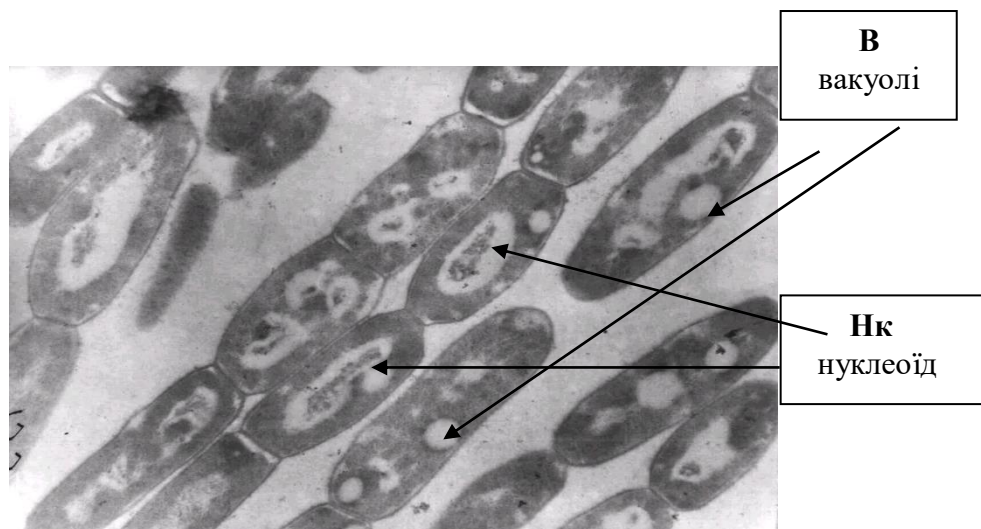


Рис. 4. *M. intracellularee* (штам 609) на середовищі Павловського (7 діб культивування) після опромінення стимулюючою дозою (0,039 Кл/кг (150 Р) γ -опромінення. Ізоморфний поділ. Збільшення: 30000

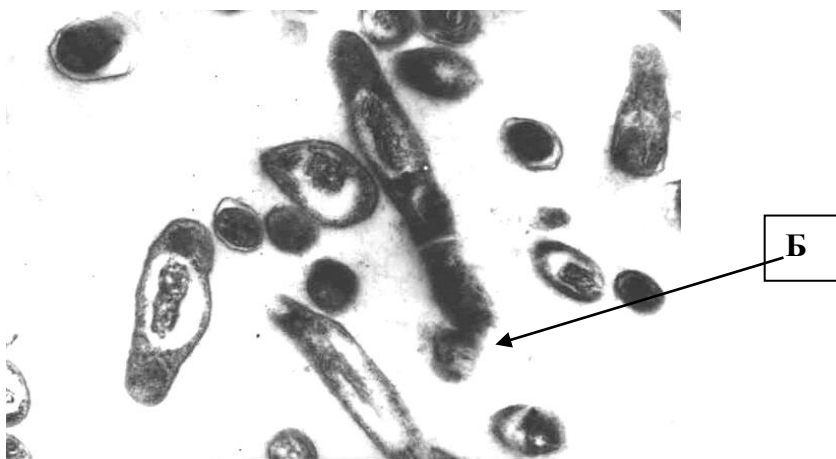


Рис. 5. *M. intracellularee* (штам 609) на середовищі Павловського (7 діб культивування) після опромінення стимулюючою дозою (0,039 Кл/кг (150 Р) γ – опромінення. Брунькування (Б). Збільшення 14000

6. Обговорення результатів дослідження ультраструктури та репродуктивної активності атипових мікобактерій до та після опромінювання. *M. scrofulaceum* у препаратах, що представлені на знімках (Рис. 3, 6), мають вигляд довгих паличок із заокругленими кінцями. У порівнянні з препаратами *M. bovis* (BCG), *M. scrofulaceum* у 1,3 – 1,5 разів крупніші, мають більш витягнуту, паличкоподібну або веретеноподібну форму. На поперечних та повздовжніх зрізах у деяких мікробних клітинах помітні елементи клітинної оболонки: клітинна стінка, цитоплазматична мембрана та, ймовірно, мікрокапсула.

