

УДК 619.616.61724.8.559.59

Г.Х.Мамадуллаев,
Ветеринария илмий-тадқиқот институти,
А.С.Тўраев, Ш.А.Шомуратов,
ЎзФА Биоорганик кимё институти

M.TUBERCULOSIS №4149 ШТАММИНИНГ ТУБЕРКУЛОСТАТИК ПРЕПАРАТГА НИСБАТАН МОНОРЕЗИСТЕНТЛИГИ ВА СЕЗУВЧАНЛИГИ

Аннотация

В статье приводятся результаты лабораторных испытаний монорезистентности и чувствительности штамма *M.tuberculosis* №4149 к новому противотуберкулезному препарату «Биомайрин» в низких и повышенных дозах. По результатам исследований при применении низких доз (0,3 %) препарата «Биомайрин» штамм № 4149 показал резистентность, при применении повышенных доз (3,0 %) штамм проявил чувствительность.

Калит сўзлар: микобактерия, туберкулёз, *M.tuberculosis*, бактериология, антимикроб, штамм, резистентлик, сезувчанлик.

Summary

The results of article is a laboratory researches of a monoresistance and sensitivity of the *M.tuberculosis* №4149 strain to a new antituberculosis drug «Biomayrin» in low and high doses. Based on the results of studies with the use of low doses of the drug «Biomayrin», *M.tuberculosis* №4149 strain showed resistance in the use of increased doses the strain showed sensitivity.

Мавзунинг долзарблиги. Туберкулёзнинг тарқалишига кўп жиҳатдан бир ва ундан ортиқ даволочли туберкулостатик дори воситаларига (изониазид, стрептомицин, рифампицин) нисбатан туберкулёз штаммларининг резистентлиги ва мультирезистентлиги сабаб бўлмоқда. Шундан келиб чиққан ҳолда маҳаллий *M. bovis* ва *M. tuberculosis* (Humanis) штаммларининг янги туберкулостатик («Биомайрин», «Майрин», «Целазон – Ag») дори воситаларга нисбатан сезувчанлигини, моно ва полирезистентлигини аниқлаш режалаштирилди. «Биомайрин» ва «Майрин» препаратлари ЎзФА Биоорганик кимё институти, «Целазон – Ag» препарати ЎзФА Полимерлар кимёси ва физикаси институти олимлари билан ҳамкорликда яратилган.

Тадқиқот объекти ва услублари. Ўзбекистон Миллий университети таркибидаги Полимерлар кимёси ва физикаси Маркази олимлари томонидан ҳамкорликда яратилган туберкулёзга қарши кумуш кимёвий элементи бириктирилган «Целазон – Ag», ЎзФА Биоорганик кимё институти олимлари билан ҳамкорликда яратилган «Биомайрин» ва «Майрин» препаратларининг *M. bovis* ва *M.tuberculosis* вирулент микобактерия штаммларига бевосита ва билвосита таъсири, туберкулёз кўзгатувчиларининг препаратларга нисбатан чидамлилиги ва сезувчанлиги синовдан ўтказилмоқда. Бунинг учун дастлаб текширилаётган препаратларнинг 0,3 ва 3,0 % концентрациялардаги эритмалари стерил шароитда тайёрланди. Тайёрланган препаратнинг концентрацияларида *M. bovis* ва *tuberculosis* (Humanis) штаммлари турли экспозицияда термостатда инкубацияда сақланди, Гон-Левенштейн-Сумиоши услубида ишлов берилиб, Левенштейн-Йенсен озук муҳитларига экилди (биринчи бевосита усул).

Билвосита усулда юқорида кўрсатилган препарат концентрацияларини (0,3 ва 3%) ўзида сақловчи

Левенштейн-Йенсен озук муҳитларига туберкулёз колонияларидан экмалар экилди (иккинчи билвосита усул).

Назорат сифатида *M. bovis* ва *M. tuberculosis* вирулент микобактерия штаммлари препарат кўшилмасдан озук муҳитларига экилди. Кузатувлар 90-120 кун давомида олиб борилди. Биологик текширишлар учун соғлом, тирик вазни 350-400 гр денгиз чўчкаларидан фойдаланилди.

2015 ҳисобот йилида *M.bovis* 8-03 (қорамол) штаммининг «Биомайрин» препаратига нисбатан сезувчанлиги ва чидамлилиги денгиз чўчкалари организмда синовдан ўтказилган эди. 2016 йилда эса *M.tuberculosis* №4149 (одамларда касаллик чакирувчи тур) штаммига нисбатан препаратнинг таъсир доираси денгиз чўчкаларида синовдан ўтказилди (1-жадвал). Бунинг учун тажриба ҳайвонлари дастлаб *M.tuberculosis* №4149 штамми билан юктирилди ва орадан 14 кун ўтгач, «Биомайрин» препарати оғиз орқали 3 ой давомида жадвалда кўрсатилган дозада ҳар 24 соатда 1 марта ичириб борилди.

Тажриба муддати тугагандан сўнг денгиз чўчкалари патоморфологик ва бактериологик текширишлар учун мажбурий ўлдирилди ва патологоанатомик ёриб текширилди.

