

Установлено, что препарат «Гамавит-Фосфопренил» достоверно повышает резистентность цыплят-бройлеров.

COMPLEX PREPARATION “ GAMAVIT-PHOSPHOPRENYL” INFLUENCE ON  
NATURAL RESISTANCE INDICES OF BROILER CHICKEN

Manukyan V.A., Lukichyeva V.A., Gorski T.A.

Summary

Complex preparation “ Gamavit-Phosphoprenyl” influence on resistant properties of poultry at neonatal period within their industrial breeding limits was studied. It is established that “ Gamavit-Phosphoprenyl” preparation increases the resistant properties of broilers.

УДК 619:615.3:579.873.21

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ НОВОГО  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА – ЛИНАРОЛА И  
ТУБЕРКУЛОСТАТИКА ПЕРВОГО РЯДА – ИЗОНИАЗИДА**

**Мингалеев Д.Н., Валиев Р.Ш., Честнова Р.В.\*, Садыков Н.И.**  
ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной  
медицины имени Н.Э. Баумана»  
ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»\*

**Ключевые слова:** туберкулез, новый противотуберкулезный препарат, линарол.

**Key words:** the tuberculosis, new antitubercular preparation, linorol.

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждые 10 секунд на Земле от туберкулеза умирает один человек, то есть почти 3 миллиона ежегодно. Кроме того, свыше 8 миллионов жителей планеты ежегодно заболевают туберкулезом и в дальнейшем становятся временными или постоянными инвалидами. Эти данные свидетельствуют, насколько велико социально-экономическое значение туберкулеза, соизмеримое по своим негативным последствиям с любым стихийным бедствием или биологической катастрофой.

Открытие в медицине химических препаратов, обладающих бактериостатическими свойствами, явилось толчком для их экспериментального испытания и практического применения при туберкулезе животных.

Наибольшее признание для химиотерапии и химиопрофилактики туберкулеза у человека и животных получили препараты ГИНК –

производные гидрозида изоникотиновой кислоты. Одним из них является изониазид – туберкулостатик первого ряда, на основе которого предложено множество препаративных форм, разработка которых проводится и в настоящее время.

Однако в последние годы участились сообщения о том, что препараты ГИНК, используемые для профилактики и лечения туберкулёза, не свободны от побочного действия и, как фармакологические средства обладают определённой биологической активностью, способной вызывать изменение показателей обмена веществ и структурно-функционального состояния органов и систем, а при передозировке сопровождаться отравлением и летальным исходом [1].

Низкая эффективность используемого в настоящее время изониазида объясняется не его слабыми бактерицидными и бактериостатическими свойствами, а длительным – более полувека его использованием и постоянным ростом количества больных с множественной лекарственной устойчивостью, вызванным появлением лекарственно-резистентных штаммов микобактерий. Большинство лекарственных препаратов действуют неселективно, поэтому возникает необходимость ввода избыточного количества лекарственного вещества, что приводит к возникновению серьезных побочных проявлений в виде нарушения функций печени, почек, гемопоэза и т.д.

Поэтому поиск, создание новых фармацевтических препаратов, обладающих антимикобактериальными свойствами и позволяющих повысить эффект химиопрофилактики и химиотерапии туберкулеза человека и животных остается весьма актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным, в Казанском институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова синтезирован новый противотуберкулёзный препарат - линарол, который относится к химии азотсодержащих гетероциклических соединений и может быть использован в качестве противотуберкулёзного средства в ветеринарной и медицинской практике для профилактики и лечения туберкулеза.

**Материал и методика исследований.** Изучение бактериостатической активности линарола в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv, проводили с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960. [4] Исходные концентрации растворов и последующие разведения тестируемых химических соединений были приготовлены в концентрациях 50, 25, 10, 5, 1, 0,5 и 0,1 мкг/мл среды.

В качестве контроля использовали концентрации 1 и 0,1 мкг/мл среды туберкулостатика первого ряда – изониазида (гидразид изоникотиновой кислоты), а также среды с физиологическим раствором без добавления в них штамма возбудителя и среды содержащие штамм *M. tuberculosis* без содержания в них химических соединений. Наличие или

отсутствие роста микобактерий туберкулеза оценивали каждый день в течение 10 суток.

Изучение общетоксического действия линарола проводили согласно «Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» [2].

