

ТУБЕРКУЛЁЗ МИКОБАКТЕРИЯЛАРГА ҚАРШИ  
ЯНГИ ПРЕПАРАТ

## Аннотация

В статье представлен научная разработка по борьбе с туберкулёзом животных методом химиопрофилактики с применением нового препарата "Рифизостреп" разработанного учеными лаборатории по изучению туберкулёза НИИ Ветеринарии. Препарат испытан на стерильность, токсическое действие и на безвредность. In vitro бактериологическим методом определен бактерицидный активность препарата против ми- кобактерии туберкулёза.

## Summary

The article presents a scientific development to combat against animals' tuberculosis by the method of chemoprophylaxis using the new drug "Rifzostrep" developed by scientists from Research Institute of Veterinary Medicinelaboratory for the study of tuberculosis. The drug was tested for sterility, toxic effects and harmlessness. The bactericidal activity of the drug against the causative agent of tuberculosis was determined in vitro by the bacteriological method.

**Ключевые слова:** Рифизостреп, синергизм, пролонгация, комбинация, микобактерия, туберкулёз, *M.bovis*, *M. tuberculosis*, бактериология, аллергия, антиминокроб, персистенция, диагностика.

Республикада қорамоллар туберкулёзининг эпизоотик жараёни динамикасининг ретроспектив таҳлили асосида касалликни бартараф қилиш адекват чоратadbирлари ишлаб чиқишнинг илмий асосларини янги такомиллаштирилган кимёпрофилактика услуби жорий этиш орқали касалликка қарши курашиш ва олдини олиш муҳим аҳамият касб этади. Қиёсий-тарихий ва қиёсий географик тахдиллар асосида касалликни бартараф этишнинг мукамал мезонларини ишлаб чиқиш самарали натижалар беради. Янги ишлаб чиқиладиган такомиллаштирилган кимёпрофилактика услуби мамлакатимизда ва чет элларда ўтган давр ичида яратилган ва жорий этилган кимёпрофилактика услублари билан таққосланган ҳолда тадқиқ қилинди. Такдим этиладиган ушбу мақола қорамоллар орасида туберкулёз касаллигининг олдини олиш ва қарши курашишда муҳим восита бўлиб хизмат қилади ва ишончли натижалар беради, шунингдек, ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга.

Ўзбекистан Республикасининг «Аҳолини сил касаллигидан муҳофаза қилиш тўғрисида»ги (11.05.2001 й. №215-11) қонунига мувофиқ, асосий принципларининг 4-моддасида эпидемиологик ва эпизоотология текширишлар доимий ва изчил-ликда олиб борилиши шарт, 8-моддада белгиланган тартиб ва муддатларда мажбурий тарзда туберкулин ёрдамида ташхис қўйишдан ўтказиш, деб белгиланган.

Сўнгги 40-50 йил давомида кўплаб ривожланган давлатларда касалликка қарши кураш комплекс чоратadbирларида кимёвий препаратлар қўллаш ёрдамида олдини олиш ва қарши кураш усуллари кенг қўлланилди. Жумладан, АҚШ, Италия, Франция, Польша, Германия, Россия, Украина, Қозоғистон, Ўзбекистан ва бошқа давлатлар олимлари томонидан кенг қамровли тадқиқотлар ўтказилган ва бу услуб ёрдамида жуда кўплаб ҳайвонлар бош сонини туберкулёздан асраб қолишга эришилган.

Алмата вилояти Енбекшиқазак "Талгар" хўжалигида қорамолларнинг *M. tuberculosis* - одамларда касаллик чақирувчи тури билан зарарланганлиги аниқланган. Касаллик манбаи бўлиб фермага яқин жойда туберкулёз билан касалланган одамлар яшаган жой хизмат қилган.