Тадқиқотларнинг натижалари. «Биомайрин» препарати паст ва юқори дозаларда туберкулёз кўзгатувчиларига қарши денгиз чўчкалари организмда *in vivo* синовлари ўтказилди. Бунинг учун 14 бош денгиз чўчкалари вирулент туберкулёз микобактерияларининг *M.tuberculosis* №4149 штамми билан сон териси остига 0,03 мг/кг дозада юктирилди.

Тажрибадан олдин денгиз чўчкалари туберкулёзга аллергия услубда текширилди. Аллергия текшириш учун денгиз чўчкаларига (қорин териси) 25 ТЕ дозада тери орасига ППД туберку-

лин препарати юборилди. Туберкулинизация учун "BIOVETPRODUCT" томонидан ишлаб чиқарилган, Серия № ОПС – 1 Туберкулин очищенный (ППД) для млекопитающих в стандартном разведении диагностикумидан фойдаланилди. ППД туберкулин 0,1 мл 25 ТЕ дозада қорин териси орасига юборилди ва натижа 48 соатдан сўнг текширилди. Текшириш натижасида тажриба ҳайвонларида алергенга ижобий реакция аниқланмади.

Тажриба ҳайвонларини юктириш учун штамм 16 кун давомида Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитида ўстириб олинди. Озуқа муҳитида ўсган колонияларидан бокс шароитида 0,9 % физиологик эритмада суспензия тайёрланди ва юктириш учун фойдаланилди.

Денгиз чўчкалари 0,03 мг/кг дозада юктирилгандан сўнг 15 кун ўтгач, 5 бошдан иборат I тажриба гуруҳига 0,3% ва II тажриба гуруҳига (5 бош) 3,0% "Биомайрин" препарати 90 кун давомида оғиз бўшлиғи орқали қўлланилди. Назорат гуруҳига препарат берилмади (1-жадвал).

Тажриба муддати тугагандан сўнг барча тажриба ҳайвонлари мажбурий ўлдирилди ва патологоанатомик текширилди.

Патологоанатомик ёрилган тажриба ҳайвонлари ички аъзоларида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди:



1-расм. 1-гуруҳ (0,3%) денгиз чўчкаларининг ички аъзолари

0,3 % препарат қабул қилган I гуруҳ денгиз чўчкалари (1, 2, 3-расмлар) патологоанатомик ёрилганда қуйидагилар аниқланди: ўпка, жигар, талок ҳажми кенгайган, қирраларида нуктасимон оқ-

кулранг некротик ўчоқлар ҳосил бўлган, юрак, буйраклар ва ошқозон ичак трактида патологик ўзгариш аниқланмади. Зарарланиш (жароҳат) индекси 1,7 %;



2-расм. 1-гуруҳ (0,3 %) денгиз чўчкаларининг ўпка ва жигари



3-расм. 1-гуруҳ (0,3 %) денгиз чўчкаларининг ўпкаси



4-расм. *M.tuberculosis* № 4149 юктирилгандан сўнг 3,0 % "Биомайрин" қабул қилган денгиз чўчкалари ички аъзолари

– юктирилгандан сўнг 3,0 % дозада препарат

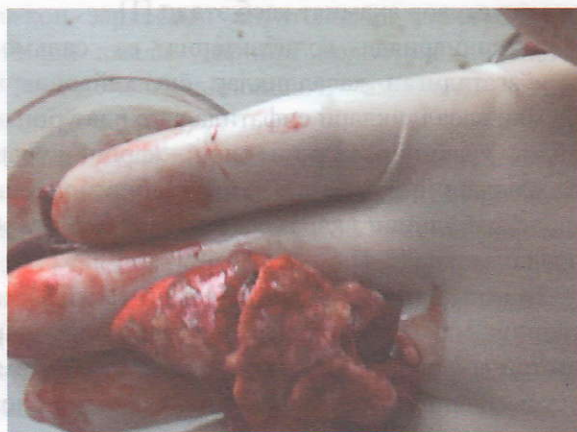
1-жадвал.

"Биомайрин" препаратининг туберкулёз қўзғатувчиларига қарши денгиз чўчкалари организмида паст ва юқори дозаларда *in vivo* синовлари схемаси

Гуруҳ №	Ҳайвон тури	Ҳайвон сони	Штамм номи	Юктириш дозаси мг/кг	Доза %	Юбориш усули	Қўллаш интервали
1	Денгиз чўчкаси	5	<i>M.tuberculosis</i> № 4149	0,03	0,3	"Биомайрин" Per os	24 соатда 1 марта
2	-//-	5	<i>M.tuberculosis</i> №4149	0,03	3,0	"Биомайрин" Per os	24 соатда 1 марта
3	-//-	4	Назорат- <i>M.tuberculosis</i> №4149	0,03	-	-	-

қабул қилган II гуруҳда (4-расм) 1 бош ҳайвонда жигар бир оз кенгайган, ранги, консистенцияси ўзгармаган. Талоқ юзаси бўртмасимон, кўндаланг кесими ўзгаришсиз. Юқтириш жойида 2-3 мм ўлчамда қаттиқ капсулаланган ўчоқ ҳосил бўлган. Қолган денгиз чўчкалари ички аъзоларида туберкулёзга хос патологик ўзгаришлар аниқланмади. Зарарланиш индекси 0,3 %;