Цитоплазма зерниста, містить гранули, вакуолі, контрастована інтенсивніше, ніж нуклеоїд (на препаратах – електроннощільна). Характерною особливістю дослідженого мікроорганізму є значне збільшення ядерної субстанції (до розміру, що переважає поперечний діаметр мікробу) та інтенсивна вакуолізація мікробної клітини у результаті чого *M. scrofulaceum* набувають веретеновидної форми. При цьому, ядерна субстанція, яка в інтерфазний період рівномірно розподілена у цитоплазмі, у період ізоморфного поділу концентрується у центральній частині клітини, що

готується до поділу (Рис. 3, 6). У нуклеїді клітин, що діляться, помітні окремі фрагменти хромосоми, яка спіралізується. У деяких випадках веретеноподібна форма зберігається й у утворених після поділу дочірніх клітин (Рис. 6).

Після опромінення дозами γ – променів у діапазоні 0,00645 – 0,0645 Кл/кг (25 – 250 Р) усі клітини культури *M. scrofulaceum* набували сферичної або овоїдної форми, на препаратах представлені у вигляді темних округлих тіл із окремими нечисельними світлими гранулами-включеннями. (Рис. 7, 8). Мікробні клітини на препаратах з опромінених *M. scrofulaceum* електронно щільніші, їх структурні елементи, оболонка, нуклеоїд не помітні. Навкруги темних, оптично щільних (непрозорих для електронного пучка) мікробних тіл на знімках помітно світліші зони (можливо мікрокапсула).



Рис. 6. *M. scrofulaceum* на середовищі Павловського (10 діб культивування). Мікробні клітини веретеноподібні. Помітний нуклеоїд (ДНК що спіралізується). Збільшення: 30000

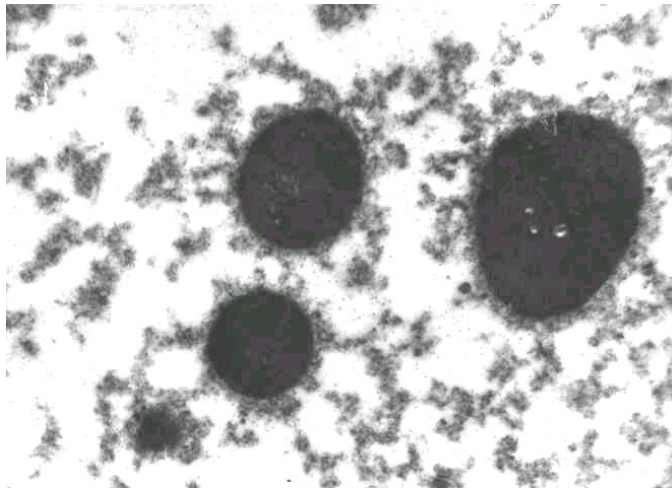


Рис. 7. *M. scrofulaceum* на середовищі Павловського (10 діб культивування) після опромінення дозою γ -радіації 0,0516 Кл/кг (200 Р). Збільшення: 7000

