

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
АГРОБИОТЕХНОЛОГИЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(СФНЦА РАН)

На правах рукописи

НЕФЕДОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МАСТИТОВ И ЭНДОМЕТРИТОВ
КОРОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ И СТРАТЕГИИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ**

4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Научный консультант –
доктор ветеринарных наук,
доцент Н.Н. Шкиль

Новосибирск 2025

ВВЕДЕНИЕ.....	9
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	18
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Этиология мастита у коров.....	18
1.2 Лечение маститов у коров.....	20
1.3 Этиология эндометрита у коров.....	22
1.3.1 Лечение эндометритов у коров.....	25
1.4 Взаимосвязь между маститом и эндометритом у коров.....	29
1.5 Серебро и наночастицы серебра.....	30
1.6 Биологическое действие серебра на организм человека и животных	35
1.7 Лечение наночастицами серебра болезней животных.....	38
1.8 Влияние наночастиц серебра на биологические свойства бактерий и механизм возникновения резистентности к антибактериальным препаратам.....	39
1.9 Заключение по обзору литературы.....	52
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1 Материалы и методы исследований.....	54
2.2 Результаты исследований.....	58
2.2.1 Изучение этиологической структуры гнойно-катаральных эндометритов и маститов у коров, вызванных условно- патогенной микрофлорой.....	58
2.2.1.1 Видовой состав изолированных микроорганизмов от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом.....	58
2.2.1.2 Фенотипическая резистентность микроорганизмов к антибиотикам у микрофлоры, выделенной от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом.....	63
2.2.1.3 Генотипическая резистентность микроорганизмов к антибиотикам у микрофлоры, выделенной от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом.....	64

2.2.2	Изучение антибактериальной активности наночастиц серебра в сравнении с другими дезинфицирующими и антимикробными средствами в отношении референтных штаммов микробов и изолятов, выделенных от коров, являющихся этиологическими агентами маститов и эндометритов.....	67
2.2.2.1	Оценка адьювантных свойств антибактериальной активности дезинфектантов и наночастиц серебра в отношении референтных штаммов и изолятов, выделенных от крупного рогатого скота.....	67
2.2.2.2	Оценка адьювантных свойств антибактериальной активности различных средств и наночастиц серебра в отношении референтных штаммов и изолятов, выделенных от крупного рогатого скота.....	82
2.2.2.3	Адгезивная и антилизоцимная активность референтных штаммов микроорганизмов при культивировании с наночастицами серебра и антибактериальными препаратами <i>in vitro</i>	92
2.2.2.4	Определение минимальной бактерицидной активности и изменение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам после контакта с препаратом Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д <i>in vitro</i>	95
2.2.3	Разработка рациональных схем лечения эндометрита и мастита коров и определение их терапевтической и экономической эффективности.....	111
2.2.3.1	Разработка рациональных схем лечения гнойно-катарального эндометрита коров с помощью лекарственных средств на основе серебра и определение их терапевтической и экономической эффективности.....	111

2.2.3.1.1	Определение оптимальных терапевтических доз при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра.....	111
2.2.3.1.2	Влияние лекарственных средств на основе серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом.....	114
2.2.3.1.3	Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственными средствами на основе серебра.....	124
2.2.3.1.4	Влияние лекарственных средств на основе серебра на экологические характеристики микрофлоры при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров.	133
2.2.3.1.5	Влияние лекарственных средств на основе серебра на формирование микробных биопленок при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров.	137
2.2.3.1.6	Влияние лекарственных средств на основе серебра на фенотипическую резистентность микроорганизмов выделенных от коров, больных гнойно-катаральным эндометритом.....	139
2.2.3.1.7	Влияние генетических маркеров резистентности микроорганизмов, изолированных у коров, больных гнойно-катаральным эндометритом при лечении лекарственных средств на основе серебра.....	146
2.2.3.1.8	Экономическая эффективность применения лекарственных средств на основе серебра (в сравнении с препаратами других групп) при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров.....	154

2.2.3.2	Разработка рациональных схем лечения мастита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра и определение их терапевтической и экономической эффективности.....	163
2.2.3.2.1	Определение оптимальных терапевтических доз при лечении мастита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра.....	163
2.2.3.2.2	Влияние лекарственных средств на основе серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных маститом.....	168
2.2.3.2.3	Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных до и после лечения мастита у коров лекарственными средствами на основе серебра.....	176
2.2.3.2.4	Влияние лекарственных средств на основе серебра на экологические характеристики микрофлоры при лечении мастита у коров.....	194
2.2.3.2.5	Влияние лекарственных средств на основе серебра на формирования микробных биопленок при терапии мастита у коров.....	198
2.2.3.2.6	Влияние лекарственных средств на основе серебра на фенотипическую резистентность, выделенных от коров, больных маститом.....	200
2.2.3.2.7	Влияние генетических маркеров резистентности микроорганизмов, изолированных у коров, больных маститом при лечении лекарственными средствами на основе серебра.....	214
2.2.3.2.8	Экономическая эффективность применения лекарственных средств на основе серебра при лечении мастита у коров	218

2.2.4 Обсуждение результатов.....	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.....	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	257
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	311
Приложение А – Патенты РФ.....	312
Приложение Б – Монографии и методические рекомендации.....	326
Приложение В – Изменение антибактериальной чувствительности бактерий при культивировании с препаратом Арговит.....	329
Приложение Г – Изменение антибактериальной чувствительности бактерий при культивировании с препаратом Арговит.....	330
Приложение Д – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>S.aureus</i> ATCC 25953 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	331
Приложение Е – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>S.epidermidis</i> ATCC 14990 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	332
Приложение Ж – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	333
Приложение И – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>Str. agalactiae</i> ATCC 12386 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	334

Приложение К – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>S.pyogenes</i> ATCC 19615 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	335
Приложение Л – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>S.enteritidis</i> ATCC 13076 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	336
Приложение М – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>P.vulgaris</i> ATCC 6380 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	337
Приложение Н – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	338
Приложение О – Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма <i>E.coli</i> ATCC 25922 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д.....	339
Приложение П – Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после лечения гнойно-катарального эндометрита коров препаратами Метробиотик и Арговит.....	340
Приложение Р – Результаты изучения чувствительности штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после лечения гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Тетраметр и лекарственной композицией Арговит-Д.....	343

Приложение С – Чувствительность изолятов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Лактобай.....	346
Приложение Т – Чувствительность изолятов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратом Арговит.....	350
Приложение У – Результаты изучения чувствительности штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Спектромаст.....	354
Приложение Ф – Результаты изучения чувствительности штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д.....	358
Приложение Х – Акты проведения производственных испытаний.....	362
Приложение Ч – Справки о внедрении.....	390

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в промышленном молочном скотоводстве продолжают оставаться острыми проблемы мастита и воспалительных заболеваний органов размножения у коров, наносящие производителям сельскохозяйственной продукции значительный экономический ущерб.

Согласно ветеринарной отчетности на территории Российской Федерации ежегодно увеличивается процент поголовья животных, переболевших маститом и эндометритом. По данным Международной молочной ассоциации в развитых молочных предприятиях заболевание вымени регистрируют от 20 до 50 случаев на 100 коров в год в зависимости от сезона и территориального расположения хозяйства (Б.Л. Белкин с соавт., 2014). По данным Пахмутова В.М. (2006) в 2006 году на территории Центрального федерального округа мастит зафиксирован у 7,4% коров, в Северо-Западном – у 5,4, Приволжском – у 3,3, Южном – у 15, Уральском – у 4,3, Дальневосточном – у 11 и Сибирском – у 2,4%.

Широкое распространение эндометритов установлено в хозяйствах Западной Сибири, где инцидентность болезней у коров в различные годы колебалась от 25 до 75%, причем выбраковка таких животных достигала 25-35% (П.Н. Никоноров, 1991, 1999; Е.Ю. Смертина с соавт., 2004). У 16,5-77,7% коров регистрировали сочетанное течение эндометритов и маститов (В.И. Рубцов, 1977; М.Н. Хилькевич, 1994, 1998).

К настоящему времени зарегистрировано 256 видов бактерий, играющих этиологическую роль в возникновении и распространении маститов и акушерско-гинекологических патологий у коров. Нередко это происходит за счет интенсификации животноводства, повышения молочной продуктивности коров, что часто сопровождается нарушениями рубцового пищеварения, развитием ацидозов и кетозов, ростом заболевания коров маститом. При этом отмечают изменения в особенностях клинического проявления и течения мастита, видовом составе микроорганизмов, вызывающих его, и их резистентности к применяемым для лечения антибактериальным препаратам (А.В. Горбенко с соавт., 2012;

И.М. Донник с соавт., 2014; М.Н. Исакова с соавт., 2023; W. Masoud et al., 2012; D.Wang et al., 2014).

Терапия маститов и острых послеродовых эндометритов коров часто сводится к применению антибиотиков широкого спектра действия, направленных на подавление оппортунистической микрофлоры и устранение признаков воспаления. Бесконтрольное использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия приводит к появлению антибиотикорезистентных штаммов со стороны многочисленных бактериальных патогенов человека и животных (J. Murugaiyan et al., 2022; D.C. Nwobodo et al., 2022; B.M. Baymenov et al., 2023; J.D. Fossen et al., 2024; W.R. Miller et al., 2024).

В настоящее время актуальным является изучение этиологической структуры массовых маститов и эндометритов в конкретном хозяйстве, установление ассоциаций и общности микрофлоры, вызывающей указанные патологии. В плане экологии микроорганизмов в конкретной экологической нише перспективным является определение способности бактерий формировать биопленки, а также определение фенотипической и генотипической резистентности к антибактериальным препаратам.

В связи с этим существует острая необходимость в разработке экономически эффективных, альтернативных антимикробных средств, способных преодолевать устойчивость к противомикробным препаратам.

Степень разработанности темы исследования.

К настоящему времени установлено, что в этиологии маститов и гнойно-катаральных эндометритов коров ключевую роль играют бактерии семейств *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*. Способность к образованию биопленок установлена у 52,7% микроорганизмов, выделенных при маститах и гнойно-катаральных эндометритах у коров. Процесс биопленкообразования играет ведущую роль в возникновении данных патологий. Резистентность к антибиотикам у микроорганизмов обусловлена чаще всего фенотипическими и генотипическими признаками за счет формирования генов

резистентности, из которых наиболее частыми выявляются гены *MecA* у 22,8% бактерий *S.aureus*, *blaGES* и *blaDHA* – у 15,2 и 13,0% *E.coli*, соответственно.

Одним из перспективных направлений современной науки является создание новых лекарственных средств с помощью нанотехнологии, позволяющих повысить эффективность преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов. Данная технология позволяет создавать полимерные комплексы поверхностно-активных веществ и нанодисперсного серебра, в частности (Г.В. Одегова с соавт., 2003; С.Б. Авакимян, 2005; Е.Ф. Панарин, 2008; О.А. Зейналов с соавт., 2016; Р.М. Arockianathan et al., 2012; А.М. Abdelgawad et al., 2014, 2015; S. Abebe et al., 2015; E.F. Aboelfetoh et al., 2017).

Высокая активность наночастиц серебра в отношении микроорганизмов связана с большой площадью поверхности наноструктур и, как следствие, ростом окислительной возможности ионов серебра, способностью их проникать в клетку и мембрану бактерий, действуя на метаболизм (П.Г. Гладких, 2015; Д.А. Банникова с соавт., 2017; E.S. Aazam et al., 2016).

Мультирезистентность бактерий к антибиотикам является серьезной проблемой в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, их применение способствует развитию устойчивости организма животных к ним.

Имеются литературные сведения о связи детерминирования лекарственной устойчивости и патогенных свойств микроорганизмов. Одним из таких механизмов является бактериальная персистенция, которая проявляется образованием клеток-персисторов, являющихся фенотипическим вариантом изогенной популяции. Наличие в организме персисторных клеток патогенов снижает эффективность антимикробной терапии, вследствие фенотипической устойчивости таких клеток (N.Q. Balaban et al., 2004; R.M.A. El-Baky, 2016; B.G. Andryukov et al., 2020).

Цель и задачи исследований. Целью исследований являлось изучение этиологической структуры маститов и эндометритов коров и определение тактики и стратегии их терапии наночастицами серебра, в том числе влияния на количественный состав условно-патогенной микрофлоры.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Изучить распространение, этиологическую структуру, видовой состав, ассоциации и бактериологическую общность микроорганизмов, вызывающих маститы и послеродовые гнойно-катаральные эндометриты коров. Изучить основные биологические свойства выделенной микрофлоры.
2. Экспериментально изучить антибактериальную активность наночастиц серебра в сравнении с другими дезинфицирующими и антимикробными средствами в отношении референтных штаммов микробов и изолятов, выделенных от коров, являющихся этиологическими агентами маститов и эндометритов.
3. Изучить способность к образованию биопленок, а также количественные показатели адгезивной активности (АА), антилизоцимной активности (АЛА), эффлюкс эффекта у основных этиологических агентов, выделенных от животных, определить их фенотипическую и генотипическую резистентность к антибактериальным препаратам.
4. Разработать рациональные схемы лечения мастита и гнойно-катарального эндометрита коров с помощью лекарственных средств на основе серебра и определить их терапевтическую и экономическую эффективность.

Научная новизна работы. Теоретически обоснована и экспериментально доказана необходимость использования лекарственных средств на основе наночастиц серебра при терапии мастита и акушерско-гинекологических заболеваний у коров, протекающих с участием оппортунистической микрофлоры. Изучена способность к образованию биопленок, а также количественные показатели АА, АЛА, эффлюкс эффекта у основных этиологических агентов, выделенных от животных в сравнении с референтными штаммами бактерий, определена их фенотипическая резистентность к антибактериальным препаратам. При помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены гены резистентности к антибиотикам (MecA, blaGES, blaDHA) у фенотипически резистентных бактерий, выделенных от больных животных. Проведен мониторинг динамики формирования приобретенной устойчивости к

антибактериальным препаратам у выделенной микрофлоры, а также изучено влияние наночастиц серебра на показатели АЛА, АА и процесса биопленкообразования у выделенной микрофлоры.

Научная новизна исследований подтверждена 14 патентами РФ: «Способ лечения серозного мастита крупного рогатого скота» (№ 2598338 от 20.09.2016), «Способ лечения субклинического мастита коров» (№ 2706124 от 14.11.2019), «Способ повышения бактерицидной активности окситетрациклина» (№ 272909 от 25.05.2020), «Способ терапии послеродового эндометрита крупного рогатого скота» (2735257 от 29.10.2020), «Способ терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров» (№ 2745582 от 29.03.2021), «Способ терапии катарального мастита коров комплексным препаратом, содержащим наночастицы серебра Арговит и димексид» (№ 2757329 от 13.10.2021), «Способ терапии серозного мастита коров комплексным препаратом, содержащим наночастицы серебра Арговит и димексид» (№ 2763998 от 12.01.2022), «Способ повышения антибактериальной активности наночастиц серебра в отношении *S.aureus*» (№ 2765284 от 28.01.2022), «Способ повышения антибактериальной активности наночастиц серебра препаратами Арговит и диметилсульфоксид в отношении *Streptococcus pyogenes*» (№ 2773398 от 03.06.2022), «Способ борьбы с биопленками *Staphylococcus aureus* препаратом на основе наночастиц серебра и диметилсульфоксида» (№ 2795607 от 05.05.2023), «Способ борьбы с биопленками *E.coli* препаратом, содержащим наночастицы серебра» (№ 2795765 от 11.05.2023), «Способ исследования снижения биопленкообразования *Escherichia coli* лечебной композицией, содержащей наночастицы серебра и ципрофлоксацин» (№ 2822623 от 10.07.2024), «Способ снижения биопленкообразования *Streptococcus pyogenes* препаратом, содержащим наночастицы серебра» (№ 2822551 от 09.07.2024), «Способ исследования снижения биопленкообразования *Staphylococcus aureus* лечебной композицией, содержащей наночастицы серебра и цефтиофур» (№ 2823032 от 17.07.2024).

Теоретическая и практическая значимость. Изучено распространение, уровень заболеваемости и этиологическая структура массовых маститов и

послеродовых эндометритов коров в хозяйствах Новосибирской области и определены основные патогены, участвующие в их этиологии.

Определен видовой состав, ассоциации и бактериологическая общность микроорганизмов, вызывающих эти патологии у маточного поголовья. Изучены основные биологические свойства выделенной микрофлоры. В контролируемых опытах изучена способность выделенных микроорганизмов формировать биопленки, определена их фенотипическая резистентность к антибактериальным препаратам, определены количественные показатели АА, АЛА, эффлюкс эффект в сравнении с референтными штаммами бактерий. При помощи молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени) у фенотипически резистентных бактерий выявлены гены резистентности к цефалоспорином и пенициллинам.

Экспериментально и практически доказано, что применение антибактериального препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д, наиболее корректно воздействует на микробиоценозы, что позволяет усовершенствовать терапевтические мероприятия при маститах и акушерско-гинекологической патологии у коров.

Полученные результаты создают перспективы использования препаратов на основе наночастиц серебра в комплексе мероприятий по профилактике и терапии маститов и эндометритов с целью преодоления резистентности к антибиотикам у микроорганизмов, вызывающих данную патологию. Кроме того, они расширяют научные знания относительно спектра неспецифических препаратов для лечения маститов и эндометритов коров.

