

ALGORITHM OF ACTIVIT1E OF THE SPECIALISTS IN THE VETERINARY SYSTEM OF KAZAKHSTAN IN DIFFERENT SITUATIONS OF ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIONS ORIGIN

Mamadaliyev S.M., Orynbaev M.B., Savinkov A.F., Belousov V.Yu., Rystayeva R.A., Kerimbaev A.A.

RI of Biological Safety Problems of MSS, Republic of Kazakhstan

- gcnthm of activities of specialists in the veterinary system of Kazakhstan in different situations of origin of especially dangerous infections is ■ in the paper.

O 519.616.615.724.8.559.59

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НОВОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА**

Мамадулаев Г.Х.

Узбекский научно-исследовательский институт ветеринарии, г. Самарканд

Нуриддинова Н.

Узбекский национальный университет им. М. Улугбека, г. Ташкент

: "оледние годы наблюдается тенденция распространения лекарственно-устойчивых микобактерий, что является одной « т '-ин неэффективности проводимой специфической химиопрофилактики. Так, среди больных туберкулезом возросло <людей, выделяющих микобактерии с множественной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам [1, 4].

Педики различают МЛУ-туберкулез и ШЛУ-туберкулез. МЛУ-туберкулез - особая форма заболевания с множественной » з: геенной устойчивостью. Развиваются случаи устойчивости микобактерий туберкулёза как минимум к двум самым мощ- * "оотивотуберкулезным препаратам.

--туберкулез - форма заболевания с широкой лекарственной устойчивостью. При этом к свойствам МЛУ-туберкулеза Ж сееляется и невосприимчивость и к антибиотикам-фторхинолонам и, как минимум, к одному из трех инъекционных препа- Fe второго ряда лечения.

Появление лекарственно-устойчивых популяций микобактерий обусловлено биологическим законом отбора и приспособо— - микроорганизмов при лечении антибактериальными препаратами. Нерациональное лечение приводит к тому, что боль- 1 - "юди остаются носителями устойчивых популяций микобактерий, это способствует размножению устойчивых мутантов

2 Т создает риск распространения инфекции среди здоровых людей и животных, и появления новых форм лекарственно- г: чивых возбудителей туберкулеза.

/следования ВОЗ, охватившие 35 стран мира (1994-1997 гг.) показали высокую частоту устойчивости микобактерий тубер- ■ та к противотуберкулезным препаратам.

: -гивая актуальность этой проблемы, была поставлена задача создания и разработки нового лекарственного средства, об- жзощего не только антибактериальной, но и им му но модулирующей активностью, на основе местного растительного сырья.

з связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение эффективности нового противотуберкулезного препарата - базид- МАСКГ». Этот препарат был разработан совместно сучеными Ташкентского национального университета для спе- . о ческой химиотерапии и химиопрофилактики туберкулеза человека и животных.

■ «'=-ериаль! и методы. При создании препарата «Тубазид-МАСКГ» была впервые использована технология молекулярного капсулиро- э* - для получения супрамолекулярных комплексов тубазида, фтивазида с производными глицирризиновой кислоты и некоторых поли- ЕМЮС носителей.

глученный супрамолекулярный комплексный препарат «Тубазид-МАСКГ» (комплексное соединение) представляет собой аморфный т: т-ок желтовато-белого цвета. Температура плавления препарата равна 195-С (Т = +195°С), он растворим в воде с образованием геля ■ . г-тентрации 1 % и более), а также растворим в водно-этаноловом растворе (1:1).

_"я определения специфической активности препарата воспользовались бактериологическим методом, путем выращивания микобакте- >a> -а питательных средах с различным содержанием концентрации препарата. При этом применяли 2 метода:

— прямой метод - посев соответственно обработанных колоний туберкулёза с различными концентрациями препарата на питательные среды.

— непрямой метод - пересев культур микобактерий туберкулеза на среды, содержащие различные концентрации препарата.

Перед опытом готовили рабочие разведения препарата в следующих концентрациях:

' Однопроцентный раствор препарата на дистиллированной воде.

2 Однопроцентный раствор препарата на этаноле.

2 двухпроцентный раствор препарата на дистиллированной воде.

- Двухпроцентный раствор препарата на этаноле.

; -ачестве эталона изучения специфической активности препарата использовали штамм микобактерий M.tuberculosis - МБТ Humanis _Г'!м МБТ M. bovis.