Фермани соғломлаштириш учун кимёпрофилактика услуби тадқиқ этилган. Янги тугилган бузоқлар КазВИТИ туберкулёзга қарши препарати билан ҳар 10 кун оралиги билан 2 ой қўлланилган (10 мг/кг дозада). Жами 2959 бош бузоққа кимёпрофилактика услуби қўлланилган. Шу усул орқали хўжалик 3 йил ичида туберкулёздан соғломлаштирилган ва кейинги 6 йил давомида мазкур хўжаликда туберкулёз аниқланмаган.

Туберкулёз кўзгатувчиларига қарши изониазид, фтивазид, рифампицин, рифабутин, стрептомицин, канамицин, пиразинамид, этионамид ва бошқа препаратларнинг бир-бирига ўзаро мутаносибликдаги комбинациялари касалликка қарши курашишда, айниқса, резистент штаммларга қарши курашишда жуда фаол бактерицид натижа бериши охириги йилларда фтизиатрия фанида кенг тадқиқ қилинмоқда. Виз ҳам ўз тадқиқотларимизда туберкулостатик препаратларнинг янги комбинацияси орқали қорамоллар туберкулёзига қарши курашиш учун такомиллаштирилган кимёпрофилактика услубини яратиш ва амалиётга жорий этиш ни мақсад қилиб олдик. Бунинг натижасида туберкулёз бўйича шартли соғлом ва носоғлом хўжаликларда кўплаб насли маҳсулдор қорамолларни касалликдан сақлаб қолишда янги препарат комбинацияси муҳим восита бўлиб хизмат қилади. Тадқиқотларнинг бажа-рилиши натижасида чорвачилик соҳасида ҳайвонлар туберкулёз касаллигига қарши курашишнинг янги технологик услуби яратилади. Янги препаратнинг ишлаб чиқариш технологияси регламента тузилади. Ушбу услуб ёрдамида қорамолчилик сут маҳсулот фермаларини туберкулёздан соғломлаштириш муддатлари кескин қисқаради. Касаллик бўйича носоғлом ферма-



ларда шартли соғлом моллар организмни муҳофаза қилишга эришилади ва касаллик оқибатида келтириладиган катта ижтимоий ва иқтисодий зарарнинг олди олинади.

Бундан ташқари, туберкулёз бўйича носоғлом ҳўжаликларда латент микробизм жараёни ҳам кечади. Сабаби, мол организми ёш даврида (бузоқлигида) инфекцияни юктирган бўлади ва микобактерия таёқчалари айрим ички-аъзо ва лимфа тугунларида пассив ҳолатда яшаб қолади. Ёш мол вояга етиб, ғунажин бўлгандан сўнг туғиб, сут-маҳсулоти бера бошлагач, табиийки, организмнинг резистентлиги пасив саяди. Шу фурсатда пассив яшаб қолган туберкулёз таёқчалари қайта фаоллашади ва сигирлар организмидан касаллик ривожланади. Одатда, бундай моллар аллергия текширишларида ППД-туберкулинга реакция бермайди, аммо ташқи муҳитга қўзғатувчини тарқата бошлайди. ЖССТ экспертларининг хулосасига кўра, ер юзида ҳар 4 одамнинг бири потенциал туберкулёз ташувчиси ҳисобланади. (Манба: <https://mir24.tv>) Шунинг учун янги препарат яратилиши орқали кимё-профилактика услубининг тадбиқ этилиши инфекциянинг латент ҳолатдаги кўринишига барҳам беришда ҳам муҳим роль ўйнайди. Ушбу услуб ёрдамида чорвачилик фермаларини туберкулёздан соғломлаштириш муддатлари кескин қисқаради. Касаллик бўйича носоғлом фермаларда шартли соғлом моллар организмни санация қилишга эришилади ва кутиладиган катта иқтисодий зарарнинг олди олинади.

