

tional reactions, aminazine, barbital sodium, pentobarbital sodium, hexobarbital, thiopental sodium, chloral hydrate

УДК: 537.868.047:579.871.1(043.3)

## СТУПІНЬ АКТИВНОСТІ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ У ЦИРКУЛЮЮЧИХ ШТАМІВ ТОКСИНОУТВОРЮЮЧИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ

*С.В. Калініченко*

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення ступеню активності факторів патогенності циркулюючих культур токсиноутворюючих коринебактерій, виділених від хворих на ЛОР-патологію, здорових носіїв та осіб, обстежених з профілактичною метою.

З'ясовано, що всі досліджені штами мали високу здатність до адгезії та були спроможні інактивувати комплемент. Більшість досліджених штамів мали досить високу активність ферментів колонізації та інвазії. Ступінь активності вказаних факторів обумовлює, в значній мірі, епідемічну значущість циркулюючих штамів коринебактерій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фактори патогенності, токсиноутворюючі коринебактерії

Реалізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції на тлі вакцинопрофілактики відбувається переважно у вигляді бактеріоносійства, рівень якого може суттєво змінюватись [1, 2]. Різна інтенсивність циркуляції штамів пов'язана з періодичним формуванням епідемічно значущих, тобто більш вірулентних та пристосованих до колонізації епітелію популяцій збудника [3-5].

Інфікування здорових осіб у значній мірі обумовлено здатністю бактерій проникати через природні бар'єри та протидіяти неспецифічним факторам захисту організму людини [6, 7].

Ключовим механізмом заселення є адгезія бактерій, у той час як інвазію мікробів у міжклітинні прошарки обумовлюють, насамперед, гіалуронідаза і нейрамінідаза, а також антикомплементарні властивості бактерій [8, 9]. Ступінь активності вказаних ознак вказує на епідемічну значущість циркулюючих штамів [5-9].

Робота виконана в рамках НДР Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України "Вплив електромагнітних полів в широкому діапазоні частот на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку", № держреєстрації 0103U001403.

Тривала персистенція бактерій в організмі біологічного хазяїна є достатньо поширеною формою їх взаємодії і може проявлятися у вигляді хронізації інфекційного процесу чи формуванні бактеріоносійства [7-11]. В патогенезі формування тривалого проживання прокаріот виділяють два етапи взаємної адаптації хазяїна і паразита: колонізацію слизової оболонки та персистенцію патогена [10-12].

Ключовим механізмом колонізації є адгезія бактерій до епітелію слизових оболонок. Але, стійка адгезія і подальша колонізація макроорганізму відбуваються тільки тоді, коли мікроби можуть протистояти біоцидним та біостатичним факторам, одним з яких є комплемент. Цей фактор неспецифічної резистентності грає суттєву роль в захисті макроорганізму від чужосторонніх агентів. Тому при заселенні біологічних ніш макроорганізму бактерії мають уникати впливу комплементу, тобто вони повинні мати антикомплементарну активність [7, 9, 13].

В процесах колонізації коринебактеріями слизових оболонок, важливу роль відіграють і інші ферменти інвазії, до яких в першу чергу відносяться гіалуронідаза та нейрамінідаза [7, 9]. В подальшому, розмножуючись, коринебактерії продукують в значній кількості основний фактор патогенності – дифтерійний екзотоксин, який блокує синтез білка в органах макроорганізму, що найбільш інтенсивно наділені кров'ю (серцево-судинна система, міокард, периферична та центральна нервові системи, нирки та ін.) [5, 8].

Викладене свідчить про значущість вивчення факторів патогенності і ферментів інвазії циркулюючих штамів коринебактерій для подальшого епідемічного контролю за дифтерійною інфекцією.

У теперішній час, для визначення епідемічної значущості циркулюючих штамів коринебактерій користуються лише наявністю чи відсутністю у них здатності до токсиноутворення, не приймаючи до уваги здібність патогена до тривалої персистенції, що може сприяти формуванню стійкого бактеріоносій-

ства.