2ля осуществления прямого бактериологического метода предварительно бактериальную массу штамма МБТ Humanis и M. bovis поедали в пробирки, где содержались указанные концентрации препарата. После этого бактериальную суспензию на растворе препарата нг.бировали в термостате при 37°С в течение 3-5 часов и 1-х суток. С истечением срока инкубации бактериальную массу дважды отмывали физиологическом растворе путем центрифугирования. Из осадка центрифугата делали посевы на питательные среды Гельберга.

ри непрямым методе бактериологического исследования специфической активности препарата из культуры МБТ Humanis и M. bovis тзлали пересевы на питательные среды Гельберга с содержанием препарата в вышеуказанных концентрациях.

Элее проводили эксперименты по изучению специфической активности препарата «Тубазид-МАСКГ» на 24 морских свинках, которые '-~у разделены на 8 групп по 3 головы в каждой.

.еред опытом морские свинки были исследованы на туберкулез аллергическим методом. Туберкулин вводили морским свинкам в дозе - ~Е внутривенно. Перед введением препарата участок кожи готовили - выстригали шерсть и обрабатывали 70 %-ным спиртом. Учет ре- а проводили через 48 часов после введения туберкулина. В результате проведенного исследования не было отмечено положительно аеапшующих на ППД-туберкулин животных.

'осле этого всех морских свинок заражали вирулентными штаммами микобактерий M. bovis и M.tuberculosis в дозе 0,03 мг/кг, подкожно.

Результаты исследований. Для изучения непосредственного влияния препарата на штаммы МБТ Humanis и МБТ M. bovis в стерильных условиях были приготовлены 0,5; 1,0 и 2,0 %-ные растворы препарата. Вышеуказанные штаммы в приготовленных растворах были инкубированы при 37°C в термостате в течение 30 минут, 1 и 2 часов, затем обработаны по методу Гон-Левенштейн-Сумиоши и высажены на питательные среды Гельберга (первый метод). Одновременно растворы препаратов различной концентрации были высеваны непосредственно на питательные среды Гельберга (второй метод). В качестве контроля на питательные среды были посеяны штаммы МБТ-Humanis и МБТ M. bovis без добавления препарата. Наблюдения велись 90 дней.

В результате исследований обнаружено, что в обоих методах обработанный препаратом различных концентраций штамм микобактерий не образует на питательных средах бактериальную массу, тогда как в контрольной группе во всех пробах был рост микобактерий туберкулеза. Штаммы, обработанные препаратом не обнаружены и бактериоскопически (увеличение 12 x 90 и 12 x 100), тогда как в контрольных мазках обнаружены туберкулезные палочки.

Как показали бактериологические исследования препарат «Тубазид-МАСГК» оказал бактерицидное и бактериостатическое действие на штаммы микобактерии туберкулеза.

Эксперименты по определению специфической активности препарата ставили на морских свинках, предварительно исследованных на туберкулез аллергическим методом. Для этого использовали ППД-туберкулин Курской биофабрики в соответствии с наставлением. Положительно реагирующих животных выявлено не было.

Было изучено влияние препарата на морфологию внутренних органов животных, восприимчивых к туберкулезу. Предварительно все животные проходили карантинное наблюдение в течение месяца, затем животные отбирались для экспериментальных исследований. Все животные содержались в одинаковых условиях вивария и получали одинаковый рацион.

Все опытные животные были разделены на 8 групп: животные 1-й, 2-й и 3-й группы были заражены МБТ- Humanis, получали препарат в дозе 5,10 и 20 мг/кг, животные 4-й, 5-й и 6-й группы заражали штаммом МБТ bovis и препарат задавали в дозе = 5,10 и 20 мг/кг; 7-й группе животных после заражения для сравнения задавали препарат изониазид в дозе 10 мг/кг. 8-я и 9-я группы служили контролем: и соответственно заражали M. bovis и M.tuberculosis. Контрольные животные после заражения не получили препарат. После заражения опытным животным препарат вводили через день в течение 3 месяцев. После завершения опыта все опытные и контрольные животные в состоянии наркоза этанолом натрия были обезглавлены. У них вскрывали грудно-брюшную полость и осматривали органы: желудок, тонкую кишку, печень, почки, селезенку, сердце, легкие и др.

Как показали результаты исследований, все животные, получавшие препарат, не заболели туберкулезом, а животные контрольных групп (не получавшие препарат) заболели. Инфицирование и болезнь были установлены при вскрытии животные контрольной группы. У них обнаружена генерализованная форма туберкулеза с казеозным распадом, поражены паренхиматозные органы - легкие, печень, почки, селезенка. После соответствующей гистологической обработки тканевые срезы был/ окрашены гематоксилин-эозином и просмотрены под световым микроскопом Zeleica фирмы Leitz Biomed (Португалия).