#### Тадқиқотларнинг ҳажми, материал ва услублари

Илмий тадқиқотлар Ўзбекистан Республикаси Ветеринария ва Чорвачиликни ривожлантириш Давлат Қўмитаси томонидан тасдиқланган “Ҳайвонлар туберкулёзининг олдини олиш ва қарши курашиш” йўриқномаси, қўлланма ва кўрсатмаларига (М.1982, 1988 йй., Тошкент 1998, 2011 йй.) биноан ўтказилди.

Музей микобактерия штамmlарини ўстириш ва сақлаш, лабораторияда тажриба ҳайвонларидан олинган, ҳўжаликлардан келтирилган патологик намуналарни текшириш “Ҳайвонлар туберкулёзининг лаборатория диагностикаси” (Омск 1988) кўрсатмаси, “Туберкулёзда лаборатория диагностикаси” қўлланмаси ва “Ҳайвонлар туберкулёзининг диагностикаси” (Тошкент 2011) йўриқномаси ва Яценко Т.Н., Мечева И.С.-ларнинг “Руководство по лабораторным исследованиям при туберкулезе. - М.: Медицина, 1973” қўлланмалари асосида ўтказилди.

Дастлаб “Рифизостреп” препаратининг стериллиги, таъсир таъсирга эга эмаслиги ва безарарлиги сунъий электив озиқа муҳитлари ва лаборатория ҳайвонлари организмидан умум қабул қилинган услубларда амалга оширилди.

Туберкулёз қўзғатувчиларига қарши янги туберкулостатиклар комбинацияси - “Рифизостреп” препаратини синовдан ўтказиш учун *M.bovis* ва *M.tuberculosis* штамmlарига препаратининг бактериологик таъсири синовдан ўтказилди. Бунинг учун 2-услубдан фойдаланилди.

**1. Билвосита услуб.** Бунинг учун дастлаб текшириладиган препаратнинг ҳар хил концентрацияли эритмалари стерил шароитда тайёрланди. Тайёрланган препаратнинг турли концентрацияларида (1-2%) *M.bovis* ва *M.tuberculosis* штамmlари колониялари 30 минут, 2-4 соат ҳамда 24-48 соат давомида +37°C ҳароратда термостатда инкубацияда сақланди, сўнгра Гон-Левенштейн-Сумиоши услубида ишлов берилиб, Гельберг ёки Левенштейн-Йенсен озиқа муҳитларига пробиркаларга экмалар экилди.

**2. Бевосита услуб.** Юқориди кўрсатилган препарат концентрациялари (1-2 %) бевосита Гельберг ёки Левенштейн-Йенсен озиқа муҳитларига қўшилди ва пробиркаларга экмалар экилди. Назорат сифатида *M.bovis* ва *M.tuberculosis* штамmlари препарат қўшилмасдан озиқа муҳитларига экилди.

#### Тадқиқотлар натижалари

“Рифизостреп” препаратининг таркибидаги компонентлар ўзаро муносибликда пролонгация (таъсир этиш даврининг узайиши) ва синергетик (бир препарат таъсирини иккинчиси кучайтириши) таъсир ҳосил қилади. Бу комбинация туберкулостатик препаратларга ўзига хос янги хусусият беради ва унинг бактерицид фаоллиги кучаяди.

Рифизостреп препаратининг стериллиги сунъий электив гўшт-пептон агар (5-6 см<sup>2</sup>) ва гўшт пептон бульонли (100 см<sup>2</sup>) озиқа муҳитларига 3-тадан намунага 1-1,5 см<sup>2</sup> микдорда экилди ва термостатда (37-38°C) 10 кун давомида инкубацияда сақланди (жадвал 1).

#### 1-жадвал.

##### Рифизостреп препаратининг стериллиги

№	Озиқа муҳити номи	Муҳит микдори, мл	Намуна микдори, мл	Намуна сони	Инкубация даври	Стериллиги
1	Гўшт пептон агар	5-6	1-1,5 мл	3	10	Микрофлора ривожланмади
2	Гўшт пептон бульон	100	1-1,5 мл	3	10	Микрофлора ривожланмади

1-жадвал натижаларининг кўрсатишича, озиқа муҳитларига экилган препарат намуналарида инкубация даврида препаратнинг стерил эканлиги аниқланди.

