DOI CrossRef: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-2-10

УДК 636.5.085.55, 619:616.992.28, 619:616.98:578.828.11

СКЗНИВИ - 50 лет на службе ветеринарии SKZNIVI - 50 years on service of veterinary science

Дробин Ю.Д.

Ростовская область

РЕЗЮМЕ / SUMMARY

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклы, активно действующие вещества, лейкоз крупного рогатого скота, инфекционные болезни свиней, микотоксины

Key words: nitrogen-containing heterocycles, actively active ingredients, leukosis of cattle, infectious diseases of pigs, mycotoxins

В статье представлена краткая история института, приводятся данные об основных направлениях исследований, проводимых коллективом СКЗНИВИ.

The short history of institute is presented in article, data on the main directions of the researches conducted by the SKZNIVI group are provided

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт" (ФГБНУ СКЗНИВИ) имеет глубокие исторические корни и традиции. С ним связано зарождение и становление ветеринарной науки не только на Дону, но и на всем Юге России.

В 1896 году в г. Новочеркасске была создана Донская станция для предохранительных сибиреязвенных прививок и бактериологических исследований, преобразованная в 1920 г. в Донской ветеринарно-бактериологический институт и в 1929 г. – в Северо-Кавказский краевой научно-исследовательский ветеринарно-зоотехнический институт с пятью специализированными филиалами в городах Юга России. В 1935 г. институт был переименован в Азово-Черноморскую научно-исследовательскую ветеринарную станцию (НИВС), а в 1956 г. – в Ростовскую НИВС, на базе которой в 1968 году был организован СКЗНИВИ.

В настоящее время в институте функционируют 3 творческих коллектива (по изучению инфекционной патологии животных, по изучению инвазионных заболеваний животных и по химическому синтезу новых лекарственных соединений), диагностический центр и экспериментальная база, в которых работают более 50 сотрудников, в том числе 10 докторов и 12 кандидатов наук.

Коллектив ФГБНУ СКЗНИВИ выполняет научно-иссле-

довательские и опытно-конструкторские работы в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Разработать методы синтеза антибактериальных препаратов нового поколения и технологию лечебно-профилактических мероприятий при массовых инфекционных болезнях молодняка сельскохозяйственных животных и птицы (0709-2018-0005).

Одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран, является распространение лекарственной устойчивости микроорганизмов. Серьезность этой угрозы признана на государственном уровне, о чем свидетельствует распоряжение Правительства Российской Федерации об утверждении "Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года" от 25 сентября 2017 г.

Одним из перспективных направлений скрининга является синтез и изучение биологической активности соединений неантибиотического происхождения. В данной работе показаны наши усилия по решению этой проблемы.

В зоне нашего внимания были три группы соединений: производные азотсодержащих гетероциклов с неподелённой (свободной) парой электронов, новые катионные поверхностно-активные вещества в ряду амидов жирных кислот и синтетические производные природных алкалоидов анабазина, никотина, котарнина, пальматина, глауцина и других.

Производные азотсодержащих гетероциклов с неподелённой (свободной) парой электронов (имидазола, бензимидазола и других) обладают разнообразной биологической активностью в совокупности с низкой токсичностью, поэтому поиск лечебных препаратов в этой области издавна и постоянно привлекает исследователей

Синтезирован массив (более 2000 соединений) новых производных азотсодержащих гетероциклов ряда имидазола, бензимидазола, нафтимидазола, пиридина и других. Впервые проведены широкие исследования по испытанию производных дихлоримидазола в качестве инсектоакарицидных средств. По результатам исследований получено три патента (патент RU № 2355388 "Способ лечения псороптоза овец и препарат для его осуществления", патент RU №2425035 "Способ получения 4,5-дихлоримидазолов" и патент RU №2427365 "Способ лечения арахноэнтомозов животных и препарат для его осуществления"). Используя в качестве активно действующего вещества полученный нами 2-(4,5-дихлор-1-имидазолметил)-2-нитровинил)-имидазолдин, разработан эффективный инсектоакарицидный препарат ДИХИМ-1. "Методические положения по применению препарата ДИХИМ-1 при арахноэнтомозах животных", а также "Регламент лабораторный приготовления препарата ДИХИМ-1 для лечения эктопаразитозов животных" рассмотрены и одобрены секцией "Инвазионные бо-