Острую токсичность определяли по Керберу, на белых нелинейных мышах массой тела 18-20 г, белых нелинейных крысах, массой тела 180-200 г, подобранных по принципу аналогов. Для каждого препарата было сформировано по 7 групп животных по 10 особей в каждой.

Линарол испытывали в дозах 1500, 1800, 2100, 2400, 2700 и 3000 мг/кг массы тела, с шагом дозы 300 мг, при однократном введении в желудок в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью атравматичного зонда. При этом объём вводимой суспензии не превышало белым мышам - 0,5 мл, белым крысам - 5 мл. Контрольная группа животных получала соответствующий объём воды.

Наблюдение за животными вели в течение 14 суток. Регистрировали выживаемость животных, клиническую картину, поведение, поедаемость корма, в конце наблюдения проводили диагностическое вскрытие. В результате определяли среднесмертельную ( $LD_{50}$ ) или максимально введенную дозу.

Кумуляцию изучали методом субхронической токсичности по Lim. R. и др.. Для этого было сформировано 2 группы белых крыс по 10 особей в каждой массой тела 180-200 г. Первой группе животных линарол вводили внутрижелудочно с помощью атравматичного зонда в дозе 1/10 от среднесмертельной. Контрольной группе вводили внутрижелудочно аналогичное количество воды, вводимый объём воды не превышал 5 мл. Введение проводили ежедневно, каждые 4 дня дозу увеличивали в 1,5 раза. Опыт продолжался 28 дней. По результатам определяли коэффициент кумуляции.

Оценку местно-раздражающего действия препарата линарола проводили в опытах на кроликах согласно методическим указаниям [2].

Лекарственную устойчивость микобактерий к линаролу и изониазиду определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена без содержания в ней крахмала согласно приказа МЗ РФ №109 от 21.03.2003.

Линарол разводили согласно прописи изониазида. В питательную среду непосредственно перед свертыванием добавляли рабочие разведения данного вещества. Расчеты производили с учетом процента активности препарата.

Для определения эффективности действия препаратов использовали бактериальные суспензии:

- культуры микобактерий туберкулеза штамма H37RV;

- культуры микобактерий туберкулеза обладающего устойчивостью к большинству противотуберкулезных препаратов;
- культуры микобактерий выделенного от больного человека.

Результаты определения лекарственной устойчивости учитывали на 21 день после посева. Культуру считали чувствительной к данной концентрации препарата, если в пробирке со средой, содержащей препарат, выросло менее 20 колоний при обильном росте в контрольной пробирке. Культуру считали устойчивой к той концентрации препарата, которая содержится в данной пробирке, если в пробирке со средой выросло более 20 колоний при обильном росте в контроле.

**Результаты исследований.** Проведенное бактериостатическое исследование линарола показало, что это соединение в минимальной концентрации 0,1 мкг/мл среды оказывало полное бактериостатическое действие на культуральный штамм H37Rv *M. tuberculosis* в течение исследуемых 10 суток.

Изониазид оказывал полное бактериостатическое действие в концентрации 0,1 мкг/мл среды только в течение 3 суток. В дальнейшем количество колоний увеличилось, но было минимальным и не достигало того количества, который отмечался в контрольных пробирках без добавления химических соединений. В последних, рост возбудителя туберкулеза достигал своего максимума уже на 3 сутки исследования.

В контрольных пробирках без содержания в них микобактерий туберкулеза роста культуры не отмечалось.

Результаты изучения острой токсичности препарата на белых мышах и крысах показали, что ни одна испытываемая доза данных препаратов не вызвала гибели животных. В дозах больше вышеуказанных, введение препаратов невозможно, ввиду его нерастворимости в воде. В связи с тем, что гибели опытных животных за период наблюдения не было, расчет среднесмертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>), ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>84</sub> не представлялся возможным, поэтому расчёт не производился. И для дальнейших исследований, согласно «Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» были взяты дозы линарола - 3000 мг/кг массы тела, как максимально возможные для введения. Исследование кумулятивных свойств препарата, в течение длительного времени показало, их отсутствие. Установлено, что линарол не обладает местно-раздражающими свойствами.

В свою очередь, туберкулостатик первого ряда - изониазид является высокотоксичным соединением: ЛД<sub>50</sub> для мышей равна 178±6,79 мг/кг, для кроликов ЛД<sub>50</sub> равна 203,0 ± 30 мг/кг, для телят ЛД<sub>50</sub> равна 215,0 ± 17,3 мг/кг массы тела, а также обладает умеренной кумуляцией.