Рифизостреп препаратининг таъсир таъсирини аниқлаш учун тирик вазни 300-325 грамм 3 бош денгиз чўчкасида синовдан ўтказилди (жадвал 2). Бунинг учун денгиз чўчкаларига Рифизостреп препарати 1 марта 1,0 мл. дозада сон териси остидан инъекция қилинди.

Тажриба ҳайвонлари 10 кун давомида алоҳида хона ва қафасда кузатувда сақланди. Кузатув даврида денгиз чўчкаларининг вазни ўзгармаслиги, умумий ва локал таъсир кузатилмаслиги керак. Инъекциядан сўнг 10 кун ўтгач, ҳайвонлар патологоанатомик ёриб текширилди.

2-жадвал.

**Рифизостреп препаратининг токсик таъсирини аниқлаш тажрибаси**

№	Хайвон тури	Бош сони	Препарат микдори, мл	Кузатув муддати, кун	Натижа
1	Денгиз чўчкаси	3	1,0	10	Токсик таъсир йўқ

2- жадвал натижаларига кўра, препарат томони- дан денгиз чўққалари организмда умумий, локал- лашган токсик таъсир аниқланмади, тирик вазни ўзгармади. Патологоанатомик текширилган денгиз чўққаларининг ички-аъзоларида ҳеч қандай патологик ўзгаришлар ҳосил бўлмаганлиги аниқланди.

Рифизостреп препаратининг безарарлиги- ни аниқлаш учун 3 бош денгиз чўчкасида синов ўтказилди. Рифизостреп препарати 1,0 мл олиниб, 3 бош денгиз чўчкасига 3 кун орасида 3 марта тери остидан юборилди (жадвал 3).

3- жадвал.

**Рифизостреп препаратининг безарарлигини аниқлаш схемаси**

№	Хайвон тури	Бош сони	Препарат микдори, мл	Кузатув муддати, кун	Патолого-анатомик текшириш	Культурал текшириш	Натижа
1	Денгиз чўчкаси	3	1,0	42-45	Патологик ўзгариш йўқ	Микрофлора ўсмади	безарар

Препарат юборилган хайвонлар 42-45 кун кузатувда сақланди. Кузатув муддати тугагач, денгиз чўққалари патологоанатомик ёрилди ва ички аъзолари текширилди ва патологик жараён аниқланмади, озиқа муҳитларида ёт микрофлора ўсмади ва препаратнинг безарарлиги ҳақида ҳулоса килинди.

Рифизостреп препаратининг туберкулёз кўзгатувчиларига нисбатан бактериологик услубда (бевосита ва билвосита услублар) синовдан ўтказиш учун Левенштейн-Йенсен озиқа муҳитига *M.bovis*



2-расм. Бевосита услубда препарат билан ишлов берилган тажриба (препарат қўшилган) ва назоратдаги (препаратсиз) штаммлар фотосурати.

8-03 ва *M.tuberculosis* №7880 штаммлари пробирка- ларга қайта кўчириб экилди. Экилган пробиркалар +37°С ҳароратда термостатда 14-20 кун давомида ўстирилди. Ҳар ҳафтада бир марта экилган коло- ниялар тафтиш қилинди ва пробирка тубидаги кон- денцион суюқлик билан озиқа муҳити юзаси нам- лантирилиб турилди. Пробиркаларда ўсиб етилган кўзгатувчилар колониялари кейинги тадқиқотларда фойдаланилди. Ортиқча пробиркалар заҳира учун совутгичга кўчирилди.