Информация об авторах / Information about the authors

Дробин Ю.Д., кандидат с.-х. наук, доцент, директор института

Коваленко А.В., доктор вет. наук, доцент, заместитель директора по НИР

Зубенко А.А., доктор биол. наук, руководитель творческого коллектива по химическому синтезу новых лекарственных соединений

Солдатенко Н.А., кандидат вет. наук, руководитель творческого коллектива по изучению инфекционной патологии животных

Фетисов Л.Н., кандидат вет. наук, ведущий научный сотрудник творческого коллектива по химическому синтезу новых лекарственных соединений

Бодряков А.Н., кандидат вет. наук, старший научный сотрудник творческого коллектива по химическому синтезу новых лекарственных соединений

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт" (ФГБНУ СКЗНИВИ), Ростовская область

Drobin Yu.D., Kovalenko A.V., Zubenko A.A., Soldatenko N.A., Fetisov L.N., Bodryakov A.N.

лезни животных" Отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии, протокол №3 от "23" сентября 2010г.

Разработаны принципы применения азотсодержащих гетероциклов, обладающих свободной (неподелённой) парой электронов, в качестве носителей (комплексобразователей) для известных антибактериальных препаратов, в результате чего получено улучшение таких важных характеристик, как антибактериальная активность, токсичность, стабильность в желудочно-кишечном тракте, что позволило создать препарат "колицид" для лечения телят при колибактериозе (патент SU № 1809942 АЗ). Впервые проведен обширный скрининг антибактериальных соединений среди новых веществ ряда азотсодержащих гетероциклов, полученных в лаборатории химического синтеза ФГБНУ СКЗНИВИ и в НИИФОХ ЮФУ (Ростов-на-Дону). Разработан "Регламент лабораторный (технологический) синтеза и очистки антибактериальных препаратов на основе 2-иминобензимидазола", который рассмотрен и одобрен секцией "Инфекционная патология животных" Отделением ветеринарной медицины РАСХН, протокол № 2 от 16.04.2013 г.

Разработаны соединения ряда "Периодиды бензимидазолия, обладающие антимикробным действием", патент РФ № 2009132; разработаны "Производные пиридо [1,2-а] бензимидазолия, обладающие антибактериальным действием и способ их получения", патент РФ № 2394824; разработаны "1,3-Дизамещенные 2-иминобензимидазолина, обладающие антибактериальным действием", патент РФ № 2423355; разработан "Способ получения 4,5-дихлоримидазолов", патент РФ № 2425035; разработка "Протистотоксичная активность 2-(4,5-дихлоримидазолил-1)-5 нитропиридина" защищена патентом РФ № 2514007;

– разработка "1-ω-Арилоксиалкил - и 1-бензилзамещенные 2-иминобензимидазолины и их фармакологически приемлемые соли, обладающие протистотоксичной и антимикробной активностью" признана изобретением, патент РФ № 2514196; разработка "Производные 1-(2-арилоксиэтил)- и 1-бензилзамещенных 3-(2-гидроксиэтил)-2-иминобензимидазолина, обладающие антибактериальной и протистотоксичной активностью признана изобретением, патент РФ № 2513993.

Таким образом, итогом скрининга соединений ряда азотсодержащих гетероциклов стала разработка двух направлений по созданию новых активно действующих веществ: одно касается синтеза соединений с инсектоакарицидными свойствами, другое направлено на создание соединений с антибактериальными и протистотоксичными свойствами.

Модификация алкалоидов анабазина и никотина, а также известных неоникотиноидов путем замены шестичленного пиридинового фрагмента на 4,5-дихлорзамещенное производное пятичленного гетероцикла имидазола приводит к эффективным инсектоакарицидам. Это теоретическое положение открывает новые направления в разработке противопаразитарных препаратов.