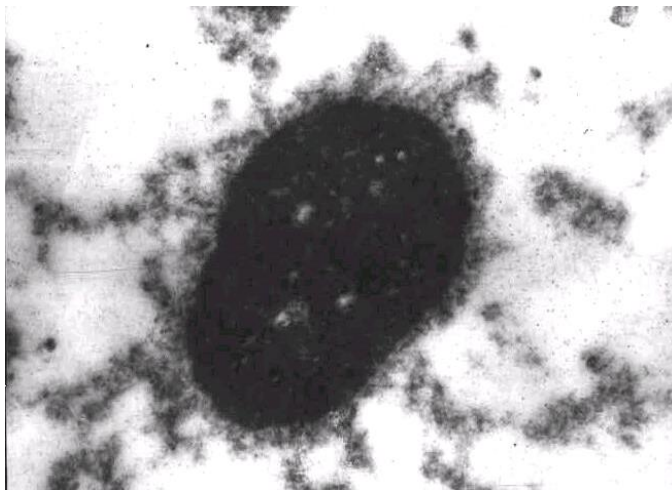


Рис. 8. *M. scrofulaceum* на середовищі Павловського (10 діб культивування) після опромінення дозою γ -радіації 0,0516 Кл/кг (200 Р). Збільшення: 30000

Очевидно, такі зміни *M. scrofulaceum* (придбання сфероподібної форми, ущільнення цитоплазми, підвищення електронно-оптичної щільності) під дією γ – радіації являють собою захисну, характерну саме для цього виду мікроорганізмів реакцію.

Морфологічні особливості ультраструктури опромінених γ – випромінюванням *M. scrofulaceum* пояснюють особливості культивування цього виду мікобактерій. Визначено, що тільки цей вид мікобактерій не відповідає прискороною репродукцією на опромінення стимулюючими дозами радіації (швидкість росту на живильних середовищах не змінюється у порівнянні з неопроміненим контролем), та має підвищену стійкість до високих доз опромінення (154,8 Кл/кг (600 тис. Р) і вище), які пригнічують ріст і репродукцію культур мікобактерій інших видів.

У препаратах *M. intracellulareae* представлені мікробні клітини у поперечних та повздовжніх зрізах на різних стадіях росту та розвитку (Рис. 4, 5, 9). Форма мікроорганізмів паличкоподібна, витягнута. Чітко помітні структурні елементи: клітинна оболонка (з цитоплазматичною мембраною), цитоплазма з гранулами та включеннями. Шар цитоплазми, що прилягає до клітинної стінки – електронно-щільний (на препаратах – темний), дрібнозернистий, містить рибосоми та мікрогранули. Цитоплазма у центральній частині мікобактерій – світла. У більшості мікробних клітин, представлених на препараті (Рис. 9), помітний нуклеоїд (у якому міститься ДНК мікобактерії). У залежності від готовності мікробної клітини до поділу нуклеоїд має різну форму та розмір.

У препаратах з опромінених стимулюючими дозами γ – випромінювання *M. intracellulare* переважають мікробні клітини у процесі репродукції (ізоморфний поділ та брунькування Рис. 4, 5). У процесі ізоморфного поділу нуклеоїд та цитоплазма материнської клітини рівномірно розподіляються між дочірніми клітинами (Рис. 4). При брунькуванні від материнської клітини відокремлюється перетяжкою тільки незначна частина цитоплазми з фрагментом ядерної субстанції (Рис. 5).

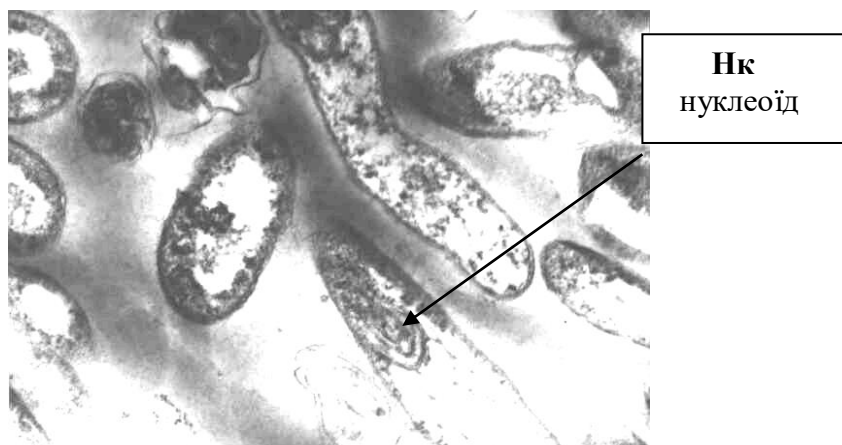


Рис. 9. *M. intracellulare* на середовищі Павловського (7 діб культивування) після опромінення стимулюючою дозою (0,039 Кл/кг (150 Р) γ -променів. Помітно хромосому у вигляді згорнутого тяжа. Збільшення: 25000