Подготовленные монографии «Фундаментальные исследования наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве» и «Антибиотикорезистентность и пути её преодоления» имеют научно-практическое значение в части изучения наночастиц серебра и совершенствования методов борьбы с антибиотикорезистентными микроорганизмами.

Разработанные методические рекомендации «Лечение различных форм мастита коров препаратом, содержащим наночастицы серебра» предназначены для использования в работе ветеринарных специалистов при терапии мастита коров и в научно-исследовательских учреждениях ветеринарного профиля.

Методология и методы исследования. Методологическая основа проведённых научных исследований базировалась на совокупности комплексных подходов путем анализа и обобщения полученных результатов. При проведении лабораторных, экспериментальных и производственных опытов применялись микробиологические, молекулярно-генетические, гематологические, биохимические, электронно-микроскопические, статистические методы. Более подробно этапы проведения экспериментов отражены в разделе «Материалы и методы исследований».

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается проведением исследований на сертифицированном современном оборудовании, статистически значимым количеством проведенных исследований в лабораторных, экспериментальных и научно-производственных условиях. Методология диссертационной работы спланирована в соответствии с ее структурой и задачами исследования.

Результаты диссертационной работы доложены и опубликованы на научно-практических конференциях регионального, всероссийского, международного значения: на Международной научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов «Вклад молодых учёных в аграрную науку» (Самара, 2015); XIV Сибирской ветеринарной конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины» (Новосибирск, 2015); Международной научно-практической конференции учёных, аспирантов и студентов «Вклад молодых учёных в аграрную науку» (Самара, 2016); III Всероссийской научной конференции «Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий» (Новосибирск, 2018); Научно-практической конференции преподавателей, аспирантов, магистрантов и студентов «Актуальные проблемы агропромышленного комплекса» (Новосибирск, 2018); II Национальной

(Всероссийской) конференции «Теория и практика современной аграрной науки» (Новосибирск, 2019); Международной научно-практической конференции учёных, аспирантов и студентов «Вклад молодых учёных в аграрную науку» (Самара, 2019); XXII Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования Сибирского отделения Российской академии сельскохозяйственных наук и 70-летию Якутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук «Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, Казахстана, Белоруссии и Болгарии» (Новосибирск, 2019); Новости науки и АПК: сб. IX междунар. конф. Инновационные разработки молодых учёных – развитию агропромышленного комплекса (Новосибирск, 2019); VIII Международной научно-практической конференции «Новейшие направления развития аграрной науки в работах молодых ученых» (Краснообск, 2021); V Международной научно-практической конференции «Приоритетные векторы развития промышленности и сельского хозяйства» (Донбасс, 2022); Международной научно-практической конференции «Состояние и перспективы индустриально-инновационного развития агропромышленного комплекса республики Казахстан» (Казахстан, 2022); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии животных и пути их решения» (Витебск, 2023); XXV Международном научно-практическом форуме «Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS» (Новосибирск, 2023); VI Международной научно-практической конференции «Приоритетные векторы развития промышленности и сельского хозяйства» (Донбасс, 2023); Международной научно-практической конференции «Ветеринарная медицина в обеспечении биологической безопасности животноводства Сибири» (Новосибирск, 2024).

Публикации научных исследований. По материалам диссертации опубликовано 66 научных работ, в том числе 18 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 8 статей – в базах, индексируемых Web of Science и Scopus, 2 монографии, получено 14 патентов РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 392 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, собственные исследования, материалы и методы исследований, выводы, практические предложения, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 73 таблицами, 80 рисунками. Список литературы включает 501 источник, в том числе 234 источника иностранных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Распространение, особенности проявления и этиологическая структура маститов и послеродовых эндометритов коров. Видовой состав, основные биологические свойства, включая особенности персистенции, способность к образованию биопленок, фенотипическая и генотипическая резистентность выделенной микрофлоры к антибиотикам.

2. Теоретическое и экспериментальное обоснование схемы лечения маститов и послеродовых эндометритов при помощи препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д, их влияние на персистентные свойства и способность к образованию биопленок у выделенной микрофлоры.

3. Терапевтическая и экономическая эффективность препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д при маститах и гнойно-катаральных эндометритах коров.

Личный вклад автора. Результаты исследований, представленных в диссертационной работе, выполнены соискателем лично. Автором сформулированы цель и задачи исследования, а также выполнены экспериментальные, лабораторные исследования, интерпретированы полученные результаты исследований. Написание и оформление диссертационной работы автором осуществлены лично.

Благодарности. Автор выражает благодарность за консультирование и научно-методическую помощь д.х.н. А.Н. Пестрякову (ФГБОУ ВПО Томский политехнический университет, Томск, Россия), В.А. Бурмистрову (ООО НПО «Вектор-Вита», Новосибирск, Россия), N. Bogdanchikova, D. Garibo (Centrode Nanocienciasy Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico),

R. Luna Vazquez-Gomez (Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California, Mexico), M. Maklakova (Facultad de Pedagogía e Innovación Educativa, Universidad Autónoma de Baja California). Отдельная благодарность ведущему научному сотруднику лаборатории биотехнологии-диагностический центр ИЭВСиДВ СФНЦА РАН, д.в.н. А.В. Нефедченко (ФГБУН СФНЦА РАН) за помощь в проведении молекулярных исследований.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология мастита у коров

Маститы наносят существенный экономический ущерб молочному животноводству, складывающиеся из следующих категорий убытков: снижение молочной продуктивности, ухудшение технологических свойств молока, преждевременной выбраковки животных, а также затрат на диагностику и лечение (А.С. Ивашура, 1991; А.А. Богуш с соавт., 2009; F. Gomes, 2016; A. Kalińska, 2019).

С развитием молочного скотоводства в США и Японии заболеваемость животных маститом составила 30-60%, причём экономический убыток был равен 79,1-1028,4 млн. долларов в год. На территории Российской Федерации воспаление молочной железы фиксируют у 20-30% коров (О.И. Соловьева с соавт., 2010; М.А. Леонова, 2015; Р.Г. Кузьмич, 2017; Е.В. Нефедова, 2019).

Предрасполагающими факторами к развитию мастита коров, являются нарушения условий кормления и содержания, несоблюдение ветеринарно-санитарных правил содержания животных и доения (В.А. Париков и с соавт., 2005).

Отечественные и зарубежные исследователи считают, что в 85% случаев маститы у коров связаны с инфекционным агентом (А.Г. Шахов, 2005; В.А. Париков с соавт., 2005; Н.Т. Климов с соавт., 2008; Г.Н. Кузьмин, 2010).

В этиологии воспаления молочной железы преимущественное значение принадлежит в первую очередь стафилококкам, а также стрептококкам, кишечной палочке, клебсиеллам, микоплазмам и другим патогенам (В.А. Париков, 1986;

Л.Д. Демидова, 1987; А.И. Ивашура, 1991; В.М. Карташова с соавт., 1992; А.Н. Головкин, 2001; А.И. Варганов с соавт., 2003; Г.Н. Кузьмин, 2004; I.A. B'chvarova, 1975; A.J. Bramley, 1984; A.B. Wyder, 2011; V.O. Silva, 2014; Ö. Aslantaş, 2016; S. Schönborn, 2017; P. Isaac, 2017; A. Kalińska, 2019; J.B. Soltau, 2017; M.S. Shah, 2019; S.A. Algharib, 2020; N.N. Shkil, 2020).

По данным Кузьмина Г.Н. (2004) *Streptococcus spp* и *Staphylococcus spp* являются постоянным компонентом среды обитания животных и в зависимости от своей вирулентности и ветеринарно-санитарного состояния животноводческих помещений могут вызывать воспаление молочной железы у коров.

Мастит микозной этиологии возникает чаще при длительной терапии животного антибактериальными средствами, угнетающими резистентность молочной железы (В.М. Карташова, 1988).

При микробиологическом исследовании в осенне-зимний период секрета молочных желез коров, больных гнойно-катаральным и катаральным маститом, в монокультуре изолировано в 100% случаев *S.agalactiae*, в 65% – *Candida spp*, в 55% – *S.epidermidis* + *S.aureus*; в то время как в летний период в 100% проб выявляли коагулазонегативных *S.lentus* и *S.xylosys*, в 40% – *Moraxella spp.*, в 35% – *S.aureus*, в 17% – *S.agalactiae* и в 26% – *Candida spp*. (И.В. Гордеева с соавт., 2010).

Заболевание молочной железы регистрируется во все физиологические периоды: во время запуска, лактации, а также непосредственно после родов. В зависимости от характера воспалительной реакции и степени поражения тканей молочной железы мастит классифицируется на субклинический (скрытый), клинический (серозный, катаральный, фибринозный, гнойный, геморрагический) и специфический (ящур, актиномикоз, туберкулез вымени). По течению воспаления молочной железы подразделяются на субклинические, острые и хронические (А.В. Жаров с соавт., 1995; Н.С. Егоров, 2004; А.В. Олейник, 2007).

1.2 Лечение маститов у коров

В ветеринарной практике используются многочисленные научно обоснованные методы для терапии мастита коров, арсенал которых неизменно расширяется и пополняется. По данным Никонорова П.Н. с соавт. (1999), Филатовой Е.В. (2014), Николаева С.В. (2017) к наиболее часто используемым для лечения заболевания вымени относят такие методы как: этиотропные, патогенетические, физические.

Терапию проводят с учетом течения и формы воспаления вымени, а также общего состояния организма животного (Г.Н. Кузьмин 2004). Заболевшим маститом животным Шарабрин И.Г. (1975), Луцкий Д.Я. (1978) рекомендуют в рационе снизить количество молокогонных кормов (концентрированных, сочных), также поваренной соли и воды. В качестве методов и средств патогенетической терапии Студенцов А.П. с соавт. (1970) рекомендуют при начальной фазе воспалительного процесса использовать различные способы новокаиновой блокады вымени по Башкирову Б.А., Логвинову Д.Д., проводниковую анестезию вымени по Магда И.И., надплевральную блокаду чревных и симптоматических пограничных стволов по Мосину В.В. Гончаров В.П. с соавт. (1987), Ноздрин Г.А. (1999) рекомендуют применять окситоцин в яремную вену как одно из средств патогенетической терапии для освобождения молочной железы от воспалительного экссудата. Самоволова Т.Н. (1982) советует применять интрацистернальные введения 2%-ного раствора натрия гидрокарбоната.

При терапии маститов коров с успехом используются методы физиотерапии: охлаждающие, тепловые, ультразвуковые, лазерные, а также электропунктуру и массаж вымени (А.П. Студенцов, 1970; Е.И. Любимов с соавт., 1973; И.И. Балкова с соавт., 1994, А.В. Лебедев с соавт., 1999; Г.В. Казеев с соавт., 2002).

Этиотропная терапия основана на применении антимикробных препаратов с учетом чувствительности к ним патогенной микрофлоры вымени коров (М.Г. Миролубов с соавт., 1991, 1999).

В системе мероприятий по борьбе с заболеванием вымени у коров большое место отводится использованию противомикробных средств (Мастилекс, Лактобай, Мамифорте) в чистом виде или в сочетании с гормонами (Гамарет, Синулокс LC, Маститон Форте, Маститет Форте) и сульфаниламидами (О.Ф. Шакиров, 2006; А.В. Олейник, 2008).

Епанчинцева О.С. (1997), Ноздрин Г.А. (2001), Савина И.В. с соавт. (2003) советуют использовать при маститах коров пробиотики: Лактобактерин, Споробактерин, обладающие высокой терапевтической эффективностью.

Широко применяются при заболевании вымени ферментные средства (Линомаст, Лизомаст), обеспечивающие высокий терапевтический эффект (Л.Д. Демидова, 1998).

Идельбаев И. (2007) рекомендует при лечении коров с клиническими маститами использовать Мاستицид в сочетании с аспергиллезным, кандидозным анатоксином. Выздоровление после проведенного лечения наступает у 75% животных.

Кузьмин Г.Н. (2004) рекомендует для терапии субклинических маститов применять интрацистернальные введения водных растворов эритромицина, пенициллина в дозе 60-100 тыс. ЕД., 3-хкратно один раз в сутки до выздоровления.

Ряд отечественных ученых (К. Варкалис с соавт., 1988; В.Ф. Ковалев, 1988; Д.А. Черепашин с соавт., 1988) сообщают о применении лекарственных препаратов при терапии мастита коров на основе диметилсульфоксида. Этот препарат при внутривыменном введении проникает в ткани молочной железы, оказывая местноанестезирующее, анальгезирующее, противомикробное, противовоспалительное и фунгицидное действие. К средствам, в состав которых входит диметилсульфоксид, относят Левомексид, ДМСО-90, Дифурол А.

Зюбин И.Н. с соавт. (2014) изучали эффективность лекарственного средства состоящего из 0,2%-ного азотно-кислого серебра и 10%-ного диметилсульфоксида при терапии мастита крупного рогатого скота. Шкиль Н.Н. с соавт. (2015, 2018, 2020, 2022) рекомендуют применять для терапии

субклинического, серозного и катарального маститов коров 10%-ный водный раствор кластерного наносеребра один раз в сутки до выздоровления. Нефедова Е.В. с соавт. (2016, 2018, 2019, 2021, 2022, 2023) для лечения серозного мастита рекомендует интрацистернально применять комплексный препарат, содержащий Арговит и Димексид в виде 10%-ного и 5%-ного раствора в дозе 10 мл 1 раз в сутки. Леонова М.А. с соавт. (2015) для эффективной терапии субклинического мастита коров рекомендуют использовать препарат Аргомаст, содержащий наночастицы серебра 20,0 мг/кг, в дозе 10 мл дважды в сутки.

1.3 Этиология эндометрита у коров

Молочное скотоводство – важная отрасль животноводства, которая поддерживает стабильность рынка социальных продуктов. Его благополучному развитию препятствуют акушерско-гинекологические болезни, которые наносят существенный экономический ущерб, вследствие снижения молочной продуктивности и репродуктивного потенциала, преждевременной выбраковки коров (И.Ф. Заянчковский, 1964, 1982; Г.В. Зверева, 1976; И.В. Ильинский, 1972; В.Д. Мисайлов; 1990, В.Г. Гавриш, 1996; А.П. Студенцов с соавт., 1999; Г.Л. Хонин с соавт., 2000; А.В. Андреева, 2003; М.В. Бирюков с соавт., 2005; В.И. Михайлев, 2007; В.Я. Никитин, 2010; С.В. Шабунин с соавт., 2011; А.Я. Батраков, 2013).

Главный этиологический фактор возникновения эндометритов – патогенная и условно-патогенная микрофлора, проникающая в матку в послеродовой период, во время течки. Эндометриты в обычных стадах диагностируются у 30-40%, а в высокопродуктивных – у 70-80% отелившихся коров, при этом у переболевших животных вероятность плодотворного осеменения снижается на 17-40%, продолжительность сервис периода увеличивается на 51-69 дней (А.Г. Нежданов с соавт., 1994; М.А. Сидоров с соавт., 1995; Д.В. Шестаков, 2000; М.А. Багманов, 2005; Е.А. Тяпугин, 2008; Ю.Г. Попов, 2009; Л.Г. Войтенко, 2010, 2013; С.П. Еремин с соавт., 2012;

С.В. Федотов с соавт., 2011, 2013, 2016; Х.Б. Баймишев, 2000, 2015, А.М. Семиволос с соавт., 2019).

Наиболее часто встречаются: острый катаральный, послеродовой гнойно-катаральный, острый фибринозный, субклинический, хронический, септический, некротический, гангренозный эндометриты (И.В. Марцинковская, 2008; И.И. Вахитов, 2012; Г.Ф. Медведев, 2013; И.С. Коба, 2016).

Нежданов А.Г. (2001) сообщает, что в результате проведенной диспансеризации в стадах у коров в хозяйствах Воронежской области послеродовой эндометрит был выявлен у 30-50% поголовья животных. По данным Калашника Б.А. (2001) на юге России у 25-85% коров регистрируются послеродовые эндометриты. Никоноров П.Н. (1999), Смертина Е.Ю. (2004) отмечают значительное распространение у коров эндометритов (от 25 до 75%) в хозяйствах Западной Сибири.

Наиболее частыми заболеванием у высокопродуктивных животных относят эндометрит исследователи из Италии, Финляндии (Е. Armigiani, 1988; М. Heinonen, 1989), Литвы (Ю.Г. Олихвер, 1989), Румынии (I. Boitoretal., 1989), Германии (М. Picketal., 1991), Таджикистана (М.А. Багманов, 1998), Беларуси (Е.А. Юшковский, 2002), Казахстана (М.Н. Джуланов, 2002), Украины (В. Мадисон, 2004).

Малакаускас В. (1979) утверждает, что условно-патогенная микрофлора присутствует у 75% стельных коров и у 80% животных после отела. При этом активизация бактерий в послеродовой период наблюдается на фоне снижения резистентности организма.

В результате бактериологического исследования маточных выделений от коров, больных послеродовым эндометритом, чаще всего выделяют: *Streptococcus spp.* (А.Г. Нежданов, 2005; И.В. Марциновская, 2008), *Staphylococcus spp.* (И.М. Шевченко, 2011; С.П. Еремин, 2014), *Enterobacteriaceae spp.* (И.Г. Конопельцев, 2004; А.Е. Болгов, 2010), *Candida spp.* (А.П. Тырхеев, 2011; В.П. Хлопицкий, 2018). Распутина О.В. (2002) утверждает, что в некоторых

эпизодах воспаление матки вызывается трихомонами, хламидиями и простейшими.

