

УДК 619.616.61724.8.559.59

<https://doi.org/10.47612/2224-168X-2022-2-52-57>

Мамадуллаев Г.Х., доктор ветеринарных наук

Элмуродов Б.А., доктор ветеринарных наук

Джураев О.А., кандидат ветеринарных наук

Джуракулов О.К., докторант

Файзиев У.М., стажер-исследователь

Научно-исследовательский институт ветеринарии Республики Узбекистан, г. Самарканд

РИФИЗОСТРЕП – НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОТИВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА

Резюме

В статье представлены результаты лабораторных испытаний нового противотуберкулёзного препарата «Рифизостреп» в организме экспериментально зараженных микобактериями туберкулёза бычьего и человеческого видов у 27 морских свинок. Установлено, что препарат «Рифизостреп» в организме морских свинок в дозе 10 мг/кг обладает достаточной бактерицидной активностью против микобактерий туберкулёза видов *M. bovis* и *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: рифизостреп, препарат, антимикробный, микобактерия, туберкулёз, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, бактериологический, бактерицид, бактериостатик, штамм, резистентность, чувствительность.

Summary

The article presents the results of in vivo laboratory tests of a new «Rifizostrep» anti-TB drug. «Rifizostrep» in the organism of experimentally infected 27 guinea pigs. It is obtained that the preparation «Rifizostrep» in organism of guinea pigs at 10 mg/kg dose has sufficient antimicrobial activity against mycobacterium a tuberculosis of type *M. bovis* and *M. tuberculosis*.

Keywords: rifizostrep, drug, against-microbes mycobacterium, tuberculosis, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, bacteriological, bactericid, strain, resistance, sensivity.

Поступила в редакцию 11.11.2022 г.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз – хроническое инфекционное антропоозоонозное заболевание, поражающее более 55 видов сельскохозяйственных животных, диких и пушных зверей, 25 видов птицы. Туберкулёз распространён также среди людей. Виды *M. tuberculosis* и *M. bovis* представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. Человек заражается туберкулёзом бычьего вида преимущественно через сырое молоко и молочные продукты, а также при постоянном контакте с больным скотом. В зависимости от цивилизованности и развитости страны возбудителем туберкулёза бычьего вида люди заражаются в до 35 % случаев. По всему миру только от туберкулёза крупного рогатого скота наносится экономический ущерб в размере 2 миллионов долларов в год.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире более 2 млрд населения инфицированы микобактериями туберкулёза. Ежегодно 8–10 млн человек заболевают туберкулёзом, более 3 млн умирает от этой болезни, в том числе 900000 женщин и более 300000 детей. Подсчитано, что каждую неделю умирает от туберкулёза 57 тысяч человек. Согласно веб-сайтам ВОЗ, туберкулёз в настоящее время является самой смертельной болезнью в мире. Только в 2017 году туберкулёзом заразились 10 млн человек и умерло 1,6 млн человек (источник: <https://mir24.tv>).

Действующими рекомендациями борьба с заболеванием ведётся только санитарным путем: положительно реагирующий на туберкулин крупный рогатый скот, независимо от породы, возраста,

плодовитости или продуктивности, отправляют на убой. При каждой туберкулинизации повторяется выделение положительно реагирующих на туберкулин животных, в результате чего теряется большое количество племенного и продуктивного скота.

Следовательно, можно сохранить поголовье скота в хозяйстве, применяя метод химиофилактики для защиты условно здорового поголовья скота. Инкубационный период возбудителя туберкулёза составляет до 35 дней. В начальной стадии заражения, т.е. в инкубационном или латентном периоде болезни, молодняк крупного рогатого скота обычно не реагирует на туберкулин. Организм таких животных начинает реагировать на аллерген после родов или в период лактации, поэтому своевременное проведение химиофилактики против туберкулёза служит важным средством в сохранении большого количества племенного, продуктивного убойного скота [5], [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории по изучению туберкулёза Узбекского НИИ ветеринарии разработан новый комбинированный препарат «Рифизостреп» с целью совершенствования методов и средств борьбы с туберкулёзом животных. Разработан технологический регламент производства препарата.

Компоненты препарата, входящие в состав рифизострепа, пропорциональны пролонгации (удлинению периода действия) и синергизму (усилению эффекта одного препарата другим). Это сочетание придает туберкулостатическому препарату новую характерную черту и повышает его бактерицидную активность.

Действие препарата «Рифизостреп» на микобактерии туберкулёза изучено на организме 27 морских свинок, зараженных штаммами *M. bovis* и *M. tuberculosis*.