Переважає мікробних клітин у стадій репродукції у препаратах, опромінених стимулюючими (0, 00645 – 0, 0645 Кл/кг (25 – 250 Р) дозами радіації, свідчить про прискорення процесів розмноження та розвитку.

6.1. Ультраструктура опромінених стерилізуючими дозами мікобактерій. При дослідженні препаратів *M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare*, опромінених γ -випромінюванням у дозах 154,8 – 206,4 Кл/кг (600 тис. – 800 тис. Р), встановлено, що клітини мікобактерій при таких дозових навантаженнях втрачають чіткість обрису, набувають розмиті контури, обезбарвлену цитоплазму, яскраво виражену деструктивну зернистість (великі зерна), відзначається частковий розпад оболонки (Рис. 10, 11, 12). Деякі клітини *M. scrofulaceum* набувають зміненої, нетипової форми (Рис. 12). Описані зміни свідчать про дегенеративні процеси, які призводять до загибелі мікробних клітин від високих доз радіації у результаті денатурації нуклеїнових кислот та білків.

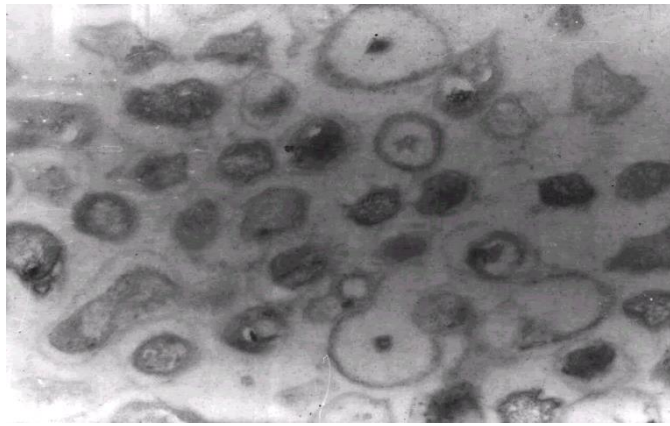
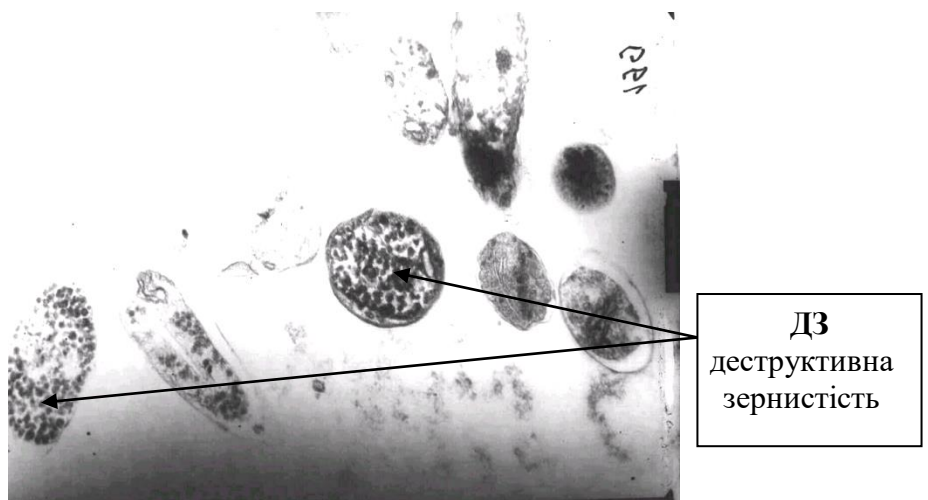