Madoz L.V. (2014), Wang J. (2016) установили, что идентификация штаммов условно-патогенных бактерий в пробах экссудата и смывах с влагалищной части шейки матки не свидетельствуют о развитии послеродового эндометрита. Наличие данных патогенов в матке при послеродовых эндометритах неизменно сопровождается жидкими выделениями, с ихорозным запахом. Установлено, что послеродовые эндометриты, в развитии которых участвуют микроорганизмы в разнообразных ассоциациях, в сопоставлении с монокультурами вызывают более тяжелое течение заболевания (Т.Е. Григорьева, 1988, 1994; О.Э. Грига, 1991, 2006, 2007, 2012, 2013; И.А. Порфирьев с соавт., 2001, 2006, 2009; К.Д. Валюшкин, 2004, 2006; М.Х. Баймишев, 2009; Р.Г. Кузьмич, 2010). Основанием для хронического катарального эндометрита является распространение воспалительного процесса на эндометрий с влагалища и шейки матки (В.С. Авдееenko, 1993; Е.А. Горпинченко, 2016; И.С. Коба, 2016). Воспалительные процессы в матке принимают хроническое течение в результате запоздалого оказания терапевтической помощи, особенно при острых эндометритах (В.А. Петров, 2002; С.Н. Ковальчук, 2004; В.А. Мищенко, 2008; П.Д. Устарханов, 2014; Н.Ю. Терентьева, 2015).

Для обеспечения высокой продуктивности животных, интенсивного воспроизводства и профилактики заболеваний необходимо полноценное кормление, обеспечивающее потребности организма питательными веществами (И.С. Попов, 1966; В.И. Филатов, 1977; А.П. Калашников, 1978). Зельнер В.Р. (1975) установил, что введение в рацион коров и нетелей за 30-45 дней до и после отела 60% сенажа резко уменьшает число случаев бесплодия коров. Крылов В.М. (1975) считает, что сенажные рационы оказывают хорошее влияние на плодовитость, качество приплода и его развитие у коров. Филатов В.И. (1978) отмечал, что снижение сахаро-протеинового отношения (до 0,43-0,67) приводит к увеличению сервис периода, кратности осеменения и снижению оплодотворяемости у животных.

Лапина Л.С. (1992) проанализировав влияние кормления на выход приплода, отмечала, что рацион, не сбалансированный по белку, энергии, минеральным веществам, является важной причиной бесплодия, задержания последа вследствие гипогликемии, гипомагниемии и кетоза. Введение в рацион животных за месяц до отела 0,3% магния и 15 мг/кг меди обеспечивает сокращение на 14-25 дней сервис периода. Шелюгина З.Г. (1972) установила, что от больных кетозом животных рождаются телята, в кишечнике которых наблюдается уменьшенное количество пищеварительных желез, из которых трудно вырастить высокопродуктивных животных. Турченко А.Н. (2005) сообщает, что при нехватке меди, йода, цинка, кобальта в рационе у 40% коров, послеродовой период осложнялся эндометритом. Конопельцев И.Г. с соавт. (2005) считают, что в Северо-Восточной части РФ, находящейся в зоне дефицита селена, наиболее часто регистрируемым заболеванием у коров является эндометрит.

Значительное влияние на воспроизводительную функцию, физиологическое состояние и заболеваемость животных оказывает технология содержания. Загитова Х.В. (1987), Волкова Г.К. (1994) считают, что беспривязно-бوكсовое содержание, по сравнению с привязным, в промышленном животноводстве повышает оплодотворяемость на 13% и сокращает сервис период на 8,3%.

1.3.1 Лечение эндометритов у коров

Мониторинг рынка отечественных и зарубежных лекарственных средств показывает, что за последние 5-10 лет для лечения коров послеродовым эндометритом, применяется масса комбинаций лекарственных многокомпонентных препаратов (Н.И. Полянцев, 1978; В.П. Гончаров, 1991; В.Ф. Дегай, 2000; В.В. Землянкин, 2004; К.Д. Валюшкин, 2006; Н.Н. Гавриленко, 2009; А.Г. Нежданов, 1986, 1992, 1994, 1996, 1999, 2003, 2009, 2015, 2016; Е.Н. Сковородин, 2002, 2006, 2007, 2009; В.Я. Никитин, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015; А.В. Соловьев, 2013). Существенная часть таких лекарственных средств содержит в своем составе противомикробные препараты β -лактамной

группы (цефалоспорины, пенициллины, монобактамы, карбапенемы и др.). Данные препараты имеют высокую антимикробную активность, тем не менее, у части патогенов сравнительно быстро формируется устойчивость, обусловленная выработкой β -лактамаз, гидролизующих β -лактамное кольцо, что лишает их антимикробной активности и приводит к появлению резистентных культур микроорганизмов (И.П. Фомина, 1997; М.Д. Машковский, 2014).

Leblanc S.J. (2002) установил, что Диметилсульфоксид в комбинации с лекарственными препаратами усиливает терапевтический эффект при лечении эндометритов.

Базовая схема лечения эндометритов основана на местной этиотропной терапии. При этом использование противомикробных препаратов сопровождается быстрой выработкой устойчивости к ним у части патогенной микрофлоры и отрицательным влиянием на биологическую безопасность производимой продукции (А.Е. Болгов, 2010; И.В. Яшин, 2016). В качестве этиотропных средств при терапии воспалительных заболеваний животных используют антибактериальные, сульфаниламидные, нитрофурановые препараты или их различные комбинации (И.В. Марциновская, 2008). Комплексная терапия воспалительных заболеваний половых органов у животных, включающая в себя внутриматочные введения этиотропных лекарственных препаратов, безопасна, высокоэффективна и не образует устойчивую к ним микрофлору (В.И. Михалев, 2012; М.В. Назаров, 2017; Л.В. Ческидова, 2017).

Захаров П.Г. (2001) утверждает, что парентеральное введение лекарственных средств не обеспечивает их полного проникновения в полость матки, в результате чего не образуется необходимая лечебная концентрация в очаге воспаления.

Для подавления развития микрофлоры в полость матки вводят свечи с эритромицином, фуразолидоном, ихтиолом (Н.М. Хилькевич, 1998; В.Г. Гавриш, 2001). Мисайлов В.Д. (1990), Гавриш В.Г. (1998), Сидоркин В.А. (2003), Шевченко А.Н. (2005) рекомендуют внутримышечные и подкожные инъекции

Утеротона, Эрготала, Окситоцина, Эргометрина для усиления сокращения матки с целью выведения экссудата из её полости.

С целью патогенетической терапии применяют новокаиновые блокады (паранефральную по В.Г. Мартынову, надплевральную по В.В. Мосину), для активизации защитно приспособительных реакций организма животных, стимуляции сократительной функции матки, а также для улучшения трофики тканей (И.Н. Зюбин, 2004; О.С. Епачинцева, 2013).

Григорьева Т.Е. (2006, 2013, 2014), Ошуркова Ю.Л. (2014), Николаев С.В. (2016) предлагают использовать для терапии эндометритов методы физиотерапии, в частности, применение УВЧ, акупунктуры, инфракрасной лазеротерапии.

Панасенко Ф.Т. (1954), Семенищев А.И. (1959) рекомендуют при эндометритах у коров использовать молочнокислые продукты путём введения их в полость матки. Терешенков А.С. (1990), Андреева А.В. (2003), Арбузова А.А. (2007), Цугкиев Б.Г. (2008), Новикова Е.Н. (2013) рекомендуют использовать пробиотические препараты для терапии послеродовых эндометритов. Григорьева Г.И. (2006) советует использовать в сочетании бактериофаги и пробиотики. Додова Е.Г. (2015), Дыдыкин А.С. (2015), Алешкин А.В. (2016), Зурабов А.Ю. (2016) предлагают использовать бактериофаги как средство для профилактики и лечения эндометритов. Ерёмин С.П. (2004) рекомендует для парентерального введения препараты ихтиола, новокаина, крови, витаминов, простагландинов, молозива, которые как он считает, осуществляют свои функции через регуляторные механизмы, усиливающие процессы регенерации эндометрия и сопротивляемость организма.

Заянчковский И.Ф. (1964) сообщает, что применения аутогемотерапии в сочетании с гормональными (Синэстрол, Питуитрин) или нейротропными препаратами (Карбохолин, Прозерин) показывают значительные результаты при лечении коров с острыми и хроническими эндометритами.

Шипилов В.С., Чирков В.А. (1987) предлагают для лечения эндометрита использовать озокерит, который обладает противовоспалительным, рассасывающим и болеутоляющим действием. Назаров М.В. (1997), Петров А.М.

(2005), Григорьева Г.И. (2006), Локтева И.Н. (2009), Нижельская Е.И. (2010), Войтенко Л.Г. (2011), Кротов Л.Н. (2011) рекомендуют использовать для терапии послеродовых эндометритов низкоинтенсивное лазерное излучение.

Сошенко Л.П. (2003), Медведева М. (2005) считают, что при клинических признаках эндометрита возможны подкожные инъекции плаценты денатурированной эмульгированной в дозе 20 мл 1 раз в сутки в течение 1,5-2,5 недель, в сочетании с массажем матки. Андреева А.В. (2003), Косолович Л.Н. (2004), Фёдорова С.С. (2007) предлагают при лечении коров, больных эндометритом, применять препараты Прополиса в комплексе с этиопатогенетическими средствами, способствующими активизации факторов естественной резистентности организма. Чучалин С.Ф. (2004) для терапии острого послеродового гнойно-катарального эндометрита коров предложил применять внутриматочное введение оливкового озонированного масла.

Galvao K.N. et al. (2009) при лечении эндометритов у коров применили внутриматочные инфузии Цефтиофура. Аналогичные исследования были проведены Акулиничем О.Л. (2015), который для терапии эндометрита у коров предложил противомикробный препарат Утерофур ПС, содержащий в своем составе антибиотик цефтиофур.

Ноздрин Г.А., Леденева О.Ю. (2003) рекомендуют применять пробиотик Ветомгин при гнойно-катаральном эндометрите у коров. Они считают, что применение коровам этого препарата, с профилактической целью, в послеродовый период способствует снижению заболеваемости на 20%. Мирон Н.И. (2012) для лечения острого катарального послеродового эндометрита использовал 5% водный раствор мёда в сочетании с подсакальной новокаиновой блокадой. Зубарев В.Н. (2013), Сафаронова М.И. (2013) предложили при эндометритах вводить в полость матки препарат Сепранол в дозе два суппозитория один раз в сутки в течение трех дней.

Однако Drillich M. et al. (2001), Drillich M. et al. (2006) пришли к выводу, что эффективность применения антибактериальных препаратов системного действия без внутриматочного введения при терапии коров с послеродовым

эндометритом не отличается от обычного лечения. Кроме того, при данной терапии можно выбрать лечение, позволяющее сократить срок использования антибиотиков по сравнению с их внутриматочным введением. Однако внутриматочная антибиотикотерапия имеет ряд недостатков, к которым относятся обнаружение остатков антибиотиков в молоке, развитие бактериальной устойчивости, снижение резистентности эндометрия (R.O. Gilbert et al., 1992, 2002; R.P. Dinsmore, 1996; R.D. Stevens, 1996). По данным Нежданова А.Г. (1994) лекарственные препараты, применяемые при лечении эндометрита, вводимые в полость матки, спустя два часа обнаруживаются в молоке. Ахмадов В.Т. (2009) отметил, что у животных с высокой молочной продуктивностью послеродовые осложнения, в частности эндометриты, протекают тяжелее, длительнее, вследствие чего сервис – период у таких животных увеличивается.

1.4 Взаимосвязь между маститом и эндометритом у коров

Борисова Т.В. (1994), Киселев А.И. (1998) описывают взаимосвязь болезней молочной железы с патологией половых органов у крупного рогатого скота. Сочетанное поражение данных органов чаще всего появляется в послеродовой период. Этому содействует близкая сосудистая связь этих органов через крово- и лимфообращение и функциональная – через нервно гормональную регуляцию их функций, а также контаминация их одной и той же микрофлорой.

Попов Н.Ф. с соавт. (1982) считают возможным проникновение патогенов из полости матки по кровеносным и лимфатическим сосудам в молочную железу. Зюбин И.Н. (1988), Никоноров П.Н. (1999), Биктеев Ш.М. (2003) связывают синхронное проявление эндометритов и маститов с резким ослаблением резистентности организма животных после отела, а также отечностью тканей молочной железы и возможностью обсеменения половых органов условно-патогенной микрофлорой. Ахмадова В.Т. (2009) считает, чем тяжелее протекает воспалительный процесс в молочной железе лактирующих коров, тем больше шансов возникновения родовых и послеродовых болезней. Акназаров Б.К. с соавт.

(2009) отмечают как прямую, так и обратную взаимосвязь возникновения воспалительного процесса в молочной железе и матке.

Петров В.А. (2002), Пономарев В.К. (2002) установили взаимосвязь между маститами и эндометритами у 45-65% крупного рогатого скота.

1.5 Серебро и наночастицы серебра

Zhang X.F. et al. (2013) указывает на то, что достижения в области нанотехнологий позволили радикально изменить способы диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний во всех аспектах человеческой деятельности.

Наночастицы серебра (AgNPs) являются одними из наиболее важных и интересных наноматериалов (K. Michaelis et al., 2006). Шкиль Н.Н. (2019) связывает особый интерес к наночастицам серебра наличием редких физических, химических свойств и биологического действия, отличающихся от подобных свойств этого химического элемента. Наночастицы серебра широко применяются как в пищевой (Виндт В. с соавт., 2010), так и в химической (E. Ahmadian et al., 2018), медицинской промышленности (L. Yinghua et al., 2016; Q. Saquib et al., 2018; K.S. Siddiqi et al., 2018; X. Chen et al., 2018), а также в некоторых областях сельского хозяйства (A.M. Abdelgawad et al., 2015; A.B. Abeer Mohammed et al., 2017).

В развитии нанотехнологий значительную роль играют исследования специфических свойств наночастиц металлов (НЧ) и модифицированных ими материалов. Ключевым фактором безопасного применения НЧ является понимание рисков, связанных со здоровьем человека.

Многочисленными исследованиями (S. Choudhar et al., 2017; C. Brouillard et al., 2018; N. Hadrup et al., 2018; M.G. Gordienko et al., 2019) доказано, что серебро обладает кумулятивным действием при его постоянном поступлении в организм. Так, попадая в кровоток, оно разносится по всему организму; попадая в печень, желудок, связывается с молекулами плазмы крови.

Толгская М.С. с соавт. (1984) считают, что накопление серебра в организме может привести к развитию аргидроза, характеризующегося

необратимой пигментацией кожи. Савадян Э.Ш. с соавт. (1990) в своих исследованиях упоминают, что нитрат серебра в кишечнике частично адсорбируется эпителиальными клетками, придавая им серый цвет. Steininger H. et al. (1990), Wu M. et al. (2017), Hadrup N. et al. (2018) утверждают, что кишечная и кожные формы аргириоза остаются на всю жизнь.

Петров Ю.И. (1983), Гладкова М.М. с соавт. (2003), Чурилов Л.П. (2006), Лучинин В.В. с соавт. (2009), Якубовский М.В. с соавт. (2012), Зулфугарзаде Т.Э. с соавт. (2013), Мороз А.Н. (2014), Abeer-Mohammed A.B. et al. (2017) установили, что токсичность наноматериалов зависит не только от физической природы, но и от способа получения, размера и структуры НЧ металлов.

Камаров С.М. (2007) приводит несколько способов получения наночастиц серебра: диспергационные (химическое, физическое, конденсаторное действие при сверхнизких температурах; радиационное восстановление и лазерное испарение) и конденсационные способы (механохимическое дробление, конденсацию из газовой фазы и плазмохимические и др.).

К химическим методам получения наночастиц относятся реакции восстановления ионов серебра с участием боргидрата натрия, гидразина, глюкозы, аскорбиновой кислоты и других реагентов. Аналогичные технологии позволяют получить частицы размером от одного до десяти нанометров (Л.Н. Кузьмин, 2007). Известен способ получения наночастиц серебра в водной среде, стабилизированный в тетрабутиламмония бромиде и ацет + онитриле (Г.Н. Крейцберг с соавт., 2008). Разработан способ получения наночастиц с применением ультрадисперстных порошков серебра методом акустической кавитации, включающий предварительное смешивание 4%-го раствора нитрата серебра с 1%-ным раствором гидроксида натрия в этиловом спирте с последующим образованием оксида серебра (Р.Н. Галиахметов с соавт., 2012). Известен способ получения наночастиц без использования реагента восстановителя методом синтеза сереброборатного стекла, выработанного из шихты при естественно-ясном солнечном свете или при рентгеновском облучении

с формированием поверхностной плёнки из наночастиц серебра со значительным выходом готовой продукции (Г.А. Сычева, 2015).

Электрохимический способ получения наночастиц серебра основывается на помещении анода в виде серебряной пластины в раствор стабилизаторовдеионизированной воды, а катода – пластинки из аустенитной нержавеющей стали при пропускании постоянного электрического тока (Г.Н. Крейцберг с соавт., 2010). Известен способ получения высокодисперсных коллоидных частиц путем растворения соли серебра и медицинского полимера в воде, при этом для восстановления ионов серебра полученный раствор подвергали электронно-лучевой обработке (В.А. Бурмистров с соавт., 2015).