Алкалоид котарнин, изохинолиновое псевдооснование с кольчато-цепной таутомерией и открыто-цепной таутомерной формой, содержащей альдегидную и вторично-аминную функциональные группы, весьма интересен как высокоактивное природное соединение с разнообразной реакционной способностью. Для него характерны обнаруженные нами довольно сложные реакции рециклизации гетероциклической системы, в частности, с расширением шестичленного пиридинового гетерокольца до азепинового. Открытая нами реакция идёт с участием в качестве рециклизирующих агентов α-галогенкетонов и позволяет синтезировать 4-ацетил-3,4-дигидробенз-3-азепины, аналоги которых, судя по имеющимся литературным данным, весьма интересны как биологически активные соединения. Диизохинолиновые алкалоиды dl-тетрагидроберберин и l-тетрагидропальматин обладают выраженным седативно-транквилизирующим действием. Синтетический dl-тетрагидропальматин не уступает по активности природной l-форме. Алкалоид пальматин весьма интересен как высокоактивное природное соединение с разнообразной реакционной

способностью. Исходя из этих предпосылок, нами синтезированы производные котарнина и пальматина и изучена их биологическая активность. Проведенные исследования позволяют выбрать перспективные соединения с целью модификации для повышения их полезных свойств.

Биологическая активность новых катионных ПАВ, соединений из ряда амидов жирных кислот общей формулы: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-\text{R}$ описана в наших патентах и статьях. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) N-(3-диметиламинопропил) амида миристиновой кислоты в отношении *St. aureus* и *E. coli* и составляют по 6,25 мкг/мл; МИК N-(3-диметиламинопропил) амида лауриновой кислоты составляет для *St. aureus* и *E. coli* 3,25 и 6,25 мкг/мл соответственно; N-(3-диметиламинопропил) амида пальмитиновой кислоты – по 6,25 мкг/мл; N-(3-диметиламинопропил)амида олеиновой кислоты – 12,5-25,0 мкг/мл и 6,25-12,5 мкг/мл; N-(3-диметиламинопропил)амида стеариновой кислоты – 25,0 мкг/мл и 25,0 мкг/мл соответственно.

Результаты этих исследований показали, что величина антибактериальной активности соединений зависит, главным образом, от числа метиленовых звеньев в формуле жирной кислоты. Производные амидов лауриновой и миристиновой кислот показали активность не ниже, чем активность мирамистина. Открыто также многогранное влияние катионных поверхностно-активных веществ из ряда амидов жирных кислот на организм сельскохозяйственной птицы, которое выражается в ростостимулирующем, иммуностимулирующем и лечебном эффектах.

Применение препаратов данного класса позволит частично исключить использование антибиотиков в птицеводстве, что особенно важно в свете борьбы с появлением и распространением резистентных штаммов микроорганизмов. Ростостимулирующий эффект этих соединений способствует более полному использованию биоресурсного потенциала растущей птицы.

Изучить генотипическое разнообразие и биологические свойства вируса лейкоза крупного рогатого скота (0709-2018-0001).

Проблема лейкоза крупного рогатого скота является одной из актуальнейших проблем ветеринарии настоящего времени. Если рассматривать болезнь в аспекте современных взглядов и последних достижений в области ретровирусологии, то она представляет собой общую медико-биологическую проблему, выходящую за рамки ветеринарии. Принимая во внимание теоретические установки и концепции вирусного канцерогенеза, ЛКРС представляет определенный санитарно-медицинский интерес, и не случайно он изучается наряду с лейкозами и онкологическими заболеваниями людей.

Для изучения биологических свойств вируса лейкоза крупного рогатого скота сотрудниками творческого коллектива по изучению инфекционной патологии животных СКЗНИВИ совместно с исследователями лаборатории лейкологии ФГБНУ ВИЭВ им. Я.Р. Коваленко по принципу пар-аналогов было создано 3 группы беспородных кроликов по 5 голов в каждой, а также 3 группы собак – 2 опытные группы по 2 головы и контроль (1 голова).