Рис. 10. *M. Bovis* (BCG) на середовищі Павловського після опромінення стерилізуючою дозою (154,8 Кл/кг (600 тис. Р)). Мікробні клітини втрачають чіткість обрисів структурних елементів. Збільшення: 25000



ДЗ
деструктивна
зернистість

Рис. 11. *M. intracellulare* на середовищі Павловського (7 діб культивування) після опромінення стерилізуючою дозою γ – опромінення (206,4 Кл/кг (800 тис. Р)). У цитоплазмі – атипова, деструктивна зернистість. Збільшення: 30000



Рис. 12. *M. scrofulaceum* на середовищі Павловського (10 діб культивування) після опромінення стерилізуючою дозою γ – опромінення (206,4 Кл/кг (800 тис. Р)). Форма мікробних клітин нетипова для даного виду мікобактерій. Помітні ущільнення цитоплазми з утворенням крупно-гранулярних структур [КС]. Збільшення: 33000

Репродукуючі мікробні клітини у препаратах мікобактерій, опромінених дозами від 154,8 Кл/кг (600 тис. Р) до 206,4 Кл/кг (800 тис. Р), відсутні. Культуральні та біологічні дослідження мікобактерій, опромінених високими дозами радіації, показали повну втрату репродуктивної активності (відсутність росту на елективних живильних середовищах, відсутність клінічних та патологоанатомічних ознак захворювання у заражених опроміненим збудником туберкульозу тварин).

Одержані результати вивчення мікроструктури *M. bovis* й атипових мікобактерій відповідають спостереженням інших авторів [11, 12]. Відзначається значний поліморфізм культур. У цитоплазмі клітин помітно зернистість, утворену зернами Муха, вакуолі мікрогранули та макрогранули, які по розміру досягають діаметру бактеріальних клітин. Утворень, які б нагадували спори не спостерігали, що відповідає загальновідомим фактам.

Існування спорової форми збудника туберкульозу повністю заперечується [2 – 4]. Згадані автори вважають, що деякі мікобактерії можуть розмножуватись шляхом утворення "продуктивних тілець", умовно названих

"спорами". По способу утворення та біологічному сенсу "спори" або "продуктивні тільця" мікобактерій абсолютно різняться від ендогенних спор бактерій. Морфологічно вони не відрізняються від вегетативних форм, нестійкі до факторів впливу довкілля.

При електронномікроскопічних дослідженнях встановлено, що ультраструктура *M. bovis* та атипових-нефотохромогенних мікобактерій (*M. intracellulareae*) після опромінення гамма-випромінюванням у дозах 0,00645 – 0,0645 Кл/кг (25 – 250 Р) не змінюються, проте у препаратах переважають мікробні клітини у процесі поділу (ізоморфного або брунькуванням).

Скотохромогенні мікобактерії (*M. scrofulaceum*) мають морфофункціональні особливості. У неопромінених культурах переважають мікробні клітини, характерної веретеноподібної форми. Після опромінення стимулюючими дозами γ – випромінювання *M. scrofulaceum* набувають сферичної форми та значної електронної щільності цитоплазми (стають непроникливими для електронного випромінювання), що, на нашу думку, і зумовлює їх значну стійкість до дії іонізуючої радіації.

Мікобактерії бичачого виду та атипові, опромінені дозами 154,8 Кл/кг (600 тис. Р) і вище, набувають дегенеративних змін, що призводить до втрати культурою здатності до репродукції.

7. Висновки.

1. Ультраструктура *M. bovis* і атипових нефотохромогенних (*M. intracellulareae*) після опромінення дозами γ – радіації в діапазоні 0,00645 – 0,0645 Кл/кг (25 – 250 Р) не змінюється, проте відмічено стимулюючий вплив невеликих доз радіації на їх репродуктивну активність – переважають мікробні клітини у процесі поділу (ізоморфного або брунькуванням).