“Рифизострепт” препаратидан 0,5 % эритма сте- рил витаминлар ўсимлик моцида тайёрланди. Бок^ шароитида 0,5 % препарат сақловчи 4 қатор пробирка- га *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммларидан 1 бак- териал таёқча микдорида бактериал масса қўшилди. Штаммлар 2- 4- 24-48 соат +37° С ҳароратда термостатда инкубацияда сақланди. Инкубация даври туга- гандан сўнг штаммлар колониялари центрифуга про- биркаларига кўчирилди ва Гон-Левенштейн-Сумиоши услубида ишлов берилди. Центрифуга ёрдамида препарат қолдиқларидан физиологик эритма билан ювиб олинган штаммлар колониялари Левенштейн Йенсен

4 жадвал.

**Билвоситауслубда ишлов берилган *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммларига препаратнинг таъсири**

№	Штамм номи	Препарат конц.%	Экспозиция даври, соат	Кузатув муддати, кун			Натижа
				7	14	21	
1	<i>M.bovis</i> 8-03	0,5	2	7	14	21	
			4				
			24				
			48				
2	<i>M.tuberculosis</i> №7880	0,5	2	7	14	21	
			4				
			24				
			48				
3	Назорат <i>M.bovis</i> 8-03	-	-	7	14	21	++++
	Назорат <i>M.tub.</i> №7880	-	-	7	14	21	-Н-Н-

Эслатма: + (плюс) штамм ўсди; - (минус) штамм ўсмади



Бевосита услубда “Рифизостреп” препаратининг *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммларига нисбатан  
антимикроб таъсири

№	Штамм номи	Препарат КОНЦ. %	Кузатув муддати, кунлар					Натижа	
			10	20	30	40	1 50 1		60 170 1
1	<i>M.bovis</i> 8-03	0,5			-	-	-	-	колония ўсмади
2	<i>M.tuberculosis</i> 7880	0,5			-	-	-	-	колония ўсмади
3	Назорат, <i>M.bovis</i> 8-03	-			+	+	+	+	колония ўсди
4	Назорат, <i>M.tuberculosis</i>	-			+	+	+	+	колония ўсди

Эслатма: + (плюс) штамм ўсди; - (минус) штамм ўсмади. озика муҳитига экилди. Экилган пробиркалар +37° С ҳароратли термостатга жойлаштирилди. 4 жадвал натижасига кўра, 0,5 % препарат концентрациясида 2-424-48 соат инкубация даврида озика муҳитида *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммлари ўсмади. 0,5 % препарат концентрацияси штаммларга етарли даражада бактерицид таъсир кўрсатди.

Назорат сифатида препарат билан ишлов берилмасдан озика муҳитларига экилган *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммлари соф ҳолда типик туберкулёз колонияларини ҳосил қилди. Олинган натижадан ҳуло-са килиш мумкинки, билвосита услуб билан туберкулёз штаммларига Рифизостреп препарати *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммларига 0,5% препарат концентрациясида ижобий бактерицид таъсир кўрсатди.

Рифизостреп препаратининг бевосита услубда *in vitro* синовларини ўтказиш учун препаратнинг 0,5 % эритмаси стерилланган витаминли ўсимлик мойида бокс шароитида тайёрлаб олинди. Ҳосил бўлган препарат эритмаси Левенштейн-Йенсен озика муҳитига қўшилди ва аралаштирилди. Аралашмадан 5 мл дан олинди, ҳар бир пробиркага қуйилди. Пробирка оғзи марли тампон билан беркитилди. Тиқин усти суялти-рилган парафин ёрдамида ўралди ва +85° С ҳароратда 45 минут давомида қуритиш шкафида сақланди. Тайёр бўлган озика муҳити 2 сутка давомида +37° С ҳароратда термостатда сақланди. Сўнгра тайёрланган озика муҳитига бокс шароитида *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммлари экилди (жадвал 5).