Мета роботи – вивчити ступінь активності факторів патогенності у циркулюючих штамів коринебактерій.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

diphtheriae mitis токсигенний (C.d.mitis tox+) – 36 штамів, Corynebacterium diphtheriae belfanti токсигенний (C.d.belfanti tox+) – 11 штамів, Corynebacterium ulcerans токсигенний (C.ulcerans tox+) – 5 штамів; вилучені від хворих на ЛОР-патологію, здорових носіїв та осіб, обстежених з профілактичною метою у період 2000-2005 рр. (м. Харків).

Виділення та ідентифікацію мікробів проводили у відповідності з Наказом №192 від 03.08.1999 р. МОЗ України «Про заходи щодо покращення бактеріологічної діагностики дифтерії в Україні».

Приготування поживних середовищ здійснювалось відповідно ГОСТу 10.444. 1 – 84 (СТСЭВ 3833-82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, які викладено у сертифікатах до продукції, а також за Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s, Чехія) по шкалі McFarland згідно інструкції до приладу [14].

Синхронізація культур перед проведенням дослідів досягалася одноразовим впливом низької температури [15].

Спектрофотометричні вимірювання проводили на «Spcord uv vis» (Німеччина) при 30°C.

Вивчення адгезивних ознак коринебактерій проводили згідно з методикою В.І.Бриліса зі співавторами [16].

Гіалуронідазну активність виявляли за схемою McClean у модифікації Кур'яти Н.В., 2005 [17]. Суспензії мікроорганізмів в кількості 0,5 мл вносили до пробірок, які містили 1,5 мл робочої дози гіалуронової кислоти. Пробірки інкубували при 37°C та через 120 хвилин міряли каламутність на спектрофотометрі при 350 нм. В якості контролів ставили реакцію з гіалуронідазоактивним референс-штамом Staphylococcus aureus ATCC 25923 та залишали одну пробірку з бульйоном та гіалуроновою кислотою не засіяною. В кінці дослідження додавали катіонний детергент ацетілтриметіламонію бромід. Результати

Об'єктом дослідження були 112 штамів токсиноутворюючих коринебактерій: Corynebacterium diphtheriae gravis токсигенний (C.d.gravis tox+) – 60 штамів, Corynebacterium

виражали в умовних одиницях (ум.од.).

Розрахунок проводили по формулі:

$$E = \frac{(S_n - S_k)}{t}, \quad (1)$$

де  $E$  – активність ферменту,

$S_n$  – початкова концентрація (од. опт. густ.)

$S_k$  – кінцева концентрація (од. опт. густ.)

$t$  – час

*Вивчення нейрамінідазної активності.*

Нейрамінідазну активність вивчали за допомогою комерційних тест-систем NEIRAMINOtest (API bioMerieux, France). Активність нейрамінідази визначали за ступенем розщеплення сіалових кислот в супернатанті [18]. При визначенні ступеню активності даного ензиму користувалися шкалою, згідно якої активність ферменту оцінювалась як низька за показниками в межах 0–2,0 ммоль/мл, середня – 2,1–8,9 ммоль/мл, висока – 9,0–16,0 ммоль/мл, дуже висока – 16,1 ммоль/мл і вище [19].

*Вивчення антикомплементарної активності.* Антикомплементарну активність (АКА) штамів коринебактерій визначали за допомогою фотометричного методу [13, 20]. В якості джерела комплекменту використовували ліофілізовану сироватку морської свинки (виробництва ВАТ «Біолек», м. Харків). У дослідних пробах об'єднували по 0,1 мл маточної суспензії коринебактерій і комплекменту, концентрація якого в фізіологічному розчині становила 20 СН<sub>50</sub>. В якості контролю використовували проби, в які замість суспензії коринебактерій додавали буферний розчин. Пробірки інкубували упродовж 2-х годин при 37 °С. Потім додавали по 3 мл 5% суспензії еритроцитів барана в фосфатному буфері (рН 7,2–7,4), сенсibiliзованих гемолітичною сироваткою, після чого суміш інкубували при 37 °С упродовж однієї години. Реакцію зупиняли, витримуючи пробірки 10 хвилин у холодильнику при температурі 4 °С. Пробірки центрифугували при 2000 об/хв 10 хвилин і вимірювали екстинцію при  $\lambda=480$  нм. АКА виражали в умовних анти-СН<sub>50</sub> одиницях розрахованих за формулою:

$$АКА = \frac{(E_k - E_d) \times C}{E_s}, \quad (2)$$

де  $E_k$  і  $E_d$  – контрольне і дослідне значення екстинції (од. опт. густ.),