Физические методы получения наночастиц серебра основаны на использовании ультрафиолета, ультразвука, лазерного фотолиза, ИК излучения, а также электрохимических воздействий (G. Frens, 1973; Y. Niidome et al., 2000; M. Mandal et al., 2002). Вне зависимости от природы металла средний размер синтезированных наночастиц составляет 1,5 нм (Т.Р. Назиманов, 2014). К достоинствам этих методов относится отсутствие остатков химических реагентов в образующихся золях и на поверхности наночастиц.

Получение металлических коллоидных частиц с помощью лазерного излучения осуществляется в растворах без учета образования наночастиц ионов в конце процесса (L.C. Courrol et al., 2007; W. Zhang et al., 2007). Разработан способ получения наночастиц серебра в полимерных матрицах при лазерном облучении, восстанавливающий азотно-кислородное серебро в реакционном растворе (В.М. Кобрянский с соавт., 2012).

При радиационном способе получения наночастиц серебра в растворе могут образовываться не только электроны, но и радикалы, что представляет собой угрозу безопасности для организма человека, с этой целью целесообразно применять гасители (спирты) для инактивации радикалов. В настоящее время известен способ получения наночастиц серебра методом акустической кавитации, заключающийся в смешении в этаноле 4%-ного раствора нитрата серебра с

1%-ным раствором гидроксида натрия для последующего образования оксида серебра (Р.Н. Галиахметов с соавт., 2012).

При конденсаторном методе получения изолированных наночастиц из нанопорошков методом осаждения коллоидных растворов путем прерывания химической реакции между компонентами раствора и скачкообразным увеличением рН, при котором коллоидный раствор переходит из жидкого состояния в твёрдое (А.И. Гусев с соавт., 2007). Разработан способ получения нанокристаллического порошка диоксида циркония, стабилизированного добавками редкоземельных элементов (В.Ф. Петрунин с соавт., 2015), способ получения нанокристаллического порошка оксикарида молибдена структурой на основе натрия хлорида без посторонних примесей с размером частиц не более 30 нм (Ю.А. Авдеева с соавт., 2016) и способ получения нанокристаллического порошка сульфида серебра с узким распределением наночастиц в диапазоне от 20 до 500 нм, которые получают при осаждении водного раствора смеси нитрата серебра и сульфида натрия в присутствии цитрата натрия в течение 5-60 минут (С.И. Садовников с соавт., 2016).

Одним из перспективных способов получения наночастиц серебра является биосинтезированный метод, основанный на синтезе сульфида серебра штаммами бактерий рода *Pseudomonas*, *Fusarium*, *Rhodococcus*, которые, согласно данным Mulvaney P. et al. (1991) и Крутикова Ю.А. с соавт. (2008) продолжают размножаться, собирая из ионов серебра сферические наночастицы. Известен способ получения коллоидного наносеребра при помощи биологического процесса, при котором из 4 мМ нитрата серебра при участии *L. fermentum* в условиях культивирования предоставленных бактерий при температуре от 5 до 45⁰С с растворами нитрата серебра, аммиака, солей аммония и гидроксида щелочного металла получается данная наноконпозиция (Д.В. Вим с соавт., 2012).

В последнее время стало известно незначительное количество технологий получения ионов серебра как основы для синтеза препаратов. Так, ряд ученых рассматривают использование препаратов солей серебра и их композиций с участием химически активных и антибактериальных соединений как

альтернативу антибиотикам при терапии инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, в том числе маститов и эндометритов. В частности, препарат для лечения мастита содержит колларгол, тримекаин, салициловую кислоту, хемофарм или левамизол, сок чистотела большого, углекислотный экстракт ромашки аптечной, димексид и ланолин безводный (Е.В. Ильинский с соавт., 2016).

Исследования в области раковых заболеваний позволили обнаружить противоопухолевые качества наночастиц в различных концентрациях с нитрат гексаметилентетрамина и тетраод-гексаметилентетрамино́м серебра (А.Н. Байков с соавт., 2002). Бактерицидная, противовирусная, противоопухолевая активность также получена при использовании следующей композиции действующих веществ: гексаметилентетрамин, азотнокислое серебро, тиосульфат натрия, никотиновая и α -аспарагиновая кислоты (В.М. Плотников, 2008).

Фармакологические композиции с участием наночастиц серебра могут применяться как дезинфицирующие средства для санации объектов ветеринарного надзора, включающие в свой состав коллоидное серебро, стабилизированное алкилполиглюкозидом, бромидом дидецилдиметиламмония и алкил-фракцией (А.И. Мирошникова с соавт., 2015).

Скрипелёва Т.А. (2016) сообщает об использовании противомикробного препарата серебра аргумистина при терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта телят смешанной инфекционной этиологии. Malaczewska J. (2014) установила, что при оральном и инъекционном введении в организм наночастицы серебра, золота и меди накапливаются в неизменном виде в фагосомах и стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов.

Кузьмина Л.Н. (2007), Жилкина В.Ю. (2015), Марахова И. с соавт. (2015) рекомендуют вне зависимости от способа получения наночастиц серебра исследовать их путем трансмиссионной электронной микроскопии, рентгеновской дифракции, просвечивающей электронной микроскопией и энергодисперсионного анализа.

Таким образом, в настоящее время токсичность наночастиц изучена в недостаточной степени. Чрезвычайно важной и актуальнейшей задачей фармакологии является определение способов воздействия наночастиц металлов на организм животных и человека для создания новых лекарственных средств и способов лечения (Т.В. Павлова, 2009; Р. Тухфатова, 2014; Л.М. Сысоева с соавт., 2015; D.M. Aruguete et al., 2013; F.N. Almajhdi et al., 2014; L.S. Abebe et al., 2015).

1.6 Биологическое действие серебра на организм человека и животных

Повышенный интерес применения серебра в качестве биоцида определен высокой антибактериальной активностью серебра к большинству микроорганизмов с отсутствием устойчивости к нему (М. Рыбалкина, 2005; Н. Кобаяси, 2008; М.А. Титова, 2013).

Сергеев Г.Б. (2003) считает, что наиболее эффективными формами серебра являются препараты, содержащие стабилизированные наноразмерные частицы металла. Рыжонков Д.И. (2008) выявил, что наиболее изученными являются биоцидные свойства наночастиц металлов. Мамонова И.А. (2013) установила, что наночастицы меди способны оказывать генотоксическое действие в отношении грамотрицательных микроорганизмов, которое в дальнейшем способствует восстановлению чувствительности штаммов *E.coli* к β -лактамным и аминогликозидным антибиотикам.

История использования серебра в медицинской и ветеринарной практике имеет древнее происхождение. Установлено, что ещё в 16 веке Швейцарский алхимик Парацельс использовал нитрат серебра при терапии желтухи, эпилепсии (В.В. Копейкин, 1993).

Швейцарский и Немецкий ученый Карл Нигель (1817-1891 гг.) с 1895 года начал изучать механизм действия серебра на микробную клетку. В ряде экспериментов им было установлено взаимодействие ионов серебра с клетками микроорганизмов, которые вызывают их гибель. Таким образом, было установлено олигодинамическое действие серебра в растворенном виде (Е.Ф. Панарин, 2008). В работах Shrestha R. et al. (2009) показано, что в ряду

тяжелых металлов «серебро, медь, золото» наиболее сильным бактерицидным эффектом обладает серебро, меньшим золото и медь.

Кульский Л.А. (1987) в своих исследованиях проводит сравнительный анализ бактерицидных свойств ионизированного серебра и антисептиков, указывая на то, что серебро в 3,5 раза сильнее хлорной извести и в 1750 раз карболовой кислоты.

Bryzgunov V.S. et al. (1964), Wright J.B. et al. (2007), Huang Y. et al. (2007), Sibbald R.G. et al. (2007), Tian J. et al. (2007), Atiyeh B.S. et al. (2007), Nadworny P.L. et al. (2008), Landsdown A.B. (2010), Barkat M.A. et al. (2018), Quintero-Quiroz C. et al. (2019), Shkil N.N. et al. (2020), Nefedova E.V. et al. (2022, 2023) считают, что ионы серебра оказывают противомикробное действие на большинство патогенных микроорганизмов (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *P.vulgaris*). Серебро в концентрации 0,2 мг/л обладает выраженным действием на патогенные дрожжевые грибы *C.albicans* при микробной нагрузке 100 тысяч клеток на 1 л, при этом их гибель наступает через тридцать минут после его контакта с наночастицами серебра (L.P. Kotra et al., 1999; C.N. Loket al., 2006; J.R. Kim et al., 2007; J. Quillan, 2010). Глотова Т.И. (2004) установила противовирусную активность наночастиц серебра в культуре клеток МДВК в отношении вируса инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (шт. № 4016).

Наночастицы серебра по мере связывания с биологическим субстратом представляют своеобразную депонированную форму ионов серебра, генерирующие и элиминирующие на их поверхности. Павлов Г.М. с соавт. (1991) считают, что большая концентрация ионов, расположенная на поверхности частиц, губительна для микробов, но безопасна для макроорганизма. Sladkova M. с соавт. (2007) считают наночастицы серебра ценным инструментом в терапевтическом арсенале, причем серебряный сульфадиазин является золотым стандартом при лечении ожогов.

С появлением антибактериальных и сульфаниламидных препаратов серебро было незаслуженно забыто. Возрождение интереса к серебру и

наночастицам серебра было вызвано появлением безудержных антибиотикорезистентных патогенов и растущей распространенностью бактериальных внутрибольничных инфекций, что обострило интерес к изучению и производственному применению препаратов серебра (Э.М. Нымм, 1964; Л.А. Кульский, 1977, 1987; В.Ю. Тимошенко, 2016; O. Choi et al., 2008).

Крутиков Ю.А. с соавт. (2008), Mulvaney P. et al. (1991), Foldbjerg R. et al. (2009) считают, что ограниченное использование препаратов серебра осуществлялось вследствие его токсического действия на организм человека. Тем не менее, нанотехнологии облегчили производство мелких частиц серебра с высоким отношением площади поверхности к объему, значительной бактерицидной эффективностью и меньшей токсичностью для макроорганизма человека.

Дулин М.Н. с соавт. (1995), Родионов А.П. (1995), Комаров С.М. (2007) установили, что ионы серебра принимают участие в обменных процессах, а в зависимости от концентрации катионов могут, как угнетать, так и стимулировать активность ферментов. Ионы серебра способны в несколько раз увеличивать содержание нуклеиновых кислот и интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга.

Аничков С.В., Беленький М.Л. (1969), Петров Н.С. с соавт. (1996) использовали протаргол при терапии блефаритов, конъюнктивитов, гонорейного уретрита и бронхиальной астмы. Глазов А.В. с соавт (1987) для лечения гастродуоденальных язв применяли растворы азотнокислого серебра. Смирнов В.Г. (1983), Рошин А.В. с соавт. (1984), Richards R.M. et al. (1984) установили, что применение алло-ксенопластических материалов в травматологии, ортопедии, стоматологии, обработанных импрегнированным серебром не оказывает нежелательного воздействия, как на больных, так и на обслуживающий медицинский персонал.

Сердюк С.Е. с соавт. (1996) в своих исследованиях показали, что при системном введении в организм повиаргола он оказывает стимулирующее действие на гуморальные, клеточные звенья иммунитета, а также усиливает функциональную активность макрофагов, тем самым положительно влияя на

пролиферацию стволовых клеток костного мозга. Berners-Price S.J. et al. (1988) считают, что фосфорно-хелатные соединения серебра обладают цитотоксическим действием на клетки меланомы *invitro*.

Войнар А.И. (1962) показал в своих опытах с радиоактивным серебром, что накопление Ag^{111} осуществляется преимущественно в зоне воспаления фагоцитирующих клеток, от состояния которых зависит выраженность иммунологических реакций клеточного и гуморального иммунитета.

1.7 Лечение наночастицами серебра болезней животных

Для терапии телят, жеребят, собак при острых и хронических энтеритах с синдромом диареи многие годы широко применяли препарат Танаргентан, обладающий вяжущим и антимикробным действием (М.Ю. Соколов, 2004). Антипин Д.Н. с соавт. (1956) внутривенно вводили Альбаргин, Ихтарган, Флаваргин для лечения протозоозов животных. Соловьев Н.И. (1941) рекомендует с лечебной целью применять препарат Эларгол при бронхопневмониях, а также заболеваниях мочеполовых путей, органов слуха, полиартритах, экземах, ожогах и флегмонах.

Известен способ лечения коров, больных субклиническим маститом, путем введения в брюшную аорту изотонического раствора католита с ионизированным серебром. Препарат вводят подогретым до 38-39°C в дозе 140-160 мл на животное с интервалом 48 часов (П.В. Бурков с соавт., 2009). Также известен способ лечения коров с субклиническим маститом (М.А. Титова с соавт., 2014), который заключается в интрацистернальном введении препарата Аргомаст, дозе 10 мл два раза в день с интервалом 12 часов в течение 2-4 дней.

Симонов П.Г. с соавт. (2016) в ходе исследований установили 100%-ный лечебный эффект от использования препарата Аргумистина в концентрации коллоидного серебра 50 мкг/мл при катаральном и гнойно-катаральном маститах коров, заключающийся в уменьшении срока лечения заболевания на 10,3-15,4%. Применение препаратов серебра при лечении коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом на основе активированной щелочной воды,

обогащенной частицами коллоидного серебра, в дозе 100 мл через день до закрытия шейки матки, позволило повысить оплодотворяемость на 13% по сравнению с контролем (Ф.А. Сунагатуллин с соавт., 2017). Использование препаратов энтеровис и Арговит при желудочно-кишечных заболеваниях телят позволило повысить сохранность животных до 91,1-100%, по сравнению с контрольной группой, с последующим сокращением срока лечения животных в 1,5-2 раза (Н.Н. Шкиль, 2017, 2018). Известна водорастворимая бактерицидная композиция, состоящая из субстанции Повиаргола и Зостерина, обладающая противовоспалительным, радиопротекторным и ранозаживляющим действием (Е.Ф. Панарин с соавт., 2017).

Из препаратов серебра следует отметить Ляпис, Протаргол, Колларгол коллоидные растворы, которых применяют для обработки ран, экзем, терапии конъюнктивитов, гельминтозах, сепсисе, гастроэнтеритах, респираторных инфекциях (И.Э. Мозгов, 1961; А.В. Обухов, 1992; А.В. Безлепко, 1999).

1.8 Влияние наночастиц серебра на биологические свойства бактерий и механизм возникновения резистентности к антибактериальным препаратам

Во всем мире отмечается значительное количество случаев выявления антибиотико-резистентных возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных (А.В. Забровская, 2019).

Навашин С.М. с соавт. (1982), Сидоренко С.В. с соавт. (2004, 2005), Алимарданов А.Ш. (2007), Алексеева С.М. (2011), Родионов А.А. с соавт. (2011), Кузьменков А.Ю. (2017) считают, что неоправданно широкое применение антибактериальных препаратов в сельском хозяйстве для профилактики и лечения инфекционных заболеваний животных приводит к формированию резистентных штаммов различных патогенов.

Помнению Lenski R.E. (1998), Mandell L.A. (2005), Liebana I.E. et al. (2006), Dutil I.L. et al. (2010), Mevius I.D. et al. (2010), Kumarasamy MPhil K.K. (2010), Kumar S.G. (2013) была допущена серьезная ошибка, разрешающая ветеринарным специалистам внесение антибактериальных препаратов в кормовые добавки с

целью увеличения прироста живой массы сельскохозяйственных животных. Частое и бесконтрольное их применение способствовало формированию антибиотикорезистентности, обусловленной мутациями в хромосомной ДНК, а также получение плазмид, интегронов от других бактерий при горизонтальном переносе генов.

Исследования в области микробиологии способствовали определению ряда вирулентных и патогенных факторов, содействующих колонизации и развитию инфекционного процесса, отвечающего за определенные свойства микроорганизмов: адгезию, инвазию, препятствующего развитию реакций клеточного иммунитета, вызывающего инактивацию системы защитных механизмов хозяина, а также способствующего угнетению активности клеток организма (фактор “quorum sensing”, отвечающий за образование биоплёнок) (Д.Б. Дерябин с соавт., 1996; Н.Н. Зинин-Бермес с соавт., 2004; Б.Я. Усвятцев с соавт., 2006; И.Д. Макаренкова с соавт., 2006; С.В. Черкасов, 2006; А.В. Сгибнев, 2002, 2006; Н.В. Серегина с соавт., 2008; А.П. Пономарев, 2008; Т.М. Пашкова 2008; Н.Б. Перунова с соавт., 2009; И.В. Зубарева с соавт., 2010; М.Ю. Гульнёва с соавт., 2011; Т.А. Данилова с соавт., 2015; Н.А. Терентьева с соавт., 2015; Д.А. Банникова с соавт., 2017; J.R. King et al., 1970; A. Galvez et al., 1989; T.J. Foster et al., 1994; T.M. Coque et al., 1995; J. Hacker et al., 1997; M.B. Miller, 2001; C.K. Chun et al., 2004; M.V. Cuhna et al., 2004; S.S. Branda et al., 2005; J.P. Nougayrede et al., 2006; L. Cegelski et al., 2008; C. Bronowski, 2008; C.V. Bamford et al., 2009; F. Gunther et al., 2009; C.E. Armbruster et al., 2010; M. AlMatar et al., 2018).