Целью данного опыта являлось изучение возможности передачи вируса лейкоза КРС с молоком и кровью инфицированной коровы гетерологичным видам животных (кроликам и собакам).

По данным серологического исследования (РИД) у кролика № 1 первой опытной группы и у обеих собак первой группы внутривенное введение крови инфицированной коровы вызвало развитие гуморального ответа на ВЛ КРС. Сероконверсия в данных группах произошла через 60 суток. В последующие периоды наблюдения у животных этих групп положительных реакций не установлено. Кролики и собаки 2-й и 3-й групп на протяжении всего опыта оставались свободными от ВЛ КРС.

По результатам определения признаков заражения опытных животных ВЛКРС по наличию антител к вирусу непрямым методом диагностики (РИД), установлено, что три опытных животных являлись инфицированными. У них

хотя бы однократно был получен положительный результат, что доказывает факт воспроизведения ВЛКРС на гетерологичных видах животных. Таким образом, установлена возможность прохождения вирусом лейкоза крупного рогатого скота межвидовых барьеров и инфицирования гетерологичных видов животных (кроликов и собак).

Разработать систему комплексных ветеринарно-санитарных мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней свиней смешанной этиологии, обеспечивающую получение биологически безопасной продукции (0709-2018-0006).

Заболевания свиней в хозяйствах с различной технологией, как желудочно-кишечные, так и респираторные, наносят колоссальный ущерб свиноводству. Особенно это ощутимо в промышленных комплексах и хозяйствах промышленного типа. Многочисленные исследования показали, что этиологическая структура болезней свиней, проявляющихся диарейным и респираторным синдромом, имеют инфекционную природу.

В ветеринарной диагностике сложилась практика диагностики моноинфекций, однако с развитием и внедрением интенсивных технологий, масштабным завозом животных, изменением экологических факторов заболевания носят полиэтиологичный характер, протекают как ассоциированные (смешанные) инфекции.

Среди этиологических факторов при желудочно-кишечных болезнях поросят важная роль принадлежит патогенным эшерихиям, сальмонеллам, клостридиям, представителям родов энтеробактер, цитробактер, клебсиелла, иерсиния, псевдомонас, кампилобактер, корона-, рото-, энтеровирусы.

Сотрудниками творческого коллектива по изучению инфекционной патологии животных выполняется работа по разработке методов профилактики и лечения и болезней свиней в условиях промышленного свиноводства и товарных свиноводческих хозяйств. Изучаются этиология заболеваний свиней, характеристика выделяемых патогенов. Разрабатываются новые способы лечения и профилактики инфекционных заболеваний свиней, обеспечивающих получение биологически безопасной продукции.

Разработаны и внедрены в производство: способ отбора штаммов патогенов, циркулируемых в стадах для изготовления убитых вакцин используемых для профилактики желудочно-кишечных заболеваний свиней; способы лечения болезней свиней с использованием комбинированных препаратов пролонгированного действия, эффективных при лептоспирозе, дизентерии, анаэробной энтеротоксимии, микоплазмозах и ряде других заболеваний. В настоящее время ведутся работы по разработке новых способов профилактики болезней свиней с использованием бактериофагов и анатоксинов.

Разработать технологию профилактики микотоксикозов сельскохозяйственной птицы с использованием новых соединений из ряда амидов жирных кислот (0709-2018-0007).

География распространения микотоксинов охватывает большинство стран всех континентов. Контаминации микотоксинами подвержены корма, продовольственное сырье, все основные продукты питания, а интенсивные торговые связи между различными странами в значительной степени способствуют распространению как микотоксинов, так и микотоксикозов, в связи с чем эта проблема глобальная.

По данным продовольственной организации ООН, около 30 % мирового сбора урожая продовольственных и кормовых культур загрязнено микотоксинами. В настоящее время науке известно около 200 видов микромицетов, образующих свыше 400 микотоксинов, и число их, по-видимому, в ближайшие годы будет пополняться за счет установления этиологии новых микотоксикозов.