Гистологическая картина легкого подопытных животных, зараженных туберкулезом после лечения препаратом «Тубазид-МАСГК» в дозе 10 мг/кг: под микроскопом выявляется поперечный срез доли легкого. На гистопреparate отчетливо выделяется хорошо сохранившаяся висцеральная, плевро в виде тонкой соединительной пластинки, покрытой сверху плоскими кле" ками. Легочная ткань представлена многочисленными альвеолами, просвет которых умеренно расширен, стенка их тонка- и изнутри выстлана уплощенными эпителиальными клетками, ядра которых также имеют вытянутую форму. Межальвеолярные перегородки представлены умеренно развитыми соединительно-тканевыми элементами, содержащими единичные клеточные элементы. В толще этой ткани расположены многочисленные кровеносные капилляры, в просвете которых выявляются форменные элементы крови. Мелкие бронхи выстланы однослойным кубическим реснитчатым эпителием, цитоплазма их окрашена оксифильно, ядра имеют удлинненную форму. В более крупных бронхах стенки их имеют аналогичное строение однако в просвете их выявляется клеточный детрит, слизь и цилиндры.

В средних и крупных бронхах хорошо выделяются все оболочки, эпителий многорядный мерцательный, с примесью бокаловидных клеток, собственная пластинка содержит большое число кровеносных сосудов, подслизистая и фиброзно-хрящевая оболочки имеют обычное строение.

Следует отметить, что наряду с обычным строением, отдельные участки представлены спавшейся легочной тканью, центральная часть которой состоит из разросшейся соединительной ткани, которая густо инфильтрирована лимфогистиоцитарнь - ми элементами. Других, патоморфологических изменений, не выявлено.

В целом, анализ проведенных исследований позволяет заключить, что при введении препарата «Тубазид-МАСГК», структура легкого значительно лучше сохранена, чем при введении изониазида. При этом легочная ткань имеет такую же структуру, ка* обычно в норме, но содержит небольшие участки со спавшимися альвеолами и разросшейся соединительной тканью, инфильтрированной лимфогистиоцитарными элементами, что свидетельствует о рубцевании ранее патологически измененных участков.

Сравнительное изучение по морфологии внутренних органов печени, почки, селезенки и легкого в сериях опытов с введением противотуберкулезного препарата позволило установить, что более высоким лечебным эффектом обладает комплекс:- ное соединение «Тубазид-МАСГК» в сравнении с изониазидом.

В контрольной группе животных легочная ткань диффузно поражена, в состоянии хронического воспалительного процесса, большая часть альвеол спавшаяся или замещена соединительной тканью, местами выявляются свежие очаги некроза В целом, вся ткань диффузно инфильтрирована лимфогистиоцитарными элементами.

В седьмой группе животных, где в качестве лечебного средства применялся изониазид, легочная ткань выглядела несколько лучше, чем при применении испытуемого препарата. В легких большинство альвеол умеренно расширены и име-т обычное строение. Вместе с тем, в обширных участках ткани легкого обнаруживали признаки хронического воспалительно-го явления, где просветы альвеол не выявляли и они замещены соединительной тканью, более того, инфильтрированы клеточными элементами. Следует отметить, что пораженные участки постепенно переходят в нормальную окружающую ткань.

Таким образом, во внутренних органах зараженных туберкулезом животных, после введения препарата «Тубазиг- МАСГК» патологические изменения, характерные для туберкулеза, не обнаружены, и наоборот, во внутренних органах (печени, легких, селезенке, почках и местах заражения) животных контрольной группы выявлены характерные для туберкулеза некротические изменения.

У телях на лабораторних тваринах показано, що найбільш ефективною лікувальною дозою препарату «Тубазид-МАСКГ» ■ 1 л 10 мг/кг.

5&води.

* Е ході експериментальних досліджень нового препарату проти туберкульозу було встановлено, що даний суп- Ж -- ..тарний комплекс «Тубазид-МАСКГ» має бактериостатичними і бактерицидними властивостями в відношенні : ьх штамів MBT M. bovis і M.tuberculosis в концентраціях 1,0 % і 2,0 %.

І _ Результати проведених гістологічних досліджень дозволяють заключити, що «Тубазид-МАСКГ» в дозах 10 мг/кг і ■»х є безпечним засобом.

1. встановлено, що тривале його застосування не викликає помітних структурних руйнувань або пошкоджень, і цей жгнзат може бути рекомендовано для подальших клінічних досліджень.