В результате определения лекарственной устойчивости микобактерий установлено, что новый противотуберкулезный препарат -

линарол проявил выраженное бактериостатическое действие ко всем исследованным штаммам микобактерий туберкулеза.

Концентрации изониазида (1 и 10 мкг/мл среды) вели себя согласно литературным данным: штамм H37RV был чувствителен ко всем концентрациям препарата при положительном контроле, устойчивый штамм микобактерий туберкулеза проявил свою устойчивость.

Штамм, выделенный от больного человека, оказался чувствительным к изониазиду в дозе 10 мкг/мл среды. В контроле, к 21 дню исследования, отмечался обильный рост микобактерий туберкулеза всех трех штаммов.

**Выводы и предложения.** 1. В опытах *in vitro*, линарол в минимальной концентрации 0,1 мкг/мл среды оказал полное бактериостатическое действие на культуральный штамм H37Rv M. tuberculosis в течение исследуемых 10 суток, тогда как изониазид оказывал полное бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза в концентрации 0,1 мкг/мл среды только в течение 3 суток. 2. В результате изучения острой токсичности линарола, на различных видах животных установлено, что исследуемый препарат (согласно ГОСТ 12.1.007.76), относятся к 4 классу (малоопасные вещества) и в 16,8 раз менее токсичен, чем применяемый на практике противотуберкулезный препарат изониазид. 3. Линарол в отличие от изониазида обладает выраженным бактериостатическим действием в отношении лекарственно устойчивых штаммов микобактерий.

**ЛИТЕРАТУРА:** 1. Борисова М.И. Применение феназида у больных туберкулезом легких с плохой переносимостью изониазида / М.И. Борисова, В.А. Стаханов, Т.И. Шаркова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - №7. – С. 34 – 37. 2. Методические указания 2163-80 «К постановке исследований по "изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» (Минздрав СССР, М., 1980). 3. Методические указания по доклиническому изучению общетоксического действия лекарственных препаратов. – М., 1985. – 83 с. 4. Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. - №17. – P. 3304 – 3314.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ НОВОГО  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА – ЛИНАРОЛА И  
ТУБЕРКУЛОСТАТИКА ПЕРВОГО РЯДА – ИЗОНИАЗИДА

Мингалеев Д.Н., Валиев Р.Ш., Честнова Р.В., Садыков Н.И.  
Резюме

Линарол обладает выраженными бактериостатическими свойствами в отношении микобактерий туберкулеза, в 16,8 раз менее токсичен чем изониазид и в отличие от изониазида обладает выраженным

бактериостатическим действием в отношении лекарственно устойчивых штаммов микобактерий.

COMPARATIVE STUDY OF SOME PROPERTIES OF A NEW ANTI-DRUG - LINAROL  
AND TUBERCULOSTATICS FIRST ROW – ISONIAZID

Mingaleev D., Valiev R., Chestnova RV, Sadykov N.I.

Summary

Linarol has a strong bacteriostatic properties against Mycobacterium tuberculosis, 16.8 times less toxic than isoniazid and in contrast to isoniazid, has a strong bacteriostatic action against drug-resistant strains of mycobacteria.

УДК 636.5.033

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОНИЧЕСКОЙ НЕПОДВИЖНОСТИ И  
ПРОДУКТИВНОСТИ У КУР С РАЗНОЙ СТРЕССОВОЙ  
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ**

**Мифтахутдинов А.В.**

ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной  
медицины», г. Троицк

**Ключевые слова:** стрессовая чувствительность кур, тоническая неподвижность, расклёв.

**Key words:** stressful sensitivity of hens, a tonic immovability, cannibalistic behavior hens.

Стратегия борьбы со стрессами в птицеводстве включает мероприятия различной направленности, одно из направлений можно обозначить как отбор птицы по степени стрессовой чувствительности. При изучении стрессовой чувствительности кур в условиях промышленного содержания особого внимания заслуживает метод, основанный на моделировании локального адаптационного синдрома путем внутрикожного введения различных раздражающих веществ. Указанный метод можно использовать как в условиях птицефабрик, так и в небольших вивариях, при широкомасштабных испытаниях и отдельных физиологических опытах. Реализация метода не требует специальных приборов и навыков для проведения пробы, отбор птиц можно проводить во время учета реакции.

Впервые данный метод применили Кузнецов А.И., Сунагатуллин Ф.А., 1991 для определения стрессовой чувствительности свиней, Кичеева