Перед экспериментом всех животных исследовали аллергически на туберкулёз. С этой целью использовали диагностикум «ППД туберкулин для аллергической диагностики туберкулёза у млекопитающих» (серия 3) производства «ВИТИБИОВЕТ» (ГОСТ 28346332-01:2019).

Подопытных животных заразили под кожу бедра штаммами *M. bovis* и *M. tuberculosis* (таблица 1).

Для сравнения эффективности препарата по отношению к возбудителям туберкулёза (*M. tuberculosis* 7880) после заражения трём морским свинкам в качестве контроля вводили препарат «Изониазид» перорально.

С учетом инкубационного периода развития микобактерий в живом организме через 25 дней после заражения подопытным животным вводили препарат «Рифизостреп» подкожно 1 раз в каждые 5 дней в течении 65 дней.

После заражения морским свинкам V группы изониазид применяли перорально в каждые 5 день 1 раз в дозе 10 мг/кг. Контрольным группам животных препарат не применяли.

Независимо от инъекции препарата «Рифизостреп» один раз в месяц всех морских свинок внутривожно аллергически проверяли ППД-туберкулином в дозе 0,1 мл/25 ТБ. Опыты продолжались 90 дней, по окончании срока наблюдения животных опытных и контрольных групп умерщвляли с целью дальнейших патологоанатомических и гистологических исследований.

Индекс зараженности туберкулёзом у экспериментальных животных (селезеночный индекс) определяли по методу Р. Войтека (1967):

$$ИЗ = (ЖМ \times 100\%) : МС,$$
 где ИЗ – индекс зараженности; МС – масса селезенки; ЖМ – живая масса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ССЛЕДОВАНИЙ

Для изучения специфической антибактериальной активности препарата «Рифизостреп» против возбудителей микобактерий туберкулёза все морские свинки перед началом эксперимента подверглись прижизненному тестированию на туберкулёз аллергическим способом. По результатам исследований ни у одного животного не установлена положительная туберкулиновая реакция.

Затем морских свинок всех опытных, контрольных и сравнительной групп заразили вирулентными микобактериями туберкулёза штаммов *M. bovis* 8-03 и *M. tuberculosis* 7880 подкожно в дозе 0,03 мг/кг (таблица 1).

Таблица 1. – Схема испытаний и результаты экспериментов препарата «Рифизостреп»

Вид животного	Группа	Кол-во гол.	Название штамма	Способ введения	Результат пат. анатом. исследования	Бакт. исследование
Морские свинки	I опытная	9	<i>M. bovis</i> 8-03	рифизостреп, парентерально	-----	-----
Морские свинки	II контрольная	3	<i>M. bovis</i> 8-03	контроль, без препарата	+++	+++
Морские свинки	III опытная	9	<i>M. tuberculosis</i> 7880	рифизостреп парентерально	-----	-----
Морские свинки	IV контрольная	3	<i>M. tuberculosis</i> 7880	контроль, без препарата	+++	+++
Морские свинки, сравнительная группа	V сравнительная	3	<i>M. tuberculosis</i> 7880	изониазид, Per os	--+	--+

Примечание – «+» установлен туберкулёз; «-» туберкулёз не выявлен

Через 25 дней после заражения I и III опытными группам животных препарат «Рифизостреп» вводили подкожно 1 раз в сутки каждые 5 дней до завершения эксперимента.

Морским свинкам II и IV контрольных групп по 3 головы препарат не применяли.

Для сравнения противотуберкулёзной эффективности препарата «Рифизостреп» на возбудителей туберкулёза морским свинкам V группы в количестве 3 голов применяли препарат «Изониазид» (ГИНК) в дозе 10 мг/кг Per os, после заражения штаммом *M. tuberculosis* 7880.

После заражения всех животных, независимо от применённых препаратов, исследовали на туберкулёз аллергическим методом. В результате на месте инъекции туберкулина в коже у всех морских свинок образовалась небольшая папула. Размер папул был более выражен у морских свинок контрольных групп.

По окончании эксперимента все животные опытной и контрольной групп были умерщвлены и патологоанатомически исследованы. Во внутренних органах экспериментальных животных выявлены следующие патологические изменения: при

вскрытии I опытной группы морских свинок из 9 голов, получавших рифизостреп, выявлено, что на месте заражения образовался узел соединительно-тканного характера размером с горошину. На разрезе узла гной не обнаружен. Легкие светлорозового цвета с хорошо сохранившейся структурой, на одной из долей обнаружены 4 мелких, размером с просо, очажка, на разрезе которых также не были обнаружены некротическая масса и гной. Печень – без изменений, желчный пузырь заполнен жидкостью, объем селезенки незначительно увеличен. Другие изменения не установлены (рисунок 1).

