

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «РИФИЗОСТРЕП» ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Г. Х. Мамадуллаев, доктор ветеринарных наук

У. М. Файзиев, соискатель

О. К. Джуракулов, докторант

А. Т. Тухлиев, соискатель

Научно-исследовательский институт ветеринарии, пос. Тайлак, Республика Узбекистан

Резюме. В статье приведены результаты лабораторных испытаний нового противотуберкулезного препарата «Рифизостреп». Препарат испытан прямым и непрямым бактериологическими методами, а также в организме морских свинок, зараженных микобактериями туберкулеза типа *M. tuberculosis*. Результаты опытов обобщены по данным бактериологических и патологоанатомических исследований и были подтверждены достаточной антимикробной эффективностью препарата «Рифизостреп» против микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: рифизостреп, микобактерия, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, вирулент, бактерицид, туберкулинизация, патанатомия, бактериология, аллергия, диагноз.

Summary. The results of article is a laboratory researches of a new antituberculous drug «Rifizostrep». The drug is tested direct and indirect by bacteriological methods and on organism of common porpoises infected mycobacterium tuberculosis of type *M. tuberculosis*. Results of experiences are generalised according to bacteriological and pathanatomical researches and was is reached sufficient antimicrobial efficiency of a drug «Rifizostrep» against mycobacterium tuberculosis.

Keywords: Rifizostrep, mycobacterium, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, virulentus, bactericid, bacteriological, allergy, diagnosis.

Введение. Туберкулез представляет большую угрозу человечеству с древних времен. По этой причине туберкулез отнесен в число глобальных социально значимых заболеваний [6].

Последние годы существует проблема моно- и полирезистентности микобактерий туберкулеза по отношению к различным лекарственным препаратам, что приводит к затруднению их лекарственной терапии. Длительное и нерациональное применение бактериальных препаратов, а также комбинации туберкулеза с ВИЧ-инфекцией могут приводить к различным осложнениям. Причина распространения туберкулеза в большей степени связана с возрастанием резистентности и мультирезистентности микобактерий *M. tuberculosis* по отношению к одному или нескольким лекарственным средствам (изониазид, рифампицин) [2, 4].

В связи с вышеизложенным создание новых комбинированных лекарственных средств против возбудителей туберкулеза является актуальной проблемой современной медицины и ветеринарии [1]. В данном направлении учеными лаборатории туберкулеза Узбекского научно-исследовательского института ветеринарии создана новая комбинированная форма противотуберкулезного препарата, способствующая повышению воздействия по отношению к моно- и полирезистентным микобактериям, а также снижению их отрицательного действия на организм. На основе известного противотуберкулезного препарата - гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид), создана его комбинированная форма.

Целью настоящей работы было установление эффективности разработанного препарата при *in vitro* и *in vivo* экспериментах [3].

Материалы и методы. Препарат «Рифизостреп» была исследована на предмет ее действия на штаммы *M. bovis* и *M. tuberculosis*. Колонии штаммов микобактерий исследованы **непосредственным и посредственным** бактериологическим методом [5].

Для этого были приготовлены 0,5- и 1%-е стерильные растворы препарата. На приготовленных концентрациях препарата в течение определенного времени были инкубированы

бактериальные колонии *M. bovis* и *M. tuberculosis*, которые далее обрабатывались методом Гон-Левенштейн - Сумиоши и после очищения от остатков препарата были посеяны в стерильные питательные среды Гельберга (**непосредственный метод**). При **посредственном методе** проводили пересев предварительно выделенных культур микобактерий туберкулеза на среды, содержащие лекарственный препарат. В качестве контроля использовали *M. bovis* и *M. tuberculosis* на питательной среде, не содержащей препарат. Наблюдения проводилось в течение 90 дней.

Для изучения противотуберкулезной активности препарата в живом организме (*in vivo*) проведены эксперименты на 15 морских свинках. Перед началом опыта морских свинок исследовали на туберкулез аллергически с ППД-туберкулином. Морским свинкам подкожно был введен ППД-туберкулин в дозе 0,1 мл/25 ТЕ. Результаты реакции были определены через 48 ч при помощи кутиметра. Для эксперимента подобрали животных, не реагирующих на аллерген (табл. 1).

Таблица 1. Схема опыта по изучению специфической активности препарата «Рифизостреп» на морских свинках

№ гр.	Кол-во голов	Вид микобактерий	Доза заражения мг/кг	Доза препарата мг/кг	Способ введения препарата	Интервал применения
1	9	<i>M. tuberculosis</i> № 7880	0,03	10	«Рифизостреп» подкожно	5 дней
2	3	<i>M. tuberculosis</i> № 7880	0,03	10	Изониазид Per os	5 дней
3	3	<i>M. tuberculosis</i> № 7880	0,03	Контрольная группа	Без препарата	—

После этого всех опытных и контрольных групп морских свинок заражали штаммом *M. tuberculosis* № 7880 подкожно в дозе 0,03 мг/кг. На 24-й день после заражения через каждые 5 дней 1 раз животным подкожно вводили рифизостреп. Опыты продолжались 90 дней.

