

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И АНТИРЕЗИСТЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЛОЗЕВАЛЬ

Онищук Филипп Давидович,
Д-р. биол. наук, профессор, Сочинский Институт РУДН, г. Сочи,
Phildaw@rambler.ru
Мигина Елена Ивановна,
Кубанский ГАУ, ассистент, г. Краснодар,
Migina.E@kubsau.ru

Эффективность лекарственных препаратов в последнее время значительно снизилась из-за изменения биологических свойств микроорганизмов. Устойчивые, не поддающиеся или очень трудно поддающиеся уничтожению обычно применяемыми лекарственными препаратами формы возбудителей в качестве новой биологической популяции циркулируют в природе и инфицируют животных. Возрастает роль новых инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами и вирусами. Болезни приобретают характер смешанных бактериально-вирусных инфекций. Все это требует поиска и разработки новых химиотерапевтических средств с широким спектром действия – эффективных в борьбе с заразными заболеваниями различной этиологии.

Для практической ветеринарии нами предложен оригинальный препарат лозеваль, являющийся представителем новой группы химиотерапевтических средств – производных триазола, обладающий высокой лечебной и профилактической эффективностью [2, с.43]. Практическая ценность лозеваля подтверждена положительными результатами широких производственных испытаний. Наставление по применению его в ветеринарии одобрено Ветфармбиокомиссией и утверждено Департаментом ветеринарии в установленном порядке. Препарат зарегистрирован Федеральной службой Россельхознадзора РФ (N 000096 от 24.02.2011г.).

Исследования антибактериального действие проводили с препаратами изатоний и лозеваль в сравнении с отдельными их компонентами (контроль сравнения), используя широкий спектр тест-микроорганизмов - 60 штаммов 16 видов: *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *S.weslaco*, *S.newport*, *S.abortusegui*, *S.gtenley*, *Shigella sonnei*, *S.flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, *S.haemolyticus*, представленные музейными и клиническими штаммами. Все изученные препараты в большей или меньшей степени обладали антимикробным действием, однако спектр условно патогенных и патогенных микроорганизмов, использованных в качестве тест-культур и уровни воздействия на них исследуемых веществ существенно различались. Наибольшая степень активности была характерна для препаратов изатоний и лозеваль. Отдельные компоненты составляющие эти препараты оказались низкоактивными (таблица 1).

Таблица 1

**Антимикробная активность препаратов изатоний, лозеваль и их
компонентов**

Виды тест-микроорганизмов	Число штаммов	Минимальная подавляющая концентрация МПК, мкг/мл				
		Изатоний	Лозеваль	ДМСО	Этоний	ДМСО морфолиний
<i>E.coli</i>	16	15,5-31,5	31,5-63	1000-2500	125-250	250-1000
<i>S.typhimurium</i>	3	31,5-63	31,5-63	2500	250	500-1000
<i>S.abortus-equi</i>	2	31,5-63	31,5	2500	250	1000
<i>S.weslaco</i>	1	31,5	31,5	1000	250	500
<i>S.newport</i>	1	31,5	31,5	2500	250	500
<i>S.reading</i>	2	31,5	15,5-31,5	1000	250	500
<i>S.stenley</i>	1	31,5	15,5	1000	125	500
<i>S.flexneri</i>	3	31,5-63	31,5-63	2500	2500	500
<i>S.sonnei</i>	3	63-125	31,5-63	2500	2500	1000
<i>P.vulgaris</i>	5	250	63-250	500	500	1000
<i>K.pneumo-niae</i>	13	63-125	63-125	1000-2500	125-500	500-1000
<i>S.aureus</i>	11	31,5-125	15,5-125	1000-2500	31,5-125	1000
<i>S.haemolyticus</i>	2	63	63	1000-2500	125	1000
<i>S.epidermi-dis</i>	2	15,5	15,5	500	31,5	500
<i>S.pneumo-niae</i>	4	31,5-63	31,5	2500	31,5-63	1000

С целью сравнения особенностей формирования устойчивых вариантов микроорганизмов к препаратам изатоний и лозевалью по сравнению к широко используемым антибиотикам ампицилина и левомецетина, была проведена серия пассажей. Для этого было отобрано 5 представителей музейных и клинических штаммов *Staphylococcus aureus* 209, *Staphylococcus aureus* 20 k, *Escherichia coli* 0 127, *Escherichif coli* 51 k, *Salmonella typhimurium* 11.