В сердце, почках и желудочно-кишечном тракте патологические изменения выявлены не были. Аналогичные изменения наблюдались и во внутренних органах остальных морских свинок. Селезеночный индекс (индекс зараженности) в среднем по группе составил 1,02 %.

При патологоанатомическом исследовании морских свинок II контрольной группы, зараженных штаммом *M. bovis* 8-03, выявлена генерализованная форма типичного туберкулёза (рисунок 2). Селезеночный индекс составил 3,5 %.



Рисунок 1. – Внутренние органы морских свинок опытной группы, получавших рифизостреп после заражения туберкулёзом

Патологоанатомическое вскрытие животных III группы, получавших рифизостреп, через 25 дней после заражения *M. tuberculosis*, штамм № 7880, выявило следующее: в легких наблюдались очаговые кровоизлияния, других изменений нет.

Сердце и селезенка без изменений, края хорошо начерчены; печень без изменений; желчный пузырь переполнен желчью; почки без изменений, капсула незначительно отслоена, кровоточивость, границы четкие.



Рисунок 2. – Легкие и печень морских свинок контрольной группы (*M. bovis*), не получавших препарат

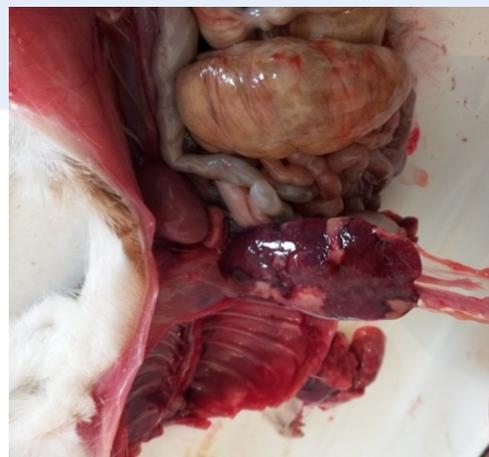
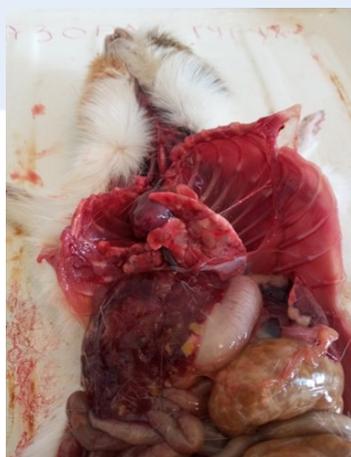


Рисунок 3. – Селезенка морской свинки контрольной группы (*M. tuberculosis*), не получавшей препарат

Патологоанатомические изменения в желудочно-кишечном тракте не выявлены. Аналогичные изменения наблюдались и во внутренних органах остальных морских свинок. Индекс пораженности составил 1,2 %.

У морских свинок IV контрольной группы, зараженных штаммом *M. tuberculosis* № 7880, при патологоанатомическом вскрытии выявлены следующие изменения: на месте заражения образовался некротический мешочек беловато-желтого цве-

та размером 2–3 см. Легкие увеличены в объеме, отечны, имеются множественные очаги казеозного некроза размером с просяное зерно. Сердце увеличено в размерах, имеются очаги кровоизлияний, наблюдается гиперемия. Печень темно-красного цвета, объем увеличен в 3 раза, отмечаются многочисленные кровоизлияния, паренхима на поперечном разрезе полностью покрыта очагами казеозно-некротической массы, желчный пузырь переполнен. Поверхность селезенки выпуклая,

увеличена объеме в 4–5 раз (рисунок 3), подвержена диффузному казеозному некрозу. В почках и желудочно-кишечном тракте патологический процесс не установлен. Индекс пораженности составил 3,7 %.

При вскрытии морских свинок сравнительной группы, получавших изониазид, после заражения штаммом *M. tuberculosis* № 7880 выявлено следующее: у первого животного в легких, сердце, селезенке, почках и желудочно-кишечном тракте патологические изменения не установили. Печень темно-красного цвета, имеется несколько очагов некроза желтовато-белого цвета размером с просыное зерно.

У второго животного объем легких увеличен, левая доля геморрагически воспалена, имеется затвердевший некротический очаг размером с просыное зерно, на поперечном срезе обнаружена казеозная масса. В остальных внутренних органах и лимфатических узлах какие-либо патологические процессы не выявлены.

У третьего животного в легких образовался некротический очаг размером с

просыное зерно. Печень слегка увеличена, имеется несколько очагов некроза размером с просыное зерно. Объем селезенки несколько увеличен (рисунок 4), в остальных внутренних органах и тканях патологические изменения не выявлены. Индекс пораженности составил 1,7 %.