$C$  – початкова концентрація комплекменту

( $CH_{50}$  – одиниць),  
 $E_s$  – екстинція суспензії коринебактерій.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Здатність коринебактерій до адгезії є одним з факторів, що забезпечують персистенцію мікроорганізмів в біологічних нішах хазяїна [5, 7, 9].

Адгезія не є суто механічною взаємодією з клітинами макроорганізму. Безпосередня взаємодія адгезинів з рецепторами клітин еукаріот призводить до активації систем, які передають сигнали в середину клітин макроорганізму. У патогенних коринебактерій адгезинами є фімбрії, поверхневі білки та тейхоеві кислоти [7, 9].

Оцінку адгезивних ознак коринебактерій проводили згідно середнім показникам адгезії (СПА), коефіцієнту адгезії (КА) та індексу адгезивності мікроорганізмів (ІАМ).

Перша характеристика відображає середню кількість мікробних клітин прикріплених на одному еритроциті, друга – відсоток еритроцитів, що приймали участь в адгезії, а третя – відношення середньої кількості мікробних клітин розташованих на одному еритроциті до величини коефіцієнту адгезії в перерахунку на 100.

Щодо критеріїв адгезивності, то мікроорганізм вважають неадгезивним при  $ІАМ \leq 1,75$ ; низькоадгезивним – від 1,76 до 2,5; середньоадгезивним – від 2,51 до 4,0, та високоадгезивним при  $ІАМ$  більш ніж 4,0 [16].

Дослідження адгезивних властивостей токсиноутворюючих коринебактерій показало, що циркулюючі культури проявляли високу здатність прикріплюватись до клітин крові людини (рис. 1).

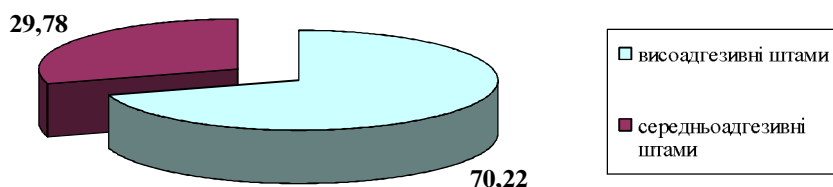


Рис. 1. Розподіл штамів по активності показників адгезії (частка штамів, %)

В середньому, циркулюючі штами мали наступні показники ступеню активності адгезивного процесу: СПА ( $4,51 \pm 0,16$ ), КА ( $85,37 \pm 0,88$ ), ІАМ ( $5,27 \pm 0,15$ ). Найбільш висока здатність до адгезії була притаманна штамам *C.ulcerans tox+* та *C.d.gravis tox+* (табл. 1).

Більшість середньоадгезивних штамів була вилучена від здорових носіїв, та осіб, яких було обстежено з профілактичною метою. Усі високоадгезивні штами токсиноутворюючих коринебактерій були вилучені від хворих на ЛОР-патологію.

Тривалість персистенції бактерій в значній мірі обумовлена здатністю мікроорганізмів успішно протистояти впливу захисних факторів макроорганізму, в першу чергу комплекменту.

Як відомо, функції комплекменту різноманітні: він приймає участь в лізисі мікробних та інших клітин (цитотоксичний вплив); має хемотаксичну активність; приймає участь в анафілаксії та відіграє важливу роль в опсонізації, фагоцитозі та позаклітинному кілінгу мікроорганізмів [7, 9, 13, 19].