Формирование устойчивых вариантов бактерий к известным антибиотикам происходило на 10-15 пассаже (таблицы 2, 3). Так, чувствительность стафилококков к левомецетину и ампицилину была сравнима, но темпы формирования резистентных форм штаммов были различными. Клинический штамм *S.aureus* 20k к 5 пассажу резко снижал уровень чувствительности к антибиотикам и был устойчивым к ним на 15 пассаже. Однако на 10 и 15 пассажах сформировались их устойчивые варианты. Начальная не высокая чувствительность сальмонеллы дольше сохранялась в отношении левомецетина по сравнению с чувствительностью к ампицилину.

Таблица 2

Формирование резистентности бактерий к препаратам сравнения

Препарат	Тест-культуры	Зоны задержки роста в мм (M±m)			
		1-й пассаж	5-й пассаж	10-пассаж	15- пассаж
1	2	3	4	5	6
	<i>S.aureus</i> 20k	17,4±0,3	16,9±0,5	6,4±0,7	0

Изатоний	2	3	4	5	6
	<i>S.aureus</i> 209	21,2±1,2	19,3±1,3	12,3±0,6	3,7±0,09
	<i>E.coli</i> 0127	29,2±1,4	27,7±0,9	12,3±1,3	7,5±0,3
	<i>E.coli</i> 51k	18,3±0,9	16,5±0,7	9,7±0,4	0
	<i>S.thyphi-</i> <i>murium</i>	15,5±0,7	15,1±0,2	10,5±0,1	3,7±0,1
Левоми- цетин	<i>S.aureus</i> 20k	16,1±1,2	10,2±0,5	4,2±0,8	0
	<i>S.aureus</i> 209	23,1±1,3	19,6±1,1	11,1±0,5	3,4±0,5
	<i>E.coli</i> 0127	22,4±0,6	20,2±0,1	8,8±0,4	4,6±0,3
	<i>E.coli</i> 51k	17,3±0,2	8,3±0,5	0	0
	<i>S.thyphi-</i> <i>murium</i>	14,7±1,1	11,6±0,2	5,1±1,2	0
Ампицилин	<i>S.aureus</i> 20k	16,8±0,4	7,2±0,9	3,8±0,4	0
	<i>S.aureus</i> 209	20,6±0,2	15,5±0,3	9,2±0,6	3,6±1,2
	<i>E.coli</i> 0127	19,4±0,8	18,4±0,4	6,4±0,1	0
	<i>E.coli</i> 51k	16,5±1,1	13,1±1,2	5,6±0,2	0
	<i>S.thyphi-</i> <i>murium</i>	13,4±0,2	5,0±0,5	0	0

Таблица 3

Формирование резистентности патогенных и условно-патогенных бактерий к препарату лозеваль

Тест-культуры	Зоны задержки роста в мм (M±m)				
	1-й пассаж	5-й пассаж	10-й пассаж	15-й пассаж	20-й пассаж
<i>S.aureus</i> 20K	20,7±0,7	18,2±1,1	16,0±1,0	10,2±0,4	8,3±0,2
<i>S.aureus</i> 209	25,8±1,5	24,1±1,2	20,3±0,9	15,2±0,5	10,4±0,6
<i>E.coli</i> 0127	24,0±0,2	21,9±1,3	12,6±0,8	7,8±0,7	3,6±0,08
<i>E.coli</i> 51K	16,4±0,4	13,2±0,2	10,0±0,8	4,5±0,2	0
<i>S.thyphi-</i> <i>murium</i>	17,6±0,7	16,8±0,4	14,3±0,4	9,1±0,5	5,5±0,5

При изучении развития устойчивости этих же тест-культур к изатонию и лозевалю установлено, что только клинический изолят кишечной палочки *E.coli* 51 K смог выработать устойчивость к 20 пассажи. Чувствительность особенно к лозевалю у всех других испытуемых штаммов к этому времени оставалась довольно высокой (таблица 3).