2. Скотохромогенні мікобактерії (*M. scrofulaceum*) після опромінення дозами γ – променів у діапазоні 0,00645 – 0,0645 Кл/кг (25 – 250 Р) змінюють веретеноподібну форму на сферичну або овоїдну та мають

значну електронно-оптичну щільність цитоплазми, що визначає їх значну стійкість до дії радіації.

3. Доза, за якої *M. bovis* та атипові мікобактерії набувають дегенеративних змін, що призводять до репродуктивної загибелі культур – від 154,8 до 206,4 Кл/кг (600 тис. – 800 тис. Р).

Література

1. Abstracts of reports XVth congress of vinogradskyi society of microbiologists of Ukraine, September 11 – 15, 2017. Odesa. – Lviv, SPOLOM, 2017. – P. 199. Ukrainian.

2. Thomasa Jobin, María Ángeles Risaldea, Miriam Serranoc, Iker Sevilac, Mariví Geijoc, José Antonio Ortíz et al. The response of red deer to oral administration of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* and challenge with a field strain. *Veterinary Microbiology* 208 (2017) 195 – 202.

3. Kassich V.U. Mynluyvist mikobakteriy, epizootychnuy monitoring, zasoby ta zakhodu borotbu z tuberculozom tvarun v ymovah radiacyjnoho vplyvy: Thethis DVSc: – 2004. – 408 p. Ukrainian.

4. Kassich U. Y., Borzyak A. T., Kochmarskiy A. F. et. al. Tybercyloz zuvotnukh i meru borbu s nim. 1990. 225 – 322. Ukrainian.

5. Middleton A.M., Chadwick M.V., Nicholson A.G. et al.} T.L. Ratliff, R. Wilson Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with human respiratory mucosa *Tuberculosis* (2002) 82(2/3). 69 – 78.

6. Naito M, Fukuda T, Sekiguchi K, Yamada T. The domains of human fibronectin mediating the binding of a antigen, the most immunopotent antigen of mycobacteria that induces protective immunity against mycobacterial infection. *Biochem J* 2000; 347: 725 – 731.

7. Amminikutty Jeevan, Cathryn R. Formichella, Karen E. Russell and Vijaya R. Dirisala1 Guinea Pig Skin, a Model for Epidermal Cellular and Molecular Changes Induced by UVR in vivo and in vitro: Effects on *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guérin Vaccination Received 16 May 2012, accepted 22 July 2012, DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01218.x

8. Ullrich S. E. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat. Res.* 571, (2005). 185 – 205.
9. Saluha Y. T., Snitunskuy V. V. *Electronna micriskopiya biolohichnuh obektiv.* 1999. 152 – 173. Ukrainian.
10. Kang J-J., Luy Y., Zhao D-M., Tian L-H., Teng K-D., Zhou X-M. Antimicrobial activity of recombinant mature bovine neutrophil b-defension 4 on mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(6): 711 – 716.
11. Norval, M., P. McLoone, A. Lesiak and J. Narbutt The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photo- chem. Photobiol.* (2008) 84, 19 – 28.
12. McHam, J. B., E. Simpson, I. Dougherty, M. Bonokobara, K. Ariiz- umi, D. E. Lewis, D. B. Dawson, M. Duvic and P. D. Cruz Jr Activation of HIV in human skin by ultraviolet B radiation and its inhibition by NFkB blocking agents. *Photochem. Photobiol.* 74, (2002) 805–810.
13. Jeevan, A., A. K. Sharma and D. N. McMurray Ultraviolet radiation reduces resistance to Mycobacterium tuberculosis infection in BCG-vaccinated guinea pigs. *Tuberculosis (Edinb.)* 89, (2009). 431–438.
14. Cope R. B. Ultraviolet radiation enhances both the nodular and ulcerative forms of Mycobacterium ulcerans infection in a Crl: IAF(HA)-hrBR hairless guinea pig model of Buruli ulcer disease. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18, (2002). 271–279.
15. Halliday, G. M. Common links among the pathways leading to UV-induced immunosuppression. *J. Invest. Dermatol.* 130, (2010). 1209 – 1212.