Donlan R.M. (2002), Branda S.S. et al. (2005), Steinberg N. et al. (2015) считают, что биопленки бактериального происхождения представляют собой микробно территориальное сообщество клеток, адгезированных на поверхности жидкой или плотной среды, находящихся под защитной оболочкой матрикса, состоящего из внеклеточных полимеров (нуклеиновые кислоты, полисахариды и протеины), которая оказывает содействие в поддержании благоприятных условий для бактериальных клеток, обеспечивает их защиту от высыхания и оказывает

содействие существованию клеток в опосредованной близости друг к другу, приводя тем самым к значительному уровню обмена генетической информацией

Биопленка существенно уменьшает чувствительность патогенов к различным факторам внешней среды (R.M. Donlan, 2002). Вследствие этого микробные клетки, находящиеся в биопленке, могут обладать устойчивостью к противомикробным средствам в 1000 раз превосходящую устойчивость планктонных клеток (P. Sanchez-Vizuetе et al., 2015; S.E. Cosgrove et al., 2002), также они имеют высокую резистентность к иммунной системе организма-хозяина. Надо заметить, что бактериальные биопленки, находящиеся на раневой поверхности, задерживают процесс её заживления, тем самым осложняя процесс терапии хронических ран (R. Roy et al., 2017). В настоящее время терапия таких инфекций основана на применении альтернативных антибактериальных агентов в сочетании с антибиотиками, что позволяет добиться высокой локальной концентрации лекарственных средств при меньших рисках развития побочных явлений (A.K. May et al., 2009; S.G. Jin et al., 2015; S.L. Percival et al., 2016; M. Bortolin et al., 2017).

Реакция патогенов на изменение условий содержания окружающей среды в биопленке существенно отличается от подобных реакций в монокультуре. Подобная организация условий ее содержания в экологической системе обеспечивает ей функциональную и физиологическую стабильность (А.М. Марданова с соавт., 2016). Costerton J.W. et al. (1999) считают, что популяция микроорганизмов в биопленке усиливает свою защиту от фагоцитоза, вирусов, ультрафиолетового излучения, дегидратации и от антибиотикобактериальных препаратов. Salata O.V. (2004) в своих исследованиях описывает способность биопленки выдерживать концентрацию антибактериальных средств в 100-1000 раз больше, чем подавляющие планктонные клетки, что увеличивает их устойчивость к вредным факторам с присущим им фенотипическим и генетическим разнообразием.

Pais-Correia A. et al. (2009) в своих работах сообщают о ретровирусе HTLV-1, способном образовывать ряд комплексов, схожих с бактериальной биопленкой, благодаря которым вирусы защищаются от иммунной системы.

Shaw P.D. et al. (1997), Costerton J.W. et al. (1999), Winson M.R. et al. (1999), Roe D. et al. (2008), Хмель И.А. с соавт. (2006) выделяют ряд стадий развития биопленки: прикрепление, фиксацию, созревание, рост и дисперсию.

Hancock V. et al. (2007) считают, что биопленка повышает патогенные и вирулентные свойства многих возбудителей инфекционных заболеваний. Так, в развитых странах мира частота инфекций, обусловленных биопленкой, составляет 65-80%.

Trautner B.W. et al. (2004), Tenke P. et al. (2006) выделяли биопленки *L.monocytogenes*, *E.coli*, *Y.enterocolitica*, *S.enterica* с пищевых продуктов, а *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* с катетеров, механических клапанов сердца и искусственных суставов.

Costerton J.W. et al. (1999), Tetz V.V. (1999), O'Toole G.A. et al. (2000), Watnick P. et al. (2000), Campanac C. et al. (2002), Costerton W. et al. (2003), Davies D. (2003), Sponza D.T. (2003), Hunt S.M. (2004), Shah K.D. et al. (2004), Tetz V.V. (2004), Harrison J.J. et al. (2005), Ryder M.A. (2005), Chambless J. et al. (2006), Sandoe J. (2006), Pais-Correia A. et al. (2009), Joan A. (2010), Тец В.В. (1998) установили, что в основе увеличенной выживаемости биопленок лежит свойство клеток внеклеточного матрикса, способного с ним связываться, инактивируя при этом действия антибиотиков.

Бухарин О.В. (2006, 2009) описывает факторы персистенции бактерий, находящихся в динамическом равновесии, смещение которого зависит от ассоциаций популяции микроорганизмов, рациона, а также химических и лекарственных веществ. Степень выраженности антилизоцимной и адгезивной активности и других факторов определяется конкурентным потенциалом микроорганизмов, что тем самым предопределяет этиологическую роль в возникновении инфекционных заболеваний.

Плешакова В.И. с соавт. (2013) установили, что проявление факторов патогенности микроорганизмов *E.coli*, *P.aeruginosa*, *P.vulgaris* зачастую зависит от вида их серотипа, а также физических факторов и мест выделения. Наибольшие показатели адгезивной, антилизоцимной, антикомплементарной активности отмечали у изолятов, выделенных из желудочно-кишечного тракта телят, причем из питьевой воды выделялись микроорганизмы с наименьшими значениями.

Meakins S. et al. (2006) проанализировав данные из стран Европейского союза, пришли к выводу, что *Salmonella*, изолированная из свинины и говядины, сходна по спектру устойчивости к сальмонелле, выделенной из продуктов питания. Антибиотико-резистентные штаммы бактерий, контаминирующие пищевые продукты, могут являться резервуаром генов, способных к их передаче, как нормальной микрофлоре, так и патогенным микроорганизмам во время их пребывания в желудочно-кишечном тракте.

Устойчивость к нескольким лекарственным средствам становится растущей проблемой при лечении инфекционных болезней, а широкое использование антибиотиков привело к развитию устойчивости к антибиотикам со стороны многочисленных бактериальных патогенов человека и животных (V.M. D'Costa et al., 2006; G.D. Wright, 2007; H.K. Allen et al., 2009; R. Canton, 2009; J.L. Martinez, 2009; G.D. Wright, 2010; R.I. Aminov, 2011). При этом гены устойчивости к антибактериальным препаратам обнаруживаются во фруктах, овощах, мясных продуктах и молоке. Появление генов резистентности к антибактериальным средствам очень редко является результатом мутации в открытых популяциях. Чаще всего приобретение резистентности происходит через мобильные генетические системы, а также через горизонтальный перенос генов.

Skočková A. et al. (2015) сообщают о выделении штаммов *E.coli* из Чешской молочной продукции в 2010-2013 годах, у которых были обнаружены гены устойчивости к β -лактамным антибиотикам.

Kallen A. et al. (2012) отслеживали динамику молекулярной эпидемиологии карбапенемаз у нозокомиальных грамотрицательных патогенов. Так, в 2011 году среди выделенных 1454 бактериальных изолятов отмечена резистентность к карбапенемам у 34,4% изолятов *Enterobacteriaceae*, у 19,9% *P.aeruginosa* и у 96,3% штаммов *A.baumannii*. Kaase M. et al. (2012) считают, что наиболее частыми карбапенемазами среди *P.aeruginosa* обнаруживаются VIM-2, а у *Enterobacteriaceae* - KPC, OXA-48, и VIM-1.

Своевременное выявление изменений в распространении бактериальной резистентности к антибиотикам имеет важное практическое значение, так как позволяет корректировать рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, разрабатывать молекулярные экспресс методы детекции антибактериальной резистентности, давать важную информацию для создания новых препаратов, преодолевающих резистентность.

Исследования румынских ученых показали, что в каждой пятой пробе мяса свинины были выделены бактерии рода *Salmonella*, которые оказывались резервуаром для генов устойчивости к тетрациклину, ампициллину, амоксициллину, ципрофлоксацину и норфлоксацину (A. Morar et al., 2015). Исследования, проведенные голландскими учеными, показали, что детерминанты резистентности штаммов *E.coli*, изолированные из мяса индеек и бройлеров, аналогичны генам кишечной палочки, выделенным от фермеров и работников боен, контактировавших с этими животными (A.E. Van den Bogaard et al., 2001, 2002).

Ряд авторов: Масычева В.И. с соавт. (2003), Martone W. et al. (1992), Simonesen L. (1999), Tlaskalova-Hogenova H. et al. (2004) в своих исследованиях утверждают, что вирусно-бактериальные болезни были и остаются наиболее значимыми в общей структуре заболеваний животных, терапия которых сводится к применению антибактериальных препаратов, многие из которых небезопасны и способны вызывать побочные эффекты.

Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) ООН в 2001г. принимается программа «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности». Предотвращение формирования и распространения феномена

антибиотикорезистентности признано ВОЗ, а также странами Европейского Союза как глобальной проблемой, требующей разработки национальных программ по ее распространению (World Health Organization..., 2001).

В соответствии с распоряжением Правительства РФ № 2604-р от 30.03.2019 г. утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности», где обозначен комплекс мер, направленных на ограничение распространения феномена антибиотикорезистентности. В рамках данной программы предусматривается ряд мер: информирование населения об её опасности, системный мониторинг, повышение квалификации специалистов по мерам предупреждения и развития антибиотикорезистентности, обеспечение и усовершенствование мер по предупреждению, ограничению распространения, циркуляции возбудителей с антибактериальной резистентностью, изучение механизмов возникновения с последующей разработкой альтернативных методов терапии и профилактики инфекционных заболеваний (Стратегия ..., 2019).

Во всех приведенных нормативных документах, наравне с комплексом мероприятий, направленных на оптимизацию применения антибактериальных препаратов, огромное внимание уделяется необходимости изучения как биохимических, генетических механизмов антимикробной резистентности, так и закономерностям ее формирования и распространения. Определено, что антибактериальные препараты способны блокировать формирование стабильной системы «микроб–клетка макроорганизма» за счет изменения гидрофобных свойств поверхности микробной клетки, а также вследствие повреждения синтеза компонентов клеточной стенки, нарушения обмена веществ, работы РНК и ДНК бактерий (C.C. Chang et al., 1991; W. Witte, 2000; A.P. Fonseca et al., 2004; U. Bockemann et al., 2006).

Сидоренко С.В. с соавт. (2001, 2005), Шляпников С.А. с соавт., (2008), Халиулина С.В. с соавт. (2010), Шурахова Ю.Н. с соавт. (2011), Сашнина Л.Ю. (2012), Музыка В.П. (2013), Gomes-Lus R. et al. (1998), Houben J.H. (2003), Klare I. et al. (2003), Keren I.N. et al. (2004), Abbas H.A. et al. (2017), Abbasi O.E. et al. (2017), Abbadi B.L. et al. (2018) считают ведущей проблемой теоретической

биологии адаптацию и приспособительную изменчивость организма. Большое прикладное значение в изучении адаптации микроорганизмов связано с применением химиотерапевтических веществ и антибиотикобактериальных препаратов при терапии инфекционных заболеваний, что привело к значительному количеству устойчивых патогенов к данным соединениям.

Основными причинами возникновения антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов являются биохимические и генетические механизмы. Согласно литературным источникам известен ряд биохимических механизмов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам:

- Модификация мишени действия антибактериальных средств. В результате такого действия происходит потеря биологической активности (D. Hooper, 2000; H. Nikaido, 2001, 2003, 2009; J. Poehlsgaard et al., 2005; M. Roberts et al., 1999; M. Kohanski et al., 2010). Содержащиеся в R-плазмидах гены кодируют белки, вызывающие различные видоизменения молекул антибиотика при помощи ацетилирования, ацетилирования или фосфорилирования. Часть сходных преобразований приводит к уменьшению или потере способности мишени связываться с антибиотиками. Spratt B. (1994) считает, что подобный механизм устойчивости пенициллина распространен среди устойчивых патогенных штаммов *N.meningitidis* и *S.pneumoniae*, содержащих мозаичные гены DD-транспептидазы, являющихся главной мишенью для пенициллина.

- Ферментативная инактивация антибактериальных средств, которая осуществляется благодаря бактериям, синтезируемым ферменты, разрушающим активнейшую часть антибиотиков. Одним из наиболее широко известных примеров синтеза ферментов является β -лактамаза, которая разрушает структуру пенициллинов, цефалоспоринов, разнообразие которых (N. Citri, 1966; W.V. Shaw, 1967, 1969; D. Sompolinsky et al., 1968; K. Obojeska et al., 1971; C.R. Li et al., 2003) тем самым обеспечивает устойчивость бактерий (K. Bush, 2001; F. Nguyen et al., 2013, 2014; E. Van Duijkeren et al., 2018). Рубцова М.Ю. с соавт. (2010) в своих исследованиях упоминают, что у микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*

основным механизмом устойчивости к бета-лактамам является инактивация ферментов бета-лактамазы. В то время как энзимы, разрушающие цефалоспорины III-IV поколения, приобрели название бета-лактамазы расширенного спектра действия. Chang H.H. et al. (2015) считают, что особую тревогу вызывает распространение полирезистентности бактерий к β -лактамам антибиотикам (включая карбапенемы), так как набор антибактериальных препаратов, эффективно подавляющих их рост, на сегодняшний день очень ограничен. Simonet V. et al. (2000), Wolter D.J. et al. (2004) полагают, что основная устойчивость бета-лактамов может быть связана с уменьшением экспрессии белковых поринов у генов.

– Активное выведение антимикробных препаратов, из бактериальной клетки (эффлюкс эффект). На сегодняшний день известно несколько транспортных систем, состоящих из 5 классов: семейство ATP-Binding Cassette транспортеров, семейство Major Facilitator Superfamily, семейство Resistance Nodulation and cell Division, семейство Small Multi-drug Resistance и семейство Multidrug And Toxic compound Extrusion. Благодаря этим семействам, почти все классы антибиотиков могут выводиться, за исключением гликопептидов, из микробной клетки, что в свою очередь может привести к развитию штамма специфического признака приобретенной резистентности у различных видов бактерий (B. Marquez, 2005; S. Biswas et al., 2008; X.Z. Li et al., 2010; J.L. Andersen et al., 2015). Nishino K. et al. (2006) обнаруживают 5 систем эффлюкса в геноме *S.typhimurium*, способствующих активному выведению фторхинолов. Выведение тетрациклина у грамположительных микроорганизмов осуществляется белком – TetK-TetL, у грамотрицательных TetA-TetE. Выведение линкозамидов и макролидов у *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, реализовывается *mef*-геном. У энтерококков и стафилококков в выведении макролидов принимают участие *msr*-гены (С.В. Сидоренко с соавт., 2002; В.Н. Афонюшкин с соавт., 2018).

– Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки. Данный механизм распространен преимущественно среди грамотрицательных бактерий, имеющих внешнюю мембрану и являющихся наименее специфичными в

отношении различных антибактериальных препаратов. Транспорт гидрофильных антибактериальных средств в бактериальную клетку происходит преимущественно через пориновые каналы генов. Результативность транспорта, в том числе и как эффективность эффлюкс эффекта, обуславливает новый уровень природной восприимчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При незначительном нарушении строения пориновых каналов или же их полной утрате эффективность транспорта лекарственных средств резко уменьшается, что приводит к формированию резистентности к нескольким классам препаратов (С.В. Сидоренко с соавт., 2004).

Штамм *E.coli*, обладающий внехромосомным фактором резистентности к тетрациклинам, легко выдерживает своё содержание в среде 10 мкг /мл. Если же клетки данного штамма живут пару минут в среде, содержащей данную концентрацию окситетрациклина или тетрациклина, то они делаются резистентны к концентрации 200 мкг/мл к этим антибиотикам. Увеличение устойчивости микроорганизма к антибактериальным средствам сопровождается видимым уменьшением скорости поступления их в клетку. В случае переноса подобной культуры при предшествующем её культивировании в среду без антибиотика, стремительность его поступления в клетку начнет увеличиваться и через 16 часов достигнет исходной величины (С.В. Сидоренко с соавт., 2004). Franklin T.J. et al. (1967) в своих исследованиях утверждают, что парафлавин и хлорамфеникол тормозят развитие устойчивости микроорганизма *E.coli* к тетрациклину.

Inou M. et al. (1970) описали похожий механизм развития резистентности у *Staphylococcus aureus* к тетрациклину. В результате подобных мутаций бактериальных клеток происходит полная или частичная потеря пориновых каналов в клеточной стенке, через которые происходит транспортировка β -лактамов антибиотиков в бактериальную клетку (С.В. Сидоренко с соавт., 2002; О.И. Гулий с соавт., 2005; А.Б. Пшеничникова с соавт., 2011; A. Edward, 1978; M. Edelstein et al., 2003).

Защита мишени относится к одному из наименее изученных механизмов антибиотикорезистентности. Выявлено, что микроорганизмы наделены

способностью синтезировать белки, предотвращающие связывание антибактериальных средств с мишенью. Установлено, что данные белки связываются не с лекарственным препаратом, а с мишенью действия, модифицируя ее. Одним из примеров может служить устойчивость энтерококков к ванкомицину, механизм действия, которого заключается в его необратимом связывании не с ферментом, а с дипептидом D-Ala-D-Ala, входящим в состав UDP-N-ацетилмурамилпентапептида в отличие от других антибиотиков. Вследствие подобного связывания, нарушается заключительная стадия синтеза пептидогликана, включающая предшественника в растущую цепь этого полимера с последующим созданием поперечных сшивок.