Таким образом нами усановлено, что формирование резистентности патогенных бактерий к изатонию и, особенно, к лозевалю происходило значительно позже, чем к другим антибиотикам. Это является основанием для практического применения этих препаратов в ветеринарной практике. Широкие производственные

испытания лозеваля показали, что препарат обладает выраженными бактериостатическими и бактерицидными свойствами по отношению к кишечной палочке, золотистому стафилококку, сальмонеллам, стрептококку.

При этом бактериостатическое действие препарата на кишечную палочку проявлялось в концентрации 28-40 мкг/мл, на золотистый стафилококк - 19 – 32, клебсиеллу - 28 - 43, сальмонеллу - 34 - 61 и протей - 37 - 69 мкг/мл.

Препарат проявляет выраженную терапевтическую активность при пероральном введении при экспериментальной стафилококковой и эшерихиозной септицемиях. Он обеспечивал 100%-ное выживание инфицированных стафилококком мышей при внутреннем введении 440 мкг/кг. При этом ED_{50} лозеваля при заражении белых мышей летальной дозой золотистого стафилококка составила $275 \pm 3,95$ мкг/кг. Эти показатели в отношении эшерихиозной септицемии были соответственно 520 и $380 \pm 12,4$ мкг/кг.

Оптимальная терапевтическая доза препарата составляет 1,5 - 2 мл на 10 кг массы при двукратном ежедневном назначении его внутрь до выздоровления, а профилактическая - 1 мл на 10 кг массы тела животного при однократном ежедневном назначении в течение от 2 до 10 дней при разных показаниях.

Эффективность лозеваля при профилактике колибактериоза телят и поросят, дизентерии поросят и сальмонеллезе цыплят составила 87 – 99,5 %, при диспепсии и гастроэнтерите телят - 81,9 - 84,6 %, а при гастроэнтерите поросят - 94 %, гастроэнтерите птицы (цыплят) - 98 - 99,6 % и гастроэнтерите норок и нутрий – 97-98,5%.

Лечебная эффективность препарата при диспепсии телят и гастроэнтеритах поросят и цыплят составила 91 -98%. Выздоровление больного молодняка наступало на 3 - 5-й дни лечения [3, с.47].

Лозеваль был эффективным при респираторных заболеваниях молодняка крупного рогатого скота. При ингаляционном назначении препарата при парагриппе-3 и бронхопневмонии, его лечебное действие составило 97,3 – 99,2%.

Применение препарата при лечении эндометритов и маститов коров дало положительный эффект в 81 - 86% и 84,3 % случаев соответственно [1, с.34].

Назначение препарата здоровым и больным животным и птице с целью профилактики и лечения заболеваний способствовало улучшению их общего состояния и аппетита, быстрому купированию клинических признаков заболеваний, нормализации функций пораженных систем и органов, снижению процента заболеваемости и отхода, лучшему росту и развитию животных и птиц. При этом побочных явлений от применения препарата, как больным, так и интактным животным не регистрировали.

Широкие производственные испытания и внедрение в ветеринарную практику в условиях животноводческих и птицеводческих хозяйств Краснодарского и Ставропольского краев, Ростовской области и других регионов Северного Кавказа, подтвердили его высокую эффективность при различных заболеваниях сельскохозяйственных животных и птицы как инфекционного, так и незаразного происхождения.

Список литературы:

1. Новикова Е.Н., Онищук Ф.Д. Бактерицидная и антимикотическая активность препарата лозеваль. Краснодар, Труды Кубанского государственного аграрного университета. Т.6 – 2014. – С.32-36.

2. Онищук Ф.Д. Фармако-токсикологическая характеристика и лекарственные свойства препарата лозеваль. Вестник ветеринарии, Ставрополь. 2008, №3 – 2008. – С.42-49.

3. Онищук Ф.Д., Таймасуков А.А. Препарат лозеваль в комплексной химиотерапии заболеваний вирусно-бактериальной этиологии у животных и птицы. Краснодар, Труды Кубанского государственного аграрного университета Т. 39 – 2012. – С.46-50.