Назорат сифатида *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммлари препарат қўшилмаган Левенштейн-Йенсен озика муҳитига экилди. Кузатувлар 90 кун давом этди. Ҳар ҳафтада бир марта экилган пробиркалар тафтиш қилиб борилди ва идиш тубидаги конденсион суюклик билан озика муҳити юзаси намлантирилиб турилди.

5-жадвалдан кўриниб турибдики, 0,5% концентрация “Рифизостреп” препарати *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* 7880 штаммларига самарали антимикроб таъсир кўрсатди. Препарат қўшилган про-биркаларда туберкулёз колониялари ўсмади. Жадвал кўрсаткичлари “Рифизостреп” препаратининг фаол антимикроб таъсирга эга эканлигини кўрсатди.

Назорат сифатида препарат қўшилмасдан экилган пробиркаларда ҳам экилгандан сўнг 14-19 кун ўтгач майда шудрингсимон шаклда типик туберкулёз колониялари жадал ўсиб чиқди. Қўзғатувчилар колониялари озика муҳити юзасида дона-дона ёки бир-бирига қўшилиб кетган, шудрингсимон шаклда, фил суяги рангида

пигментланган R-колония ҳосил қилди. Коло-ниялар консистенцияси қуруқ ва умаланадиган, диф-фуз тарқалиб кетган, айримлари бир оз ёпишқоқ консистенцияга эга.

**Хулоса.** Шундай қилиб, ВИТИ туберкулёзни ўрганиш лабораторияси олимлари томонидан туберкулёз микобактерияларига қарши яратилган янги “Рифизостреп” препаратининг ўтказилган тадқиқотлар натижасида *in vitro* ва *in vivo* услубларда стериллиги, токсик таъсирга эга эмаслиги ва безарарлиги аниқланди.

Бактериологик бевосита ва билвосита услубларда “Рифизостреп” препарати *M.bovis* ва *M.tuberculosis* турларига самарали антимикроб таъсир кўрсатди. Препарат қўшилган пробиркаларда туберкулёз колониялари ўсмади. Назорат сифатида препарат билан ишлов берилмасдан озика муҳитларига экилган *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммлари соф ҳолда типик туберкулёз колонияларини ҳосил қилди. \*

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Мамадуллаев Г.Х., Ни Г.В. //Хайвонлар туберкулёзига қарши кураш чора-тадбирлари ҳақида қўлланма/ Ветеринария конунчилиги. Тошкент 1998. - Б.68.
2. Мамадуллаев Г.Х. Хайвонлар туберкулёзининг диагностикаси бўйича ИҶУРИҚНОМА, Тошкент 2011, 30 бет
3. Рекомендация по лабораторной диагностике туберкулёза. Омск, 1988.-64 с.
4. Романенко В.Ф. Генетическая обусловленность адаптивной изменчивости микобактерии туберкулёза // Ветеринария №12 2006.С. 23-25.
5. Туберкулёз сельскохозяйственных животных /Под.ред. В.П. Шишкова и В.П. Урбана. - М ВО Агропромиздат. 1991.-246 с.
6. Туберкулёз: определение лекарственной устойчивости к основным противотуберкулёзным препаратам Н»Пробл. туберкулёза», 2008, № 4, с. 38.
7. “Хайвонлар туберкулёзининг диагностикаси” бўйича Йўриқнома/ Республика Давлат ветеринария Бош бошқармаси томонидан 2011 йил 13 сентябрда тасдиқданган, Мажлис баёни № 40. Тошкент 2011 й.
8. Финкель Е.А., Михайлова Л.В. Биологический метод исследований при туберкулезе. - «Кыргызстан» Фрунзе, 1976. С. 118-149.
9. Яценко Т.Н., Мечева И.С. Руководство по лабораторным исследованиям при туберкулезе. -М.: Медицина, 1973. С. 53-77.
10. Agerton T., Vai way S.E., Blink hom R.J. et al. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of Mycobacterium tuberculosis, across the United States. Clin. Infect. Dis. 1999, 29:85-92.