Однако в последнее время все большую озабоченность у животноводов вызывает нарастающая динамика контаминации кормов микотоксинами. По данным продовольственной организации ООН, до 30 % мирового сбора урожая продовольственных и кормовых культур загрязнено

микотоксинами.

Ущерб, причиняемый микотоксинами животноводству обусловлен снижением продуктивности животных и их воспроизводительной способности, эффективности усвоения кормов, повышением восприимчивости животных к заболеваниям, увеличением материальных затрат на лечение и профилактические мероприятия, ухудшением качества получаемой продукции, угрозой здоровью человека при наличии микотоксинов в продукции животноводства.

Изучен уровень поражения токсинообразующими микромицетами посевных площадей зерновых культур в различных климатических зонах Юга России. Исследованиями установлено, что заражение токсинообразующими микромицетами и загрязнение микотоксинами зерновых культур имеет наиболее высокий уровень при нулевой технологии и безотвальной обработки почвы и при наличии обильных осадков (Славянский, Брюховецкий и Каневской районы Краснодарского края, Песчанокоспский район Ростовской области). Так Т-2 токсин устанавливали в пробах зерновых в 2–3 раза превышающий МДУ. Проведенные нами исследования показали, что при нулевой и безотвальной обработке почвы наиболее часто происходит перезаражение посевов токсинообразующими микромицетами, которые сохраняются в пожнивных остатках. При микологических исследованиях наиболее часто выделяли культуры *Fusarium* и *Aspergillus*.

При проведении микотоксикологического мониторинга более 2300 проб из хозяйств Ростовской и Воронежской областей, Краснодарского и Ставропольского краев сотрудниками ФГБНУ СКЗНИВИ было установлено, что от 43% до 48% проб содержали микотоксины в количествах, превышающих минимально допустимый уровень (МДУ), 32% проб были загрязнены двумя и более токсинами. Выявлено, что зернофураж загрязнен преимущественно фузариотоксинами в количестве, превышающими МДУ (Т-2 токсин в 21% исследованных проб). Готовые полнорационные корма, напротив, содержат в большем количестве аспергиллотоксины: афлатоксин В1 – 7,5%, 40% комбикормов для свиноматок содержат охратоксин А1 в количествах выше 20 мкг/кг.

В ряде хозяйств Ростовской области, Краснодарского и Ставропольского краев на фоне отравления животных кормами, загрязненными микотоксинами, отмечены массовые заболевания инфекционными болезнями: колибактериозом, сальмонеллезом, пастереллезом, полисерозитом и пневмониями, вызываемые микоплазмами, несмотря на то, что животные были иммунизированы.

При отравлении микотоксинами лечение противодизентерийными препаратами дает низкий терапевтический эффект. При отравлении кормами, загрязненными Т-2 токсином наблюдается поражение кожных покровов, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, а при наличии в кормах фумонизина и афлотоксинов – легких.

При исследовании влияния микотоксинов на репродуктивные свойства свиней было определено, что загрязнение комбикормов охратоксином и зеараленоном, в дозах превышающих МДУ, приводит к резкому снижению процента оплодотворяемости (не более 55%), прохолосту ремонтных свинок, недоразвитию у них репродуктивных органов. У молодняка 4–6 месяцев наблюдалось набухание и покраснение наружных половых органов, повышенная возбудимость. Длительное скармливание загрязненных комбикормов, содержащих охратоксин А, зеараленон и Т-2 токсин, в дозах превышающих МДУ, приводит к потере приплода (до 60%), абортam, замиранию плодов и их мумификации, а также к выработке более 50% свиноматок из-за патологии органов размножения.

Заключение

Накопленный научный потенциал, высокая культура производства, многолетние традиции, сохраненные за 50-летнюю историю института, позволяют с уверенностью смотреть в будущее, вести исследования на высоком научном уровне, что подтверждается многочисленными патентами и регулярными публикациями в высокорейтинговых отечественных и зарубежных научных журналах.