Сидоренко С.В. с соавт. (2002), Зигангирова Н.А. с соавт. (2008, 2011), Evers S. et al. (1996), Courvalin P. (2006), Fernández L. et al. (2014) обнаружили три фенотипа устойчивости на введение гликопептидов у энтерококков: *VanA* (плазмидах), *VanB* (хромосомах) и *VanS*. Одной из основных мишеней действия макролидов является субъединица микробной рибосомы – 50S. При введении антибактериальных средств макролидного ряда у большинства микробов отмечается метилирование 23S – субъединицы рРНК, тем самым обуславливая высокий уровень устойчивости к данным антибиотикам.

Генетические механизмы формирования антибиотикорезистентности:

– Приобретаются новые детерминанты резистентности для микроорганизмов с подвижными генетическими плазмидами и транспозонами. Как правило, с данными подвижными элементами передаются гены ферментов, инактивирующих антибиотики. Тем не менее, известны случаи, когда в их состав входят кластеры структурных, регуляторных генов, кодирующих метаболические пути синтеза модифицированных мишеней действия антибактериальных средств. Однако считается, что на предшествующих периодах эволюции данные детерминанты были перенесены на подвижные генетические элементы с хромосом бактерий – первичных хозяев. Установлено, что для ряда последовательных детерминант резистентности, распределенных на подвижных генетических элементах, известны первичные хозяева, однако для многих детерминант отсутствует аналогичная

информация (Н.А. Зигангирова с соавт., 2006; A. Alonso et al., 2001; B.L. Jacobsen et al., 2001; K. Duan et al., 2003; R.I. Aminov et al., 2007; J.R. Johnson et al., 2008; F. Baquero et al., 2009; J. Davies et al., 2010).

– Модификация собственного генома. Одним из наиболее характерных примеров подобного механизма являются мутации в генах, кодирующих мишени действия антибактериальных средств, пориновых каналов, систем эффлюкса эффекта, формируя устойчивость химиопрепаратам преимущественно только по этому механизму. В то время как в образовании резистентности к антибиотикам данный механизм имеет наименьшее значение. Присутствие биоплёнок регулируется особыми участками генома, тем самым позволяя снизить восприимчивость к антибактериальным препаратам (К. Льюис, 2005; И.А. Хмель, 2006; Ю.М. Романова с соавт., 2011; J.W. Costerton, 1995, 1999, 2005; P.W. Hawkey, 1998; L. Martinez-Martinez, 1998; G.A. O'Tool et al., 1998; S.N. Wai et al., 1998; M.E. Davey et al., 2000; A.C. Fluit et al., 2001; M. Hentzer et al., 2001; R.M. Donlan et al., 2002; M.P. Garcillan-Bracia et al., 2002; E.B. Goh et al., 2002; S.K. Filoche et al., 2004; L.L. Greiner et al., 2005; S.S. Branda et al., 2005; J.B. Woods, 2005; S. Da Re et al., 2006; F. Depardieu et al., 2007; G. Yim et al., 2007; M.S. Kang et al., 2007; R.I. Aminov, 2009; H. Girgis et al., 2009; S. Kimura et al., 2009; H.M. Bandara et al., 2010; A. Agarwal et al., 2010; M.S. Ardestani et al., 2015; M. Al Matar et al., 2018).

Основными генетическими механизмами формирования резистентности у микроорганизмов являются модификация собственных генов, кодирующих мишень действия антибиотиков в клетке, а также получение новых генетических элементов. В последнее время, наряду с поиском альтернативных антибактериальных средств, актуален вопрос о разработке препаратов, препятствующих селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также повышающих чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Chang Н.Н. et al. (2015) считают, что особую тревогу вызывает распространение полирезистентных бактерий к β -лактамам антибиотикам,

включающих карбапенемы, так как комплект антибактериальных препаратов, эффективно подавляющих их рост, на сегодняшний день ограничен. Что свидетельствует о том, что устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* определена способностью к образованию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), являющихся маркером полирезистентности. При этом микроорганизмы, способные их продуцировать, обладают генетически детерминированной резистентностью к антимикробным средствам других классов (G. Jacoby, 2009; M. Exner et al., 2017).

Частота распространения микроорганизмов-продуцентов БЛРС значительно варьируется в отдельных географических регионах. Так, по данным многоцентрового исследования MYSTIC (The Meropenem Susceptibility Test Information Collection), в Европе наибольший арсенал распространения штаммов, вырабатывающих БЛРС, более 30,0% среди всех изученных штаммов энтеробактерий, стабильно отмечают в Польше и России (M. Anand et al., 2012).

Особую угрозу на сегодняшний день представляет широкое распространение бета-лактамаз AmpC, кодируемых плазмидными генами, как фактора приобретенной резистентности. При этом плазмидные цефалоспорины AmpC энтеробактерий определяющие широкий спектр резистентности, включающие цефалоспорины третьего поколения и комбинации бета-лактамов антибиотиков с ингибиторами, являющихся на сегодняшний день одними из «популярнейших» антибиотиков (M. Anand et al., 2012).

Важнейшим генетическим механизмом формирования антибиотикорезистентности среди микроорганизмов являются модификация собственных генов, кодирующих мишень действия антибиотиков в клетке, а также приобретение новых генетических элементов.

Одним из актуальнейших моментов является поиск и разработка новых антибактериальных средств, препятствующих селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, способствующих повышению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Разработано средство, представляющее собой питьевую минеральную воду, содержащую в своем составе бром йодистый рассол курорта Усть-Качка с общей минерализацией 260-290 г/л, для повышения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (И.П. Корюкина с соавт., 2002). Разработано средство для повышения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, представляющее собой питьевую минеральную воду “Устькачкинская” с общей минерализацией 8,2-8,6 г/дм³ (В.В. Сидоров с соавт., 2004).

1.9 Заключение по обзору литературы

Многочисленные литературные данные отечественных и зарубежных ученых указывают, на то, что инфицирование репродуктивных органов условно-патогенной микрофлорой, является главной причиной возникновения послеродового эндометрита.

Определен и изучен спектр опуртוניстической микрофлоры, представленной преимущественно семействами *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* Вместе с тем отмечено, что формирование патологических микробиоценозов у животных неизбежно приводит к ассоциированным эпизоотическим процессам, связанным с возбудителями, относящимися к категории условно-патогенных, которые в условиях интенсивного ведения животноводства могут вызывать массовые факторные инфекции, наносящие значительный ущерб отрасли. Факторные инфекционные заболевания носят эпизоотический характер и могут проявляться массовостью гинекологических болезней и маститов у коров. Имеется взаимосвязь между заболеваниями репродуктивных органов и маститами, связанная со снижением резистентности организма животных в результате неправильного и неполноценного их кормления, переутомления, гиподинамии, авитаминоза, травм родовых путей.

В последнее десятилетие отмечают тенденцию роста заболеваемости коров маститами. Основными этиологическими факторами мастита являются наличие предрасполагающего фактора и различные ассоциации условно-патогенной микрофлоры.

Основными способами лечения маститов и эндометритов основано на применении средств, направленных на подавление жизнедеятельности бактерий и устранение признаков воспаления. При определенных условиях применение средств современной антибактериальной и патогенетической терапии может привести к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что неизбежно снижает эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

В настоящее время имеются эффективные нанотехнологические решения, открывающие широкие перспективы для создания новых лекарственных веществ. Наиболее перспективными для создания эффективных антибактериальных средств широкого круга патологий являются наночастицы серебра. Повышенный интерес к использованию наночастиц серебра обусловлен его высокой антибактериальной активностью по отношению к большинству патогенов.

Несмотря на ограниченную информацию о токсичности и биологическом поведении AGNPs *in vivo*, эти наноструктуры долгое время в основном использовались в качестве антибактериальных средств в индустрии здравоохранения, косметике, хранении пищевых продуктов, текстильных покрытиях. Отмечено, что наиболее эффективными препаратами серебра являются те препараты, которые содержат стабилизированные наноразмерные частицы металла, обладающие повышенной устойчивостью, способные длительное время находиться в действующем веществе.

Применение серебросодержащих препаратов представляет альтернативу антибиотикам, сульфанидам и нитрофуранам при лечении маститов и гнойно-катаральных эндометритов коров, обуславливая высокую терапевтическую эффективность, не влияя при этом на качество молока. Данный аспект является залогом эффективности ветеринарных мероприятий, направленных на повышение качества продуктов животноводства.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в лаборатории по разработке новых методов лечения животных ИЭВСиДВ Сибирского федерального научного центра агrobiотехнологий Российской академии наук в период с 2014 по 2024 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ, а также по гранту РНФ №22-13-20032 «Разработка биологически активных наноматериалов медицинского и ветеринарного назначения».

Диагностику мастита коров проводили, согласно «Методическим рекомендациям по диагностике, терапии и профилактике мастита у коров» (2007). Материалом для исследования служил секрет молочной железы до и после лечения (n=1478).

Диагностику эндометрита, типирование, определение антибиотикочувствительности изолированных микроорганизмов и лечение больных животных, проводили в соответствии с «Методическими указаниями по диагностике, терапии и профилактике болезней органов размножения у коров и телок» (2005). Материалом для исследования служили пробы влагалищной слизи (n=761) до и после лечения. Отбор влагалищного секрета осуществляли стерильными ватно-марлевыми тампонами, после предварительного тщательного туалета наружных половых органов и корня хвоста, завершив его обработкой тампоном, смоченным 70%-ным этиловым спиртом-ректификатором.

Бактериологические исследования проводили путем посева секретов влагалища и молочной железы на 5%-ный кровяной агар, мясопептонный агар (МПА) с 1%-ной глюкозой, мясопептонный бульон (МПБ), среду Эндо. Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов определяли по стандарту ГИСК им. Тарасевича Л.А.

Для оценки влияния антибактериальных препаратов (гентамицин, неомицин, стрептомицин, энрофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, тетрациклин, окситетрациклин, бензилпенициллин, ампициллин) на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам использовали референтные

штаммы микроорганизмов (*S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.disgalactiae* ATCC27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.enteritidis* ATCC 13076, *P.vulgaris* ATCC 6380, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922) из «Коллекции культур микроорганизмов» лаборатории болезней молодняка ИЭВСидВ СФНЦА РАН и ИХБФМ СО РАН. Бактериальную массу культивировали в мясопептонном бульоне с исследуемым препаратом в течение 48-72 ч при температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Исходя из чувствительности каждого вида микроорганизмов, устанавливалась индивидуальная концентрация препарата (С.М. Навашин, 1982).

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в т.ч. их сочетаниям, которые вносили равными объёмами 0,2 мл, проводили методом последовательных серийных разведений в МПБ при внесении 0,2 мл $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл референтного штамма *E.coli* ATCC 25922 или изолята *E.coli*, *P.vulgaris* ATCC 6380, *P.vulgaris*, *S.aureus* ATCC 25953, *S.aureus*, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.epidermidis*, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.dysgalactiae*, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.aeruginosa*, *S.enteritidis* ATCC 13076, *S.enteritidis*, выделенных при инфекционном заболевании от крупного рогатого скота с последующим инкубированием в течение 24 ч при температуре $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Выделение стафилококков, стрептококков проводили с использованием селективной добавки Staph-Strepto Supplement (Индия). Идентификацию микрофлоры, выделенной от больных коров, осуществляли с учетом культуральных, морфологических и биохимических свойств бактерий по общепринятым методикам: «Определитель бактерий Берджи» (2000), рекомендации Карташовой В.М. (1988), Михайловой Н.Н. (1983). Изучение биохимических свойств бактерий проводили с помощью набора реагентов – пластины биохимические, дифференцирующие энтеробактерии, (ООО НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород), стрептококки (Стрепто-тест 16 Erba Lachema s.r.o. Чехия), стафилококки (Стафитест-24 Erba Lachema s.r.o. Чехия).

Чувствительность микрофлоры изучали дискодиффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона («Bio-Rad», США), в соответствии с «Лабораторными методами исследования инфекционной патологии животных» (2008). Диски с антибиотиками помещали на поверхность плотной питательной среды, засеянной суспензией культур исследуемых микроорганизмов. Антибиотикограмму составляли по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов. С помощью линейки измеряли диаметр зон задержки роста вокруг дисков со стороны микробного газона, включая диаметр самих дисков, с точностью до одного миллиметра. Зону задержки до 15 мм считали как низкую, до 20 мм – среднюю, более 20 мм – высокую степень (МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП)» от 04.03.2004). Множественную лекарственную устойчивость определяли как устойчивость к трем и более антибактериальным средствам. Адгезивную активность (АА) определяли по методике И.Б. Павловой и др. (1999), антилизотимную активность (АЛА) по методике О.В. Бухарина и др. (2000). Способность микроорганизмов образовывать биопленки определяли фотометрически по методике G.O'Toole et al. (1998).

Выделение ДНК проводили у фенотипически резистентных культур бактерий, используя «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Москва). Согласно инструкции изготовителя, полученный супернатант использовали для определения генов резистентности методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РРВ). Использовали наборы реагентов формата Флуоропол-РВ OneStep комплектации (НПФ «Литех», Москва). Определяли резистентность Enterobacteriaceae к защищенным пенициллинам и цефалоспорином по наличию гена blaDHA. Резистентность к карбапенемам-5 (Enterobacteriaceae к карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам – по наличию гена blaGES). Резистентность к цефалоспорином-2 (*S.aureus* к β -лактамным антибиотикам – по наличию гена MecA) (табл. 1).

Таблица 1– Последовательности праймеров для выявления генов резистентности у изолятов *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris*

Ген	Последовательность праймеров	Литературная ссылка
mecA	CTCAGGTA CTGCTATCCACC CACTTTGGTATATATCTTCACC	Ryffel C. et al. (1990)
blaDHA	AACTTTTCACAGGTGTGCTGGGT CCGTACGCATACTGGCTTTGC	Pérez-Pérez F.J. et al. (2002)
blaDHA	CCAGAATCACAATCGCCACC TATCAGCAGTGGCA GCCGT	Guo Q. et al. (2012)
blaGES	CTGATCGTTTAAGGAATTTT CACACCATCCTGCACTTA	Villa L. et al. (2010)
blaGES	TATGGGGATCTGCCCGATAGA AAAGGCTCACCTTAGGCGAC	Conrad L.S. et al. (2020)
blaGES	CGGTTTCTAGCATCGGGACACAT CCGCCATAGAGGACTTTAGCACAG	Swayne R.L. et al. (2011)

Изучение эффлюкс эффекта определяли у 320 изолятов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *E.coli*, выделенных от коров Сибирской черно-пестрой голштинизированной породы до и после лечения мастита и гнойно-катарального эндометрита препаратами различных фармакологических групп. Для этого использовали метод посева культур микроорганизмов штрихами на Eugonic агар с бромистым этидием (1мг/л). Детекцию культур осуществляли при помощи трансиллюминатора по прошествию 16, 24 и 48 часов культивирования.

Изучение терапевтической эффективности препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д в производственных условиях проводили на коровах черно-пестрой голштинизированной породы (n=5519 голов).

Гематологические исследования проводили на аппарате Mindray BC 2800 Vet (Франция), биохимические – на анализаторе Urit 800 Vet (Китай) с использованием наборов АО «Вектор-Бест». Показатели неспецифической резистентности организма определяли до и после проведения опытов, согласно Методическим рекомендациям по оценке естественной резистентности сельскохозяйственных животных (ИЭВСиДВ СО РАСХН, 2003). Расчеты экономической эффективности применения препаратов проводили согласно методике И.Н. Никитина (2007). Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием метода статистического анализа при помощи программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc).

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016).

2.2 Результаты исследований

2.2.1 Изучение этиологической структуры гнойно-катаральных эндометритов и маститов у коров, вызванных условно-патогенной микрофлорой

2.2.1.1 Видовой состав изолированных микроорганизмов от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом

Анализ данных ветеринарной отчетности по форме 2-Вет, предоставленных Управлением ветеринарии Новосибирской области за 2018-2022 гг., показал широкое распространение маститов и акушерско-гинекологических патологий у коров (рис. 1).

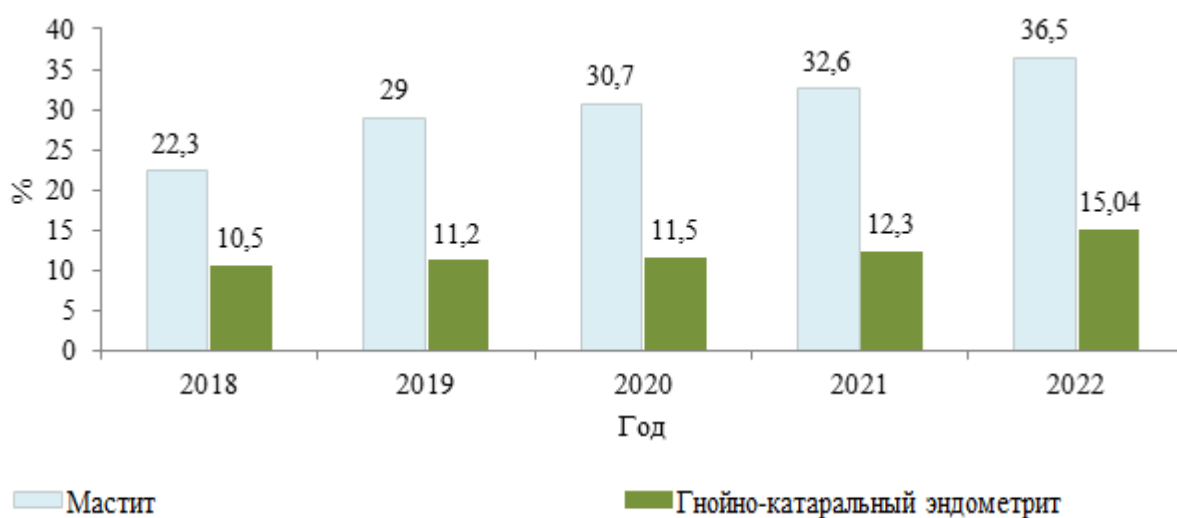


Рисунок 1 – Заболеваемость коров маститами и акушерско-гинекологическими патологиями в Новосибирской области за 2018-2022 гг.