Рисунок 4. – Селезенка морской свинки контрольной группы (*M. tuberculosis*), не получавшей препарат

Таблица 2. – Индекс пораженности селезенки у экспериментальных животных

Вид животного	Группа	Кол-во гол.	Доза препарата, мг/кг	Название штамма	Индекс селезенки, %
Морские свинки	I опытная	9	10	<i>M. bovis</i> 8–03	1,04
Морские свинки	II контрольная	3	-	<i>M. bovis</i> 8–03	3,5
Морские свинки	III опытная	9	10	<i>M. tuberculosis</i>	1,2
Морские свинки	IV контрольная	3	-	<i>M. tuberculosis</i>	3,7
Морские свинки	V – сравнительная, изониазид	3	10	<i>M. tuberculosis</i>	1,7

Таким образом, результаты эксперимента, проведенного на морских свинках, показывают, что животные, получавшие препарат, не заболели туберкулезом. Инфицирование и заболевание были установлены при вскрытии животных контрольной

группы, не получавших препарат «Рифизостреп». У них обнаружена генерализованная форма туберкулеза с казеозным распадом, были поражены паренхиматозные органы (легкие, печень, почки, селезенка).

ВЫВОДЫ

1. На основании испытания препарата «Рифизостреп» против возбудителей микобактерий туберкулёза установлено, что препарат обладает высокой бактериостатической и бактерицидной активностью.

2. У зараженных туберкулёзом морских свинок после применения препарата «Рифизостреп» установлено, что в организме животных туберкулёз не развивается.

3. В организме морских свинок контрольной группы, зараженных возбудителями туберкулёза, но не получивших препарат, наблюдалось выраженное развитие

типичного туберкулёза во внутренних органах.

4. Показатели индекса поражённости органов у контрольных групп была выше в 2–3 раза, чем в опытных группах, получавших препарат.

5. При проведении экспериментальных исследований установлено, что препарат «Рифизостреп», в сравнении с изониазидом, проявляет ярко выраженную антимикробную активность, что открывает перспективы продолжения исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Республики Узбекистан «О защите населения от туберкулёза» от 11.05.2001 г. № 215–11. – 6 л.
2. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В. Ф. Ковалев [и др.] / М. : ВО «АГРОПРОМИЗДАТ», 1988. – 222 с.
3. Гарифуллин, З. Р. Материалы юбилейной сессии, посвященной 80-летию ЦНИИТ РАМН, 75-летию со дня рождения акад. РАМН А. Г. Хоменко. – М., 2001. – С. 113–114.
4. Донченко, Х. А. Использование средств и методов диагностики и профилактики туберкулёза крупного рогатого скота : автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / Х. А. Донченко. – Новосибирск, 2008. – 36 с.
5. Донченко, Н. А. Роль туберкулостатических препаратов в системе противотуберкулезных мероприятий / Н. А. Донченко, А. С. Донченко, А. А. Колосов // Современное состояние и актуальные проблемы развитие ветеринарной науки и практики : материалы Междунар. науч. практ. конф., посв. 100-летию КазНИВИ. – Алматы, 2005. – С. 144–145.
6. Жумаиш, А. С. Меры борьбы и профилактики туберкулёза КРС в мелкофермерских и крестьянских хозяйствах // Роль ветеринарной науки в развитии животноводства : Материалы междунар. науч.-произв. конф. / КазНИВИ. – Алматы, 2000. – С. 103–104.
7. Лысенко, А. П. Разработка и внедрение новых методов диагностики и профилактики туберкулёза в Республике Беларусь / А. П. Лысенко, А. Е. Высоцкий, Т. Н. Агеева // Ветеринарная патология. – 2004. – № 1–2. – С. 41–43.
8. Лечение туберкулёза: рекомендации для национальных программ / ВОЗ – Женева, 1998. – 77 с.
9. Лысенко, А. П. Разработка и внедрение новых методов диагностики и профилактики туберкулёза в Республике Беларусь / А. П. Лысенко, А. Е. Высоцкий, Т. Н. Агеева // Ветеринарная патология. – 2004. – № 1–2. – С. 41–43.
10. Финкель, Э. А. Биологический метод исследования при туберкулёзе / Э. А. Финкель, Л. В. Михайлова. – Фрунзе : Кыргызстан, 1976. – С. 118–149.
11. Яценко, Т. Н. Руководство по лабораторным исследованиям по туберкулёзу / Т. Н. Яценко, И. С. Мечева. – М. : Медицина, 1973.

наша продукция