References

1. Abstracts of reports XVth congress of vinogradskyi society of microbiologists of Ukraine, September 11 – 15, 2017. Odesa. – Lviv, SPOLOM, 2017. – P. 199. Ukrainian.
2. Thomasa Jobin, María Ángeles Risaldea, Miriam Serranoc, Iker Sevilac, Mariví Geijoc, José Antonio Ortíz et al. The response of red deer to oral administration of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* and challenge with a field strain. *Veterinary Microbiology* 208 (2017) 195 – 202.
3. Kassich V.U. Mynluyvist mikobakteriy, epizootychnuy monitoring, zasoby ta zakhodu borotbu z tuberculozom tvarun v ymovah radiacyjnoho vplyvy: Thethis DVSc: – 2004. – 408 p. Ukrainian.
4. Kassich U. Y., Borzyak A. T., Kochmarskiy A. F. et. al. Tybercyloz zuvotnukh i meru borbu s nim. 1990. 225 – 322. Ukrainian.
5. Middleton A.M., Chadwick M.V., Nicholson A.G. et al.} T.L. Ratliff, R. Wilson Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with human respiratory mucosa *Tuberculosis* (2002) 82(2/3). 69 – 78.
6. Naito M, Fukuda T, Sekiguchi K, Yamada T. The domains of human fibronectin mediating the binding of a antigen, the most immunopotent antigen of mycobacteria that induces protective immunity against mycobacterial infection. *Biochem J* 2000; 347: 725 – 731.
7. Amminikutty Jeevan, Cathryn R. Formichella, Karen E. Russell and Vijaya R. Dirisala1 Guinea Pig Skin, a Model for Epidermal Cellular and Molecular Changes Induced by UVR in vivo and in vitro: Effects on *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guérin Vaccination Received 16 May 2012, accepted 22 July 2012, DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01218.x
8. Ullrich S. E. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat. Res.* 571, (2005). 185 – 205.
9. Saluha Y. T., Snitunskuy V. V. Electronna micriskopiya biolohichnuh obektiv. 1999. 152 – 173. Ukrainian.

10. Kang J-J., Luy Y., Zhao D-M., Tian L-H., Teng K-D., Zhou X-M. Antimicrobial activity of recombinant mature bovine neutrophil b-defensin 4 on mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(6): 711 – 716.
11. Norval, M., P. McLoone, A. Lesiak and J. Narbutt The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photo- chem. Photobiol.* (2008) 84, 19 – 28.
12. McHam, J. B., E. Simpson, I. Dougherty, M. Bonokobara, K. Ariiz- umi, D. E. Lewis, D. B. Dawson, M. Duvic and P. D. Cruz Jr Activation of HIV in human skin by ultraviolet B radiation and its inhibition by NFkB blocking agents. *Photochem. Photobiol.* 74, (2002) 805–810.
13. Jeevan, A., A. K. Sharma and D. N. McMurray Ultraviolet radiation reduces resistance to Mycobacterium tuberculosis infection in BCG-vaccinated guinea pigs. *Tuberculosis (Edinb.)* 89, (2009). 431–438.
14. Cope R. B. Ultraviolet radiation enhances both the nodular and ulcerative forms of Mycobacterium ulcerans infection in a Crl: IAF(HA)-hrBR hairless guinea pig model of Buruli ulcer disease. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18, (2002). 271–279.
15. Halliday, G. M. Common links among the pathways leading to UV-induced immunosuppression. *J. Invest. Dermatol.* 130, (2010). 1209 – 1212.