Уровень болезней репродуктивной системы коров за пятилетний период существенно не изменялся и находился в пределах 10,5-15,04% с тенденцией незначительного повышения в 2022 году. В этот же период заболеваемость маститами составляла 22,3-36,5%. Для исследования этиологической общности

изучаемых болезней были проведены микробиологические исследования проб секрета молочной железы при субклиническом, серозном и катаральном маститах, а также слизи цервикально-вагинального канала при послеродовых эндометритах коров.

Анализ бактериологических исследований показал наличие полирезистентных изолятов от 35,3 до 86,7% с устойчивостью к 8 видам антибактериальных препаратов. При бактериологическом исследовании проб молока от 593 коров с субклиническим маститом, выделили микроорганизмы рода *Staphylococcus spp.* в 49,4 %, *Streptococcus spp.* – в 33,0 и *Escherichia* – в 17,6% проб. Результаты исследования условно-патогенной микрофлоры от 520 коров с серозной формой мастита показали, что микроорганизмы родов *Staphylococcus* выделили в 51,0%, *Streptococcus* – в 33,3 и *Escherichia* – в 15,7% проб. Бактериологическое исследование молока от 365 коров с катаральной формой мастита, показало наличие представителей родов *Staphylococcus* в 54,5%, *Streptococcus*– в 29,9, *Escherichia*– в 15,6% проб (табл. 2).

Таблица 2 – Микроорганизмы, изолированные от коров, больных субклиническим, серозным, катаральным маститом

Микроорганизм	Форма мастита						Среднее по формам	
	субклиническая		серозная		катаральная			
	количество изолятов	%	количество изолятов	%	количество изолятов	%	количество изолятов	%
<i>Staphylococcus</i> (<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>)	293	49,4	265	51,0	199	54,5	757	51,2
<i>Streptococcus</i> (<i>S.dysgalactiae</i> , <i>S.agalactiae</i> , <i>S.pyogenes</i>)	196	33,0	173	33,3	109	29,9	478	32,3
<i>E. coli</i>	104	17,6	82	15,7	57	15,6	243	16,5
Итого	593	100	520	100	365	100	1478	100

В таблице 3 отражены результаты микробиологических исследований проб молока коров, больных субклиническим, серозным и катаральным маститом. При субклинической форме мастита в секрете молочной железы коров наиболее часто

встречались следующие ассоциации микроорганизмов: *S.aureus* + *S.epidermidis* (52,7%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* (19,3%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* + *S.pyogenes* (16,7%), *S.pyogenes* + *E.coli* (4,8%), *S.epidermidis* + *S.agalactiae* (3,8%), *S.agalactiae* + *S.dysgalactiae* (2,7%). При серозной форме мастита отмечено наличие следующих ассоциаций микроорганизмов: *S.aureus* + *S.epidermidis* (66,4%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* (13,7%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* + *S.pyogenes* (10,2%), *S.pyogenes* + *E.coli* (4,2%), *S.epidermidis* + *S.agalactiae* (3,8%), *S.agalactiae* + *S.dysgalactiae* (1,7%). При катаральной форме мастита в исследуемом молоке наиболее часто встречались ассоциации микроорганизмов: *S.aureus* + *S.epidermidis* (55,0%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* (19,9%), *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E. coli* + *S.pyogenes* (11,0%), *S.pyogenes* + *E.coli* (5,5%), *S.epidermidis* + *S.agalactiae* (4,8%), *S.agalactiae* + *S.dysgalactiae* (3,8%).

Таблица 3 – Ассоциации микроорганизмов, изолированных при субклиническом, серозном, катаральном маститах коров

Ассоциации микроорганизмов	Форма мастита						Среднее по формам	
	субклиническая		серозная		катаральная			
	количество	%	количество	%	количество	%	количество	%
<i>S.aureus</i> + <i>S.epidermidis</i>	305	52,7	281	66,4	160	55,0	746	57,7
<i>S.aureus</i> + <i>S.epidermidis</i> + <i>E.coli</i>	112	19,3	58	13,7	58	19,9	228	17,6
<i>S.aureus</i> + <i>S.epidermidis</i> + <i>E.coli</i> + <i>S.pyogenes</i>	97	16,7	43	10,2	32	11,0	172	13,3
<i>S.pyogenes</i> + <i>E.coli</i>	28	4,8	18	4,2	16	5,5	62	4,8
<i>S.epidermidis</i> + <i>S.agalactiae</i>	22	3,8	16	3,8	14	4,8	52	4,0
<i>S.agalactiae</i> + <i>S.disgalactiae</i>	15	2,7	7	1,7	11	3,8	33	2,6
Итого	579	100	423	100	291	100	1293	100

В 2022 г., по сравнению с 2018 г., частота выделения бактерий трех основных семейств *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* статистически значимо изменялась. Так, частота выделения микроорганизмов

семейства *Enterobacteriaceae* увеличилась на 30,2% (с 13,6% в 2018 г. до 19,5% в 2022 г.; $p < 0,05$), а частота выделения бактерий семейства *Staphylococcaceae* и *Streptococcaceae* снизилось – на 6,9% (с 53,9% в 2018 г. до 50,4% в 2022.; $p < 0,05$) и на 7,9% (с 32,5% в 2018 г. до 30,1% в 2022 г.; $p < 0,05$) соответственно (табл. 4).

Таблица 4 – Частота выделения бактерий семейства *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* при маститах у коров в Новосибирской области по годам

Микроорганизм	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
<i>S.aureus</i>	87	39,4	98	37,8	106	36,6	112	34,6	126	32,7
<i>S.epidermidis</i>	32	14,5	38	14,7	42	14,5	48	14,8	68	17,7
<i>E.coli</i>	30	13,6	38	14,7	45	15,7	55	17,0	75	19,5
<i>S.disgalactiae</i>	30	13,6	35	13,5	40	13,8	47	14,5	49	12,7
<i>S.agalactiae</i>	22	9,9	27	10,4	30	10,4	32	9,9	34	8,8
<i>S.pyogenes</i>	20	9,0	23	8,9	26	9,0	30	9,2	33	8,6

При микробиологических исследованиях коров с послеродовыми гнойно-катаральными эндометритами (n=761) чаще всего изолировали микроорганизмы родов *Staphylococcus spp.* в 33,6%, *Streptococcus spp.* – в 28,0% проб, *E.coli* – в 13,0, *S.enteritidis* – в 12,3, *P.vulgaris* – в 10,0, *P.aeruginosa* – в 3,1% проб (табл. 5).

Таблица 5 – Микроорганизмы, изолированные от коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Микроорганизм	Количество	%
<i>S.aureus</i>	256	33,6
<i>S.pyogenes</i>	213	28,0
<i>E.coli</i>	99	13,0
<i>S.enteritidis</i>	94	12,3
<i>P.vulgaris</i>	76	10,0
<i>P.aeruginosa</i>	23	3,1
Итого	761	100

При бактериологических исследованиях биоматериала коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом (табл. 6) выявлены следующие ассоциации микроорганизмов: *S.pyogenes* + *S.aureus* + *P.vulgaris* + *E. coli* (43,2%), *S.pyogenes* + *E.coli* (25%), *S.enteritidis* + *E.coli* + *P.vulgaris* (16,4%), *S.aureus* +

E.coli (7,9%), *S.pyogenes* + *S.aureus* (5,9%), *S.pyogenes* + *S.aureus* + *P.aeruginosa* (1,6%). Количество патогенных штаммов *E.coli* составило 98,0%, *S.aureus* – 93,7, *S.pyogenes* – 89,2, *Pr.vulgaris* – 76,3, *S.enteritidis* – 59,6 и *P.aeruginosa* – 47,8%.

Таблица 6 – Ассоциации микроорганизмов, изолированные от коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Ассоциации микроорганизмов	Количество	%
<i>S.pyogenes</i> + <i>S.aureus</i> + <i>P.vulgaris</i> + <i>E.coli</i>	294	43,2
<i>S.pyogenes</i> + <i>E.coli</i>	170	25,0
<i>S.enteritidis</i> + <i>E.coli</i> + <i>P.vulgaris</i>	112	16,4
<i>S.aureus</i> + <i>E.coli</i>	54	7,9
<i>S.pyogenes</i> + <i>S.aureus</i>	40	5,9
<i>S.pyogenes</i> + <i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	11	1,6
Итого	681	100

Частота выделений бактерий семейства *Staphylococcaceae* (табл. 7) увеличилась на 2,3% (с 33,6% в 2018 г. до 35,9% в 2022 г.; $p < 0,05$). Также незначительно возросла частота выделения микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* на 0,5% (с 36,9% в 2018 г. до 37,4% в 2022 г.; $p < 0,05$). В это же время регистрировали уменьшение частоты выделения микроорганизмов семейства *Streptococcaceae* на 2,7% (с 29,4% в 2018 г. до 26,7% в 2022 г.; $p < 0,05$).

Таблица 7 – Частота выделения бактерий семейства *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* при гнойно-катаральных эндометритах у коров в Новосибирской области по годам

Микроорганизм	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
<i>S.aureus</i>	40	33,6	43	32,3	49	32,7	54	33,0	70	35,9
<i>S.pyogenes</i>	35	29,4	39	29,3	42	28,0	45	27,4	52	26,7
<i>E. coli</i>	16	13,4	18	13,5	20	13,3	22	13,4	23	11,8
<i>S.enteritidis</i>	14	11,8	17	12,8	19	12,7	21	12,8	23	11,8
<i>P.vulgaris</i>	12	10,1	14	10,5	16	10,7	16	9,7	18	9,2
<i>P.aeruginosa</i>	2	1,7	2	1,6	4	2,6	6	3,7	9	4,6

Полученные данные подчеркивают важную роль своевременной диагностики мастита и мониторинга спектра препаратов для повышения эффективности терапии мастита и гнойно-катарального эндометрита у коров.

Применяемая терапия болезней крупного рогатого скота, вызываемых условно-патогенной и патогенной микрофлорой, с использованием ранее предложенных методов показала себя недостаточно эффективной. В связи с этим острый воспалительный процесс в вымени и матке зачастую переходит в хроническую форму, при этом у животных отмечается атрофия пораженных долей вымени, а также симптоматическое бесплодие. В связи с этим наиболее актуальным в научном и практическом отношении является поиск и совершенствование средств и способов терапии болезней животных с участием оппортунистической микрофлоры препаратами на основе наночастиц серебра.

2.2.1.2 Фенотипическая резистентность микроорганизмов к антибиотикам у микрофлоры, выделенной от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом

Частота встречаемости АЛА микроорганизмов семейств *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, выявленных при маститах у коров, составила 86,1%, биопленкообразования – 53,8%, эффлюкс эффекта – 44,9%, АА – 19,8% (табл. 8).

Таблица 8 – Частота выявления показателей фенотипической резистентности микроорганизмов, выделенных при маститах у коров

Микроорганизм	АА		АЛА		Биопленки		Эффлюкс эффект	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
<i>S.aureus</i>	120	21,2	505	89,1	320	56,4	320	56,4
<i>S.epidermidis</i>	36	16,1	188	83,9	120	53,6	130	49,1
<i>S.dysgalactiae</i>	38	16,7	190	83,3	126	55,2	110	48,2
<i>S.agalactiae</i>	35	17,4	174	86,6	93	46,3	27	13,4
<i>S.pyogenes</i>	23	15,8	111	76,5	72	49,7	20	13,7
<i>E. coli</i>	45	30,3	122	92,4	74	56,1	65	49,2

При эндометритах у коров частота встречаемости АЛА микроорганизмов семейств *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* составила 88,2%, биопленкообразования – 50,7%, эффлюкс эффекта – 25,0%, АА – 17,6% (табл. 9).

Таблица 9 – Частота выявления показателей фенотипической резистентности микроорганизмов, выделенных при гнойно-катаральном эндометрите у коров

Микроорганизм	АА		АЛА		Биопленки		Эффлюкс эффект	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
<i>S.aureus</i> (n=256)	46	18,0	237	92,5	147	57,4	130	50,7
<i>S.pyogenes</i> (n=213)	37	17,3	181	85,0	99	46,5	23	10,7
<i>E.coli</i> (n=99)	18	18,2	90	90,9	63	63,6	12	12,1
<i>S.enteritidis</i> (n=94)	16	17,0	80	85,1	39	41,5	14	14,5
<i>P.vulgaris</i> (n=76)	13	17,1	64	84,2	28	36,8	9	11,8
<i>P.aeruginosa</i> (n=23)	4	17,4	19	82,6	10	43,4	3	13,0

Наличие у условно-патогенной микрофлоры резистентности к антибиотикам играет ведущую роль в возникновении хронических инфекций и побочных эффектов у животных.

2.2.1.3 Генотипическая резистентность микроорганизмов к антибиотикам у микрофлоры, выделенной от коров, больных маститом и гнойно-катаральным эндометритом

Данные таблицы 10, показывают увеличение количества генов резистентности *MecA* на 8,6% (с 15,7% в 2018 г. до 24,3% в 2022 г.; $p<0,01$), *blaDHA* – на 12,9% (с 14,5% в 2018 г. до 27,4% в 2022 г.; $p<0,01$), *blaGES* – на 17,7% (с 12,6% в 2018 г. до 30,3% в 2022г.; $p<0,05$) у микрофлоры, выделенной от коров, больных маститом.

Таблица 10 – Количественные характеристики основных генов резистентности *MecA*, *blaGES*, *blaDHA* по годам основных возбудителей маститов коров

Год	<i>S.aureus</i>		<i>E.coli</i>			
	<i>MecA</i> (n=140)		<i>blaGES</i> (n=119)		<i>blaDHA</i> (n=124)	
	кол-во исследованных изолятов	% выявления	кол-во исследованных изолятов	% выявления	кол-во исследованных изолятов	% выявления
2018	22	15,7	15	12,6	18	14,5
2019	25	17,9	20	16,8	20	16,1
2020	28	20,0	23	19,3	25	20,2
2021	31	22,1	25	21,0	27	21,8
2022	34	24,3	36	30,3	34	27,4

Как видно из данных, представленных в таблице 11, у *S.aureus* чаще других выявляли ген резистентности МесА к антибактериальным препаратам (24,7%). Гены резистентности blaGES и blaDHA были выявлены у *E.coli* в 49,0 и 51,0% проб, соответственно.

Результаты исследования показали увеличение частоты выявления генов резистентности МесА у *S.aureus* на 32,2% (с 8,9% в 2018 г. до 41,1% в 2022 г.; $p<0,01$). Также отмечено увеличение количества генов резистентности blaGES и blaDHA у *E. coli* на 27,3 и 28,0%, у *S.enteritidis* – на 20,7 и 30%, у *P.vulgaris* – на 10,4 и 30%, соответственно, с 2018 по 2022 г.; $p<0,05$.

Таблица 11 – Частота выявления основных генов резистентности к антибактериальным препаратам у основных возбудителей маститов коров

Микроорганизм	Ген	Количество исследованных изолятов	% выявления
<i>S.aureus</i> (n=567)	МесА	140	24,7
<i>E.coli</i> (n=224)	blaGES	119	49,0
	blaDHA	124	51,0

Результаты исследования показали увеличение частоты выявления генов резистентности МесА у *S.aureus* на 32,2% (с 8,9% в 2018 г. до 41,1% в 2022 г.; $p<0,01$). Также отмечено увеличение количества генов резистентности blaGES и blaDHA у *E.coli* на 27,3 и 28,0%, у *S.enteritidis* – на 20,7 и 30%, у *P.vulgaris* – на 10,4 и 30%, соответственно, с 2018 по 2022 г.; $p<0,05$ (табл. 12).

Таблица 12 – Количественные характеристики основных генов резистентности МесА, blaGES, blaDHA по годам основных возбудителей гнойно-катаральных эндометритов у коров

Год	<i>S.aureus</i>		<i>E.coli</i>				<i>S.enteritidis</i>				<i>P.vulgaris</i>			
	МесА (n=56)	%	blaGES (n=25)	%	blaDHA (n=22)	%	blaGES (n=18)	%	blaDHA (n=20)	%	blaGES (n=19)	%	blaDHA (n=20)	%
2018	5	8,9	3	12,0	2	9,1	2	11,1	2	10,0	3	15,8	2	10,0
2019	7	12,5	4	16,0	3	13,6	2	11,1	3	15,0	3	15,8	3	15,0
2020	9	16,1	4	16,0	3	13,6	3	16,7	3	15,0	4	21,1	3	15,0
2021	12	21,4	4	16,0	6	27,3	4	22,2	4	20,0	4	21,1	4	20,0
2022	23	41,1	10	40,0	8	36,4	7	31,8	8	40,0	5	26,2	8	40,0

Результатами исследований (табл. 13) установлено увеличение частоты выявления генов резистентности *MecA* у *S.aureus* на 21,9%, *blaGES*, *blaDHA* у *E.coli* – на 25,2 и 22,2 %, у *S.enteritidis* – на 19,1 и 21,3%, у *P.vulgaris* – на 25,0 и 26,3%, соответственно.