- 5 дослідах на лабораторних тваринах показано, що найбільш ефективною лікувальною дозою препарату «Тубазид-МАСКГ» є 10 мг/кг.

Список литературы

Клиенко, М.Т. Биологические особенности микобактерий туберкулеза, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / Клименко // Проблемы туберкулеза. - 1984 - № 12. - С. 60-63. 2. Мамадуллаев, Г.Х. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий-туберкулеза //Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных //Материалы Международн. научн. конф - Самарканд, 2001. С. 101-103. 3. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии - М., "Медицина" - 1971. - С. 171-184. Пмляк, А.А. и др. Тенденция в развитии лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 1985. - №8 1 -9-51 5. Суркова, Л.К., Дюсьмикеева, М.И., Василевский, А.Г. Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в .«- беркулезного воспаления // Рубрика 76.29.53. НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РФ. 2003.

RESULTS OF STUDY OF SPECIFIC ACTIVITY OF NEW PREPARATION AGAINST TUBERCULOSIS

Mamadullaev G.H.,

Uzbek Scientific Research Institute of Veterinary. Samarkand,

Nuriddinova N.

Uzbek National University named after M. Ulugbek, Tashkent

fcute of laboratory test of new preparation Tubazid-MASKG against tuberculosis are presented in the article. Specifically activity of preparation t яоед. bacteriological and histological test on the different laboratorial animals.

*e- was determined that preparation Tubazid-MASKG has specifically activity against mycobacterium of tuberculosis, harmless for laboratorial »fj- and not cause structural changes in organism.

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ СТИРИЛОВИХ БАРВНИКІВ

Q 515.281:547.8351.012.1

НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ОКСОТЕТРАГІДРОАКРИДИНІВ

Мельник М.В., Яремчук Д.О., Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Маргтросян І.О., Маланчук С.Г., Вальчук С.І., Мизін В.В., Балута І.М., Черняева Т.А., Руденко Л.М.

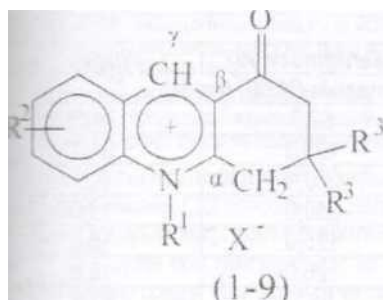
*Івано-Франківська державна медична академія, м. Івано-Франківськ,
ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І.Мечникова АНМ України», м. Харків,
Вінницький медичний університет МОЗ Білорусь м. Вінницьк*

2"з'ясування синтезу біологічно активних речовин та створення програм ефективного пошуку вимагає реальних досліджень ж— <мікробноТ активності потенційно активних класів сполук та їх похідних, що мають різні функціональні групи.

Здома, що похідні хіноліну проявляють протимікробну активність до різних родів патогенних мікроорганізмів [1,2]. Речовина, що має акридиноє ядро можна розглядати як похідні хіноліну, а отже, і як потенційно біологічно активні речовини. Синтез акридинів, які мають різні активні групи, здійснений взаємодією ряду вторинних ароматичних амінів з формілідом і циклічним 1,3-дикетоном -дімедоном в присутності мінеральних кислот і нитробензолу, що служить одночасно хіччинником і окисником [3]. В одержаних таким чином солей оксотетрагідроакридину (1-9) вже означена протимікробна активність [4].

1) метиленову групу, приєднану до α-положення шридинового кільця, що проявляє С-Н-кислотні властивості; 2) електрофільне α-

Сполучення електронноТ будови [5] катіонів солей оксотетрагідроакридину (1-9) виявили в них три реакційні центри:



положення шридинового кільця; 3) електрофільний атом вуглецю карбонільної групи.

Наявність електрофільного атома азоту в катіонах солей (1-9) приводить до нерівномірного розподілу електронної густини. Розрахунок останнього методом Хюккеля, проведений нами [5], показав, що сі-1 у- положення шридинового кільця характеризуються мінімальною π-електронною густиною. Метильні та метиленові групи, приєднані до таких положень, проявляючи властивості СН-кислот, набувають підвищеної реакційної здатності.

У зв'язку з цим проведено дослідження взаємодії вищевказаних солей азотистих гетероциклів з п-диметиламінобензалдегідом (ДМАБА). Реакцію проводили в різних розчинниках: в спиртах з каталітичними кількостями птеридину чи зводою останнього за наведеною схемою:

т. етанолу, а також без каталізаторів у шридині та оцтовому ангідриді [6]. Встановлено, що реакція перебігає тільки в