Таблиця 1

Показники адгезії у циркулюючих штамів коринебактерій

Назва штаму	Кількість штамів	Показники адгезії (M±m)		
		СПА	КА (%)	ІАМ
<i>C.d.gravis tox+</i>	60	$4,64 \pm 0,15$	$85,6 \pm 0,81$	$5,42 \pm 0,18$
<i>C.d.mitris tox+</i>	36	$4,34 \pm 0,18$	$85,2 \pm 0,92$	$5,09 \pm 0,12$
<i>C.d.belfanti tox+</i>	11	$4,26 \pm 0,12$	$84,8 \pm 0,83$	$5,02 \pm 0,18$
<i>C.ulcerans tox+</i>	5	$4,78 \pm 0,18$	$85,9 \pm 0,94$	$5,56 \pm 0,13$

За даними літератури у багатьох видів патогенних бактерій виявлена здатність до інактивації системи комплекменту [13]. Така здатність притаманна для *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.histoliticum*, *S.pyogenes*, що пов'язується як із секрецією специфічних протеаз,

так і з наявністю спеціалізованих сполук клітинної мембрани, які відповідають за інактивацію окремих компонентів комплекменту.

Усі досліджені нами циркулюючі штами коринебактерій мали антикомплементарну активність, яка в середньому склала у штамів

*C.d.gravis tox+* – (2,9±0,22) ум.од., у штамів *C.d.mitis tox+* – (2,7±0,21) ум.од., у штамів *C.d.belfanti tox+* – (2,5±0,22) ум.од., а у штамів *C.ulcerans tox+* – (2,1±0,17) ум.од. в перерахунку на анти-С'Н<sub>50</sub> одиниці.

Найнижча антикомплементарна актив-

ність була у штамів *C.ulcerans tox+*, тоді, як у штамів *C.d.gravis tox+* вказана активність була в 1,1-1,4 рази вища у порівнянні з іншими штамми досліджених коринебактерій (рис. 2).

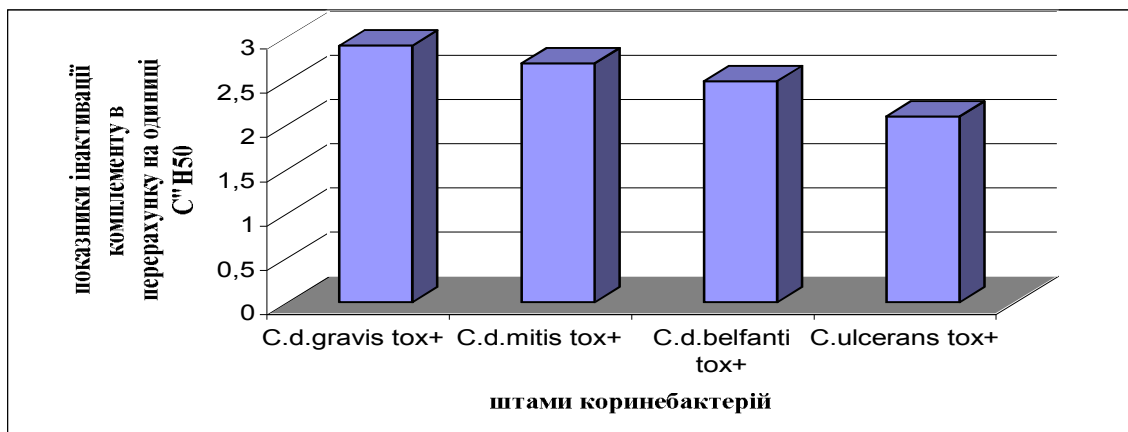


Рис. 2. Антикомплементарна активність штамів токсиноутворюючих коринебактерій

Більшість патогенних мікробів продукують ферменти, які сприяють проникненню та розповсюдженню збудника до організму хазяїна. Один з таких ензимів – гіалуронідаза. Він розщеплює гіалуронову кислоту, яка є основним компонентом сполучної тканини, і заважає проникненню крізь неї чужорідних агентів. Цей фермент відноситься до числа ендогексамінідаз, що викликають полімеризацію чи гідролізацію гіалуронової кислоти. При цьому відбувається розрив глюкозаміних зв'язків у субстраті до N-глюкозаміна і

глюкуронової кислоти. Одним з наслідків дії гіалуронідази є зростання проникливості кровоносних судин та вихід плазми за їх межі, що призводить до набряку навколишніх тканин.

Дослідження показали, що тільки 3 із 112 штамів виявились гіалуронідазонегативними (рис. 3). Усі гіалуронідазонегативні штамми відносились до біовару гравіс та були вилучені від осіб, досліджених із профілактичною метою.



Рис. 3. Розподіл штамів за гіалуронідазною активністю (частка штамів, %)

Найбільш високу гіалуронідазну активність проявляли циркулюючі штам *C.d.gravis tox+* – (0,47-0,49) ум. од. Штами *C.d.mitis tox+* і *C.d.belfanti tox+* мали показники –

(0,3-0,33) ум. од. та (0,24-0,27) ум. од. відповідно. Найбільш низькою гіалуронідазною активністю була у штамів *C.ulcerans tox+* – (0,16-0,19) ум. од. (рис. 4).

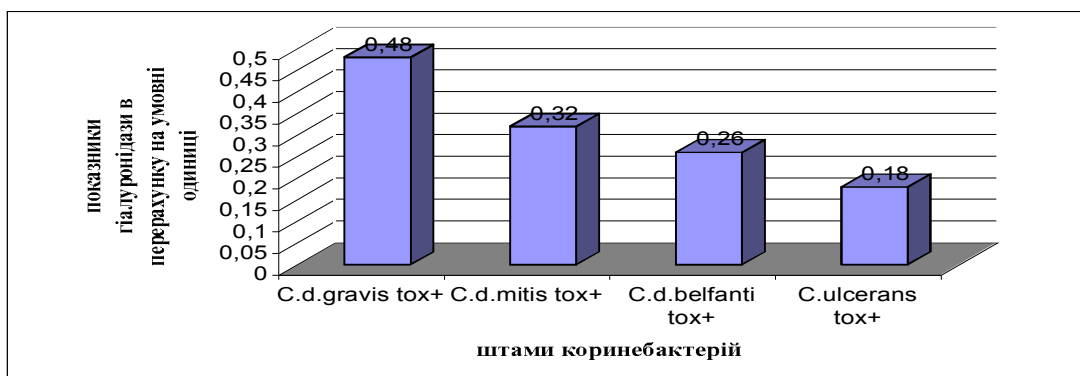


Рис. 4. Гіалуронідазна активність циркулюючих штамів коринебактерій

Виходячи з отриманих результатів можливо зробити припущення, що гіалуронідазна активність залежить не тільки від ступеню агресивності коринебактерій, але й від біоваріанту даного мікробу. Це може бути пов'язано з наявністю або відсутністю певних ферментів метаболічного циклу.

Нейрамінідаза (сіалідаза, КФ 3.2.1.18) розщеплює сіалову кислоту, що входить до складу поверхневих рецепторів клітин, завдяки чому останні набувають здатності взаємодіяти з адгезинами мікробів або з їх токсинами. За допомогою цього ферменту мікроби долають перший захисний бар'єр макроорганізму – муциновий прошарок, що вкриває поверхню слизових оболонок та має

значну кількість сіалових кислот. Слиз втрачає колоїдні властивості та руйнується, а епітеліальні клітини слизових оболонок стають доступними для колонізації. Цей ензим сприяє проникненню мікробів у клітину хазяїна та подальшому заселенню ними біологічних ніш [7, 9, 18].

Активність нейрамінідази умовно підрозділяють на низьку (0-2,0 ммоль/мл), середню (2,1-8,9 ммоль/мл), високу (9,0-16,0 ммоль/мл) та дуже високу (16,1 ммоль/мл і вище) [18].

Було встановлено, що всі досліджені нами штамми токсиноутворюючих коринебактерій продукували фермент нейрамінідазу, але в різних концентраціях (табл. 2).

Таблиця 2

## Розподіл взятих у дослід штамів коринебактерій по активності нейрамінідази

Штами коринебактерій	Кількість штамів	Активність нейрамінідази			
		низька	середня	висока	дуже висока
<i>C.d.gravis tox+</i>	60	-	15	30	15
<i>C.d.mitis tox+</i>	36	-	-	14	22
<i>C.d.belfanti tox+</i>	11	-	-	11	0
<i>C.ulcerans tox+</i>	5	-	5	-	-
Всього	112	-	20	55	37

Штамів з низькою нейрамінідазною активністю серед циркулюючих токсиноутворюючих коринебактерій виявлено не було. Питома вага штамів з середньою нейрамінідазною активністю склала 17,85%, а з дуже високою – 33,05%. Найбільша кількість штамів 49,1% мала високу нейрамінідазну актив-

ність.

Експериментально визначено, що штамми *C.d.mitis tox*, *C.d.belfanti tox+* та більшість штамів *C.d.gravis tox+* мали високу активність цього ферменту, тоді як всі взяті у дослід штамми *C.ulcerans tox+* – середню (рис. 5).

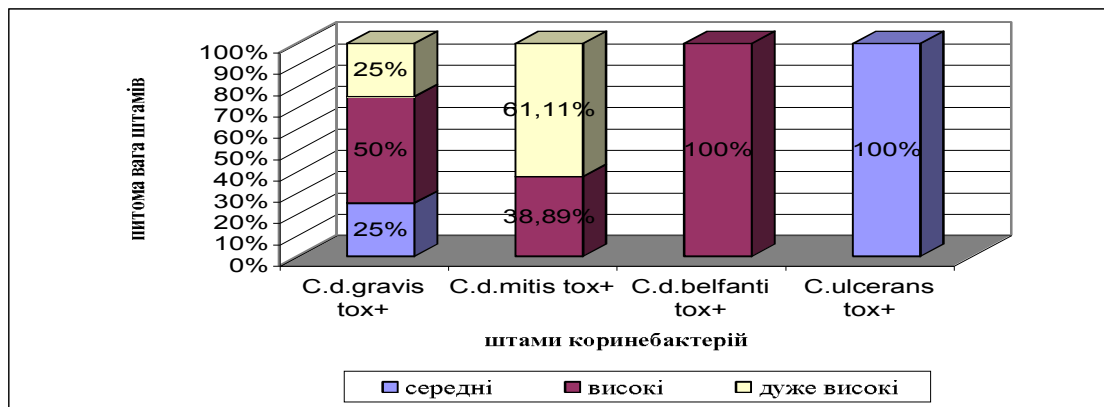


Рис. 5. Розподіл циркулюючих штамів по активності нейрамінідази

Штами, вилучені від хворих на ЛОР-патологію мали високу або дуже високу нейрамінідазну активність. Токсинуотворюючі коринебактерії, вилучені від здорових носіїв та осіб, обстежених з профілактичною метою, мали середню нейрамінідазну активність. Це може бути пов'язано зі ступенем агресивності досліджених бактерій.

Таким чином, незважаючи на низький дифтерії та джерелом дифтерійної інфекції. На наш погляд, на тлі достатнього імунного прошарку населення, визначення ступеню активності факторів патогенності у циркулюючих штамів коринебактерій є важливим для подальшого епідемічного контролю за дифтерійною інфекцією.

## ВИСНОВКИ

1. Усі взяті в дослідження циркулюючі культури токсинуотворюючих коринебактерій мали високу здатність до адгезії.
2. Спроможність інактивувати комплемент виявлена у всіх штамів досліджених коринебактерій. Антикомплемтарна активність була вищою в 1,1-1,4 рази у штамів *C.d.gravis tox+* порівняно з іншими культурами збудника дифтерії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д., и др. -М.:Медикас. - 1996. - 254 с.
2. Anderson J., Huppold C., McLeod J. // J. Path. Bact. - 2001. - Vol. 34. - P. 667-681.
3. Подаваленко А.П., Головач Г.С., Карлова Т.А., и др. // Эпидемиология экология и гигиена: Сборник материалов 7-ой итоговой региональной конференции, посвященной 200- летию Харьковской высшей медицинской школы. - Харьков. - 2004. - Ч.2. - С. 15-19.
4. Марков В.В. // Журн. эпидем. - 2000. - №1. - С. 21-28.
5. Riegel, P., R. Heller, G. Prevost // Clin. Microbiol. Rev. - 2005. - Vol. 7. - P. 1107-1111.
6. Волянский Ю.Л., Бабич Е.М., Москаленко В.Ф., и др. Механизмы саморегуляции в микробиоценозах и новые аспекты профилактики менингококковой инфекции. / Под ред. Волянского Ю.Л. - Харьков. - 1999. - 280 с.
7. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. - 2000. - № 4 (прил.). - С.82-85.
8. Casadevall A., Pirofski L.-A. // Infection and Immunity. - 1999. - Vol.67. - №8. - P.3703-3713.
9. Бухарин О.В. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. - 2000. - № 4 (прил.). - С.4-7.
10. Jack R.W., Tagg J.R., Ray B. // Microbiol. Rev. - 2005. - Vol.59. - № 2. - P.171-200.
11. Кветная А.С., Иванова В.В., Корженевская Т.Б. // Журн. микробиол. - 2000. - № 4. - С. 31-36.
12. Ценева Г.Я., Щедеркина Е.Е. // Журн. микробиол. - 2000. - № 6. - С. 10-13.

13. Брудастов Ю.А. Антикомплементарная активность бактерий. Автореф. дис... канд.мед.наук. - Челябинск. - 1992. - 22 с.
14. Волянський Ю.Л., Мироненко Л.Г., Калініченко С.В., и др. Стандартизація приготування мікробних суспензій. / Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006. Міністерство охорони здоров'я України; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ).
15. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. -М.:Медицина.-1992. - С.29-59.
16. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., и др. // Лабораторное дело. - 1986. - № 4. - С.112-114.
17. Кур'ята Н.В. Адгезивні та імуномодуючі властивості бактерій роду *Lactobacillus*: Дис...канд. биол. наук: 03.00.07. - Одесса. - 2005. - 171 с.
18. Метод. указ. к лаб. работам по клинической биохимии. -Х.:УИУВ (каф.мед.биох.). - 1988. - 116 с.
19. Вишнякова Л.А., Резцова Ю.В. // ЖМЭИ. - 1990. - № 2. - С.108-109
20. Лабинская А.С., Блинкова А.П., Ещина А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований. -М.:Медицина. - 2004. - 576 с.

## **СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ У ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ШТАММОВ ТОКСИНООБРАЗУЮЩИХ КОРИНЕБАКТЕРИЙ**

*С.В. Калиниченко*

*Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проведено изучение степени активности факторов патогенности циркулирующих токсинообразующих коринебактерий, выделенных от больных ЛОР-патологией, здоровых носителей и лиц, обследованных с профилактической целью.

Установлено, что все исследованные штаммы обладали высокой способностью к адгезии и инактивировали комплемент. У большинства исследованных штаммов активность ферментов колонизации и инвазии была на высоком уровне. Степень активности указанных факторов обуславливает, в значительной мере, эпидемиологическую значимость циркулирующих штаммов коринебактерий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** факторы патогенности, токсинообразующие коринебактерии

## **THE LEVEL OF ACTIVITY OF PATHOGENICITY FACTORS OF THE TOKSINFORMING CORYNEBACTERIA CIRCULATORY STAINS**

*S.V. Kalinichenko*

*Mechnikov-Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov*

---

### **SUMMARY**

The level of activity of pathogenicity factors of circulatory toksinforming Corynebacteria, selected from patients with pathology of ear, nose and throat, healthy carriers and persons inspected with a prophylactic purpose, was studied.

It was found out, that all explored stains had a high capacity for adhesion and inactivated complement. The most explored stains had a high indexes of activity of colonization and invasion enzymes. The level of activity of the indicated factors cause, to a great extent, epidemiological consequence of Corynebacteria circulatory stains.

**KEY WORDS:** pathogenicity factors, toksinforming Corynebacteria

*УДК: 579.222+615.012*

## **ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ**

*И.С. Леонова, В.И. Падалко*

*НИИ биологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, Украина*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Установлено, что фенобарбитал, существенно не влияя на морфологию, смертность и интенсив-