Таблица 13 – Частота выявления основных генов резистентности к антибактериальным препаратам у основных возбудителей гнойно-катаральных эндометритов у коров

Микроорганизм	Ген	Количество исследованных изолятов	% выявления
<i>S.aureus</i> (n=256)	<i>MecA</i>	56	21,9
<i>E.coli</i> (n=99)	<i>blaGES</i>	25	25,2
	<i>blaDHA</i>	22	22,2
<i>S.enteritidis</i> (n=94)	<i>blaGES</i>	18	19,1
	<i>blaDHA</i>	20	21,3
<i>P.vulgaris</i> (n=76)	<i>blaGES</i>	19	25,0
	<i>blaDHA</i>	20	26,3

Типирование полирезистентных изолятов (табл. 14) выделенных бактерий при помощи ПЦР в режиме реального времени показало наличие у большинства из них генов *MecA* (23,8%), *blaGES* (36,7%), *blaDHA*(37,7%).

Таблица 14 – Частота выявления генов резистентности к антибиотикам у основных возбудителей маститов и эндометритов у коров

Микроорганизм	Ген	Количество исследованных изолятов	% выявления
<i>S.aureus</i> (n=823)	<i>MecA</i>	196	23,8
<i>E.coli</i> (n=323)	<i>blaGES</i>	144	44,6
	<i>blaDHA</i>	146	45,2
<i>S.enteritidis</i> (n=94)	<i>blaGES</i>	18	19,2
	<i>blaDHA</i>	20	21,3
<i>P.vulgaris</i> (n=76)	<i>blaGES</i>	19	25,0
	<i>blaDHA</i>	20	26,3

Результатами исследований установлено увеличение количества выявления генов резистентности (табл. 15) *MecA* у *S.aureus* на 15,3% (с 13,8% в 2018 г до 29,1% в

2022 г.; $p<0,01$), blaGES у *E. coli* – на 19,4% (с 12,5% в 2018 г. до 31,9% в 2022 г.; $p<0,05$), у *S. enteritidis* – на 20,7% (с 11,1% в 2018 г. до 31,8% в 2022 г.; $p<0,01$), у *P. vulgaris* – на 10,4% (с 15,8% в 2018 г. до 26,2% в 2022 г.; $p<0,01$), blaDHA у *E. coli* – на 14,9% (с 13,7% в 2018 г. до 28,6% в 2022 г.; $p<0,05$), у *S. enteritidis* – на 30,0% (с 10,0% в 2018 г. до 40,0% в 2022 г.; $p<0,01$), у *P. vulgaris* – на 30,0% (с 10,0% в 2018 г. до 40,0% в 2022 г.; $p<0,01$).

Таблица 15 – Количественные характеристики основных генов резистентности MecA, blaGES, blaDHA у основных возбудителей маститов и эндометритов у коров по годам

Год	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>				<i>S. enteritidis</i>				<i>P. vulgaris</i>			
	MecA (n=196)		blaGES (n=144)		blaDHA (n=146)		blaGES (n=18)		blaDHA (n=20)		blaGES (n=19)		blaDHA (n=20)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
2018	27	13,8	18	12,5	20	13,7	2	11,1	2	10,0	3	15,8	2	10,0
2019	32	16,3	24	16,7	23	15,7	2	11,1	3	15,0	3	15,8	3	15,0
2020	37	18,9	27	18,8	28	19,2	3	16,7	3	15,0	4	21,1	3	15,0
2021	43	21,9	29	20,1	33	22,6	4	22,2	4	20,0	4	21,1	4	20,0
2022	57	29,1	46	31,9	42	28,8	7	31,8	8	40,0	5	26,2	8	40,0

Таким образом, проведенный мониторинг показал увеличение количества частоты распространения генов резистентности, что косвенно свидетельствует об увеличении количества устойчивой к антибиотикам микрофлоры выделенной при маститах и эндометритах коров.

2.2.2 Изучение антибактериальной активности наночастиц серебра в сравнении с другими дезинфицирующими и антимикробными средствами в отношении референтных штаммов микробов и изолятов, выделенных от коров, являющихся этиологическими агентами маститов и эндометритов

2.2.2.1 Оценка адъювантных свойств антибактериальной активности дезинфектантов и наночастиц серебра в отношении референтных штаммов и изолятов, выделенных от крупного рогатого скота

Rodeheaver G. et al. (1982), Arnitz R. et al. (2015), Ríos-Castillo A.G. et al. (2017), Toyofuku C. et al. (2017), Alkawareek M.Y. et al. (2019), Saadatpour F. et al.

(2022) описали усиление бактерицидных свойств антибактериальных препаратов: хлора, хлоргексидина, перекиси водорода, йода и других химических веществ. В связи с этим проведены исследования сочетанного применения препарата Арговит и дезинфицирующих средств (Eco dol-i, Krionite, Farnos, Salvo dip b, Oxy cite pre, Senso dip 50, Ital Mastup blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex), которые в дальнейшем смогли бы войти в состав лекарственной композиции с целью усиления его бактерицидных свойств.

Наночастицы серебра препарата Арговит получали электронно-лучевой обработкой водного раствора, содержащего водорастворимый полимер-стабилизатор и водорастворимую соль серебра, которая заключается в пропускании пучка ускоренных электронов, получаемых на установке линейного ускорителя типа ИЛУ-10, через раствор с рабочей дозой 5-30 кГр. Все образцы содержат частицы серебра нанометрового диапазона. Визуализируются контрастные частицы сферической, треугольной, многогранной формы с характерным для наночастиц серебра видом - чётким контуром, высокой электронной плотностью и характерной дифракционной картиной с кольцами и рефlekсами для большого количества наночастиц (рис. 2).

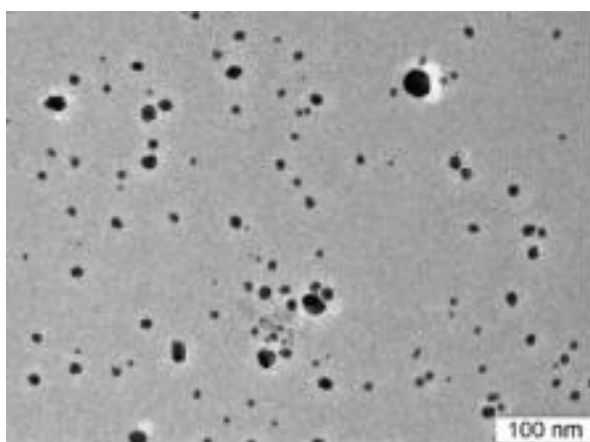


Рисунок 2 – Частицы серебра нанометрового диапазона

Для изучения сочетанного применения означенных вопросов использовался препарат Арговит, содержащий наночастицы серебра (AgNPs) 12-14 мкг/мл (ООО НПЦ «Вектор-Вита» г. Новосибирск), а также дезинфицирующие

средства: Eco dol-i, Krionite, Farmos, Salvo dip b, Oxy cite pre, Senso dip 50, Ital Mastup blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex.

Salvo dip b – моющее средство, содержащее в качестве действующего вещества синтетическую молочную кислоту (GEA Farm Technologies, Германия).

Oxy cite pre – средство для обработки сосков вымени перед доением, содержащее в составе перекись водорода и глицерин (GEA Farm Technologies, Германия).

Farmos – моющие и дезинфицирующие средство, содержащее хлор, композицию ПАВ, целевые добавки, воду очищенную (GEA Farm Technologies, Германия).

Krionite – моющее и дезинфицирующие средство, содержащее комплекс неорганических кислот, ПАВ, целевые добавки, воду очищенную (GEA Farm Technologies, Германия).

Senso dip 50 – моющее и дезинфицирующие средство, содержащее комплекс, в 100 гр продукта которого содержится 0,5 гр хлоргексидина, 0,5 гр диэтил бензамид, ланолин, глицерин (GEA Farm Technologies, Германия).

Ital Mastup blue– дезинфицирующие средство, содержащее комплекс хлоргексидин биглюконат и воду деионизированную (GEA Farm Technologies, Германия).

Dairy Eco Hex – дезинфицирующие средство, содержащее комплекс хлоргексидин, смягчающих и увлажняющих веществ и вспомогательных компонентов (GEA Farm Technologies, Германия).

Senso dip 50 – средство для обработки сосков перед доением, которое в составе содержит 5000 мкг/мл хлоргексидина (GEA Farm Technologies, Германия).

Algavit 25 – средство для ухода за выменем КРС после доения, содержащий воду, аллантоин, глицерин, сорбитол, пленкообразующие поверхностно-активные вещества и комплекс йода (0,25%) с массовой долей – 2500 мкг/мл (GEA Farm Technologies, Германия).

Анализ бактерицидной активности означенных дезинфицирующих средств с учетом их сочетаний позволил бы выявить некоторые общие закономерности вне зависимости от вида дезинфицирующих средств.

Результаты изучения динамики изменения бактерицидных свойств Krionite в отношении изолята *E.coli* и референтного штамма *E.coli* ATCC 25922 показали, что в комбинации с Арговитом происходит увеличение бактерицидной активности в 2 раза (от 12,5 до 6,25 мкг/мл и от 6,25 до 3,12 мкг/мл).

Farmos обладал бактерицидной активностью к изоляту *E.coli* (25 мкг/мл), которая повышалась в комбинации с Арговитом в 4 раза (от 25 до 6,25 мкг/мл). Бактерицидная активность этого дезинфектанта к референтному штамму *E.coli* ATCC 25922 характеризовалась аналогичным повышением в присутствии Арговита в 4 раза (от 50,0 до 12,5 мкг/мл).

Бактерицидные свойства Salvo Dip B и Oxy cite pre в отношении изолята *E.coli* в сочетании с Арговитом показали повышение в 2 раза (от 100 до 50 мкг/мл), сходным результатом были отмечены показатели у референтного штамма *E.coli* ATCC 25922, где также отмечалось увеличение бактерицидной активности в 2 раза (от 50 до 12,5 мкг/мл и от 12,5 до 6,25 мкг/мл).

Senso Dip 50, Ital Mast up blue обладали бактерицидной активностью к референтному штамму *E.coli* ATCC 25922, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 16 раз (от 50 до 3,12 мкг/мл и от 100 до 6,25 мкг/мл).

Установлен значительный рост бактерицидной активности в отношении референтного штамма *E.coli* ATCC 25922 у Algavit 25 при совместном культивировании с Арговитом в 64,1 раза (от 200 до 3,12 мкг/мл) и Dairy Eco Hex – в 66,6 раз (от 100 до 1,5 мкг/мл). При культивировании изолята *E.coli* с Senso dip 50, Ital Mastup blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex установлен рост бактерицидной активности в присутствии с Арговитом в 8 раз (табл. 16)

Таблица 16 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *E.coli* ATCC 25922

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>E. coli</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,312	-	0,019	-
Eco dol-i	-	200	-	100
Eco dol-i + Арговит	0,078	6,25	0,078	6,25
Krionite	-	6,25	-	12,5
Krionite + Арговит	0,039	3,12	0,078	6,25
Farmos	-	25	-	50
Farmos + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Salvo dip b	-	50	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,156	12,5	0,625	50
Oxy cite pre	-	12,5	-	100
Oxy cite pre + Арговит	0,078	6,25	0,625	50
Senso dip 50	-	50	-	200
Senso dip 50 + Арговит	0,039	3,12	0,312	25
Ital mast up blue	-	100	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Algavit 25	-	200	-	100
Algavit 25 + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Dairy Eco Hex	-	100	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,019	1,5	0,312	25

При культивировании Algavit 25 и Арговита с изолятом *P.vulgaris* установлен рост бактерицидной активности в 16 раз (от 200 до 12,5 мкг/мл), в то время бактерицидной активностью Dairy Eco Hex с Арговитом увеличилась в 8 раз (от 200 до 25 мкг/мл). Eco Dol-I, Oxy Cite Pre, Ital Mast up blue обладали бактерицидной активностью к референтному штамму *P.vulgaris* ATCC6380, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 16 раз. Одновременно отмечено, что при культивировании изолята *P.vulgaris* с дезинфектантом Eco Dol-I и Арговитом отмечено увеличение активности 8 раз (от 200 до 25 мкг/мл), у Oxy Cite Pre и Ital Mast up blue в 4 раза (от 100 до 25 мкг/мл) (табл. 17).

Таблица 17 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>P.vulgaris</i> ATCC6380		<i>P.vulgaris</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,156	-	0,078	-
Eco dol-i	-	200	-	200
Eco dol-i + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Krionite	-	50	-	25
Krionite + Арговит	0,078	6,25	0,039	12,5
Farmos	-	100	-	100
Farmos + Арговит	0,019	1,5	0,039	3,12
Salvo dip b	-	100	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,156	12,5	0,625	50
Oxy cite pre	-	200	-	100
Oxy cite pre + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Senso dip 50	-	100	-	50
Senso dip 50 + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Ital mast up blue	-	200	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Algavit 25	-	200	-	200
Algavit 25 + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Dairy Eco Hex	-	200	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,156	12,5	0,312	25

Установлено, что средней чувствительностью ко всем исследованным дезинфицирующим средствам и их сочетаниям с антибактериальным препаратом обладал референтный штамм *P.vulgaris* ATCC 6380. При культивировании *P.vulgaris* ATCC 6380 с дезинфектантами (Algavit 25, Dairy Eco Hex) и Арговитом установлен рост бактерицидной активности в 16 раз.

Отмечено увеличение бактерицидной активности у Krionite и у Salvo Dip B в отношении референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380 и Арговита в 8 раз (от 50 до 6,25 мкг/мл и от 100 до 12,5 мкг/мл соответственно). В то время как при культивировании изолята *P.vulgaris* с Krionite, Salvo Dip B и Арговитом отмечено увеличение бактерицидной активности в 2 раза.

Установлено, что Farmos обладал бактерицидной активностью к референтному штамму *P.vulgaris* ATCC6380, которая в комбинации Farmos + Арговит увеличивалась в 66,6 раз (от 100 до 1,5 мкг/мл). В то время как

при культивировании изолята *P.vulgaris* с Farmos и Арговитом установлено увеличение бактерицидной активности в 32 раза (от 100 до 3,2 мкг/мл).

При изучении бактерицидных свойств Algavit 25 в отношении референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076 отмечено, что Algavit 25 в комбинации с Арговитом увеличивал бактерицидную активность в 64 раза (от 200 до 3,12 мкг/мл), при этом в сочетанном культивировании Algavit 25 с Арговитом и изолятом *S.enteritidis* отмечен рост показателя в 16 раз (от 200 до 12,5 мкг/мл).

EcoDol-I, Salvo Dip B, Ital Mast up blue обладали бактерицидной активностью к изоляту *S.enteritidis*, которая в сочетании с Арговитом увеличивалась в 8 раз (от 100 до 12,5 мкг/мл). В то время как при культивировании референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076 с Eco Dol-I и Арговита выявлен рост чувствительности в 32 раза (от 200 до 6,25 мкг/мл), с Salvo Dip B и Ital Mast up blue – в 32 раза (от 100 до 3,12 мкг/мл).

Установлен рост бактерицидной активности при культивировании Krionite, Oxy Cite Pre, Dairy Eco Hex с референтным штаммом *S.enteritidis* ATCC 13076 и Арговитом в 16 раз. Тем временем бактерицидная активность этих же дезинфектантов к полевому изоляту штамму *S.enteritidis* и Арговиту увеличилась в 8 раз.

Senso Dip 50 обладал бактерицидной активностью к изоляту *S.enteritidis* (50 мкг/мл), которая повышалась в комбинации с Арговитом в 8 раз (от 50 до 6,25 мкг/мл). Бактерицидная активность этого дезинфектанта к референтному штамму *S.enteritidis* ATCC 13076 характеризовалась аналогичным повышением в присутствии Арговита в 8 раз от 100 до 12,5 мкг/мл (табл. 18).

Таблица 18 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S. enteritidis* ATCC 13076

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076		<i>S. enteritidis</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,078	-	0,156	-
Eco dol-i	-	200	-	100
Eco dol-i + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Krionite	-	50	-	50
Krionite + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Farmos	-	50	-	100
Farmos + Арговит	0,078	6,25	0,312	25
Salvo dip b	-	100	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Oxy cite pre	-	100	-	50
Oxy cite pre + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Senso dip 50	-	50	-	100
Senso dip 50 + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Ital mast up blue	-	100	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Algavit 25	-	200	-	200
Algavit 25 + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Dairy Eco Hex	-	200	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,156	12,5	0,312	25

При культивировании референтного штамма *S. aureus* ATCC 25953 с Eco Dol-I, Farmos, Oxy Cite Pre и AgNPs установлен рост бактерицидных свойств в 32 раза (от 100 до 3,12 мкг/мл). Senso Dip 50, Ital Mast up blue обладали бактерицидной активностью к референтному штамму *S. aureus* ATCC 25953, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 8 раз (от 50 до 6,25 мкг/мл), в то время как культивирование дезинфектантов