– III назорат гуруҳидаги юктирилган ва препарат берилмаган 4 бош денгиз чўчкалари (5-расм) патологоанатомик ёрилганда қуйидаги патологик ўзгаришлар аниқланди: ўпка ҳажми кенгайган, паренхимасида кулранг некротик казеозли ўчоқлар – диффуз тарқалган. Жигар ҳажми 2 баробар кенгайган, тўқ қизил рангда, некроз ўчоқлари паренхима бўйлаб тарқалган, казеоз масса ҳосил бўлган. Талоқ ҳажми кенгайган, тўқ қизил рангда, юзаси ғадир-будир, некроз ўчоқлари тарқалган. Буйраклар ва ошқозон-ичак трактида патологик жараён кузатилмади. Зарарланиш индекси 3,0 %.



5-расм.

M.tuberculosis № 4149 юктирилган назорат гуруҳидаги денгиз чўчкалари ички аъзолари

Шундай қилиб, денгиз чўчкаларида ўтказилган тажриба натижасидан кўриниб турибдики, *M.tuberculosis* № 4149 штамми билан юктирилгандан сўнг 0,3 % дозада “Биомайрин” препарати қабул қилган денгиз чўчкалари ички аъзоларида туберкулёз ривожланди. 0,3 % дан паст дозада организмда касаллик ривожланди.

“Биомайрин” препарати 3,0 дозада *M.tuberculosis* №4149 штаммига қарши фаол бактериостатик таъсир кўрсатди.

Препарат қабул қилмаган *M.tuberculosis* №4149 штамми билан юктирилган 3 бош назорат гуруҳи ҳайвонлари ички аъзоларида туберкулёзнинг ривожланган шакли намоён бўлди (2-жадвал).

Тажриба ва назорат гуруҳлари ички аъзоларидан рангли фотосуратлар олинди, кейинги бактериологик текширишлар учун керакли патологик материал намуналари олинди ва бактериологик

текширишлар ўтказилди. 1-3 ва назорат гуруҳи ҳайвонлари ички аъзолари намуналарида туберкулёз кўзгатувчиларининг колониялари озуқа муҳитларида ўсиб чиқди. 3,0 % дозада препарат қабул қилган денгиз чўчкалари организмда туберкулёз тасдиқланмади.

2-жадвал.

Тажриба ҳайвонларининг зарарланиш индекси

Гуруҳ т.р.	Ҳайвон тури	Бош сони	Преп. дозаси, %	Штамм номи	Зарарланиш (талоқ) индекси, %
1	Денгиз чўчкаси	5	0,3	<i>M.tuberculosis</i> № 4149	1,7
2	Денгиз чўчкаси	5	3,0	<i>M.tuberculosis</i> № 4149	0,3
3	Денгиз чўчкаси		Назорат	<i>M.tuberculosis</i> № 4149	3,0

Тажриба ва назорат гуруҳларидаги денгиз чўчкаларининг талоқ индекси (зарарланиш) ҳам мувофиқ равишда 0,3 - 1,7 ва 3,0 % га тенг бўлди.

Хулосалар:

1. Бевосита ва билвосита услубларда “Майрин” препарати *M.bovis* 8-03 ва *M.tuberculosis* штаммларига 0,3 % препарат концентрациясида бактерицид ёки бактериостатик таъсир кўрсатмади.

2. 0,3 % препарат концентрацияси сурункали равишда қўлланилганда резистент штаммлар пайдо бўлишига олиб келиши мумкин.

3. *M.tuberculosis* №4149 штамми билан юктирилгандан сўнг 3 % “Биомайрин” препарати қабул қилган денгиз чўчкалари ички аъзоларида туберкулёз ривожланмади ва препарат фаол бактерицид таъсир кўрсатди.

4. Паст препарат дозасида денгиз чўчкалари организмда нисбатан касаллик ривожланди ва бу омил резистент штамм ҳосил бўлишига замин яратиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Лечение туберкулеза: рекомендации для национальных программ. - ВОЗ - Женева, 1998. - Пер. с англ. 77.
2. Овдиенко Н.П., Найманов А.Х., Смолянинов Ю.И. и др. Бактериологическая диагностика туберкулёза животных // “Ветеринария”, 2006. - №12. - С.3-5.
3. Рекомендация по лабораторной диагностике туберкулёза. - Омск, 1988. - С. 64.
4. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. - ВОЗ. - Женева, 1998. - Пер. с англ. 47.
5. Туберкулез: определение лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам // “Пробл. туберкулеза”, 2008. - № 4. - С. 38 - 44.
6. “Ҳайвонлар туберкулёзининг диагностикаси” бўйича Йўриқнома // Тошкент, 2011. - Б. 30.
7. Яценко Т.Н., Мечева И.С. Руководство по лабораторным исследованиям при туберкулезе. - М.: “Медицина”, 1973. - С. 53-77.