Результаты исследований. Результаты определения антибактериальной активности препарата «Рифизостреп» бактериологическим методом приведены в табл. 1.

В непосредственном методе исследований живые колонии микобактерии, обработанные препаратом и бактериоскопически окрашенные по методу Циля - Нильсена в мазках под микроскопом, не обнаружены палочки микобактерий (увеличение 12 x 90 и 12 x 100). Обнаружены только деструктурные элементы клеток, окрашенные в синий цвет, тогда как в контрольных мазках (без препарата) обнаружены туберкулезные палочки, окрашенные в ярко красный цвет.

Таблица 2. Антибактериальная активности препарата «Рифизостреп»

№	Вид МВТ	Конц. препарата, %	Срок инкубации	Результат	№	Вид микобактерий	Кони. препарата, %	Срок инкубации	Результат
Непосредственный метод					Посредственный метод				
1	<i>M. tuberc.</i> № 7880 <i>M. bovis</i> 8-03	0,5	30 мин. 1 ч 3 ч 1 сут	-	1	<i>M. tuberc.</i> № 2520, <i>M. bovis</i> 149	0,5	0	-
2	<i>M. tuberc.</i> № 7880 <i>M. bovis</i> 8-03	1,0	30 мин. 1 ч 3 ч 1 сут	-	2	<i>M. tuberc.</i> № 2520, <i>M. bovis</i> 149	1,0	0	-
3	<i>M. tuberc.</i> № 7880 <i>M. bovis</i> 8-03	Конт- рольная	—	+	3	<i>M. tuberc.</i> № 2520, <i>M. bovis</i> 149	Конт- рольная	—	+

Примечание. - (минус) - отсутствие роста колонии микобактерий; (+) - рост колонии микобактерий.

При *посредственном методе* обработке колоний микобактерий проводили пересев предварительно выделенных культур микобактерий туберкулеза на среды, содержащие лекарственный препарат. Как видно из данных табл. 1, культуры микобактерий, посеянные на питательные среды с добавлением 0,5- и 1,0%-й концентрации препарата, ни в одном образце в пробирках рост микобактерий туберкулеза не наблюдался. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что препарат «Рифизостреп» оказывает положительное бактерицидное и бактериостатическое действие на микобактерии вирулентного туберкулеза.

Далее нами проведены эксперименты по изучению противотуберкулезной активности препарата «Рифизостреп» на 15 морских свинок (табл. 2). Через 24 дня после заражения животным 1-й группы из 9 голов парентерально вводили препарат, 2-й опытной группе из 3 голов перорально применяли препарат изониазид, 3-я группа контрольно-зараженные (см. табл. 1).

После завершения срока исследований были проведены вскрытия всех морских свинок и исследованы патологоанатомически [3].

При вскрытии морских свинок, зараженных *M. tuberculosis* № 7880, с последующим их лечением препаратом «Рифизостреп» при забое во внутренних органах и лимфатических узлах не обнаружены видимые патологические изменения специфичные для туберкулеза.

При забое морских свинок, зараженных *M. tuberculosis* № 7880, с последующим их лечением препаратом «Изониазид», в легких и печени морских свинок обнаружено увеличение органа в объеме, 2-3 белых некротических очагов, в других паренхиматозных органах и лимфатических узлах заметных патологических туберкулезных изменений не обнаружено.

При исследовании внутренних органов контрольной группы обнаружены казеознонекротические очаги тотального характера. Так же обнаружено увеличение объема печени в 2-3 раза, а паренхима на 50 % подвергалась казеозному некрозу. В селезенке и почках обнаружены аналогичные изменения.

Заключение. В *in vitro* опытах против возбудителей туберкулеза препарат «Рифизостреп» обладал высокой бактериостатической и бактерицидной активностью.

Установлено, что у зараженных туберкулезом морских свинок после применения препарата «Рифизостреп» в организме туберкулез не развивается.

В контрольной группе морских свинок, зараженных возбудителем туберкулеза, не получивших препарат «Рифизостреп», наблюдалось выраженное диффузное развитие казеознонекротического очага туберкулеза.

Препарат «Рифизостреп» по сравнению с изониазидом проявляет ярко выраженную антимикробную активность, что открывает перспективы продолжения исследований в данном направлении.

Список использованных источников

1. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В. Ф. Ковалев, И. Б. Волков [и др.]. - М.: АГРОПРОМИЗДАТ, 1988.-222 с.
2. Лечение туберкулеза: рекомендации для национальных программ. - ВОЗ. - Женева, 1998. - Пер. с англ. - 88 с.
3. Рекомендация по лабораторной диагностике туберкулеза. - Омск, 1988. - 64 с.
4. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. - ВОЗ. - Женева, 1998. - Пер. с англ. - 47 с.
5. Ященко, Т. Н., Мечева И. С. Руководство по лабораторным исследованиям при туберкулезе / Т. Н. Ященко, И. С. Мечева. - М. : Медицина, 1973. - С. 53-77.
6. Espinal, M. A. The global situation of MDR-TB // Tuberculosis. - 2003. - Vol. 83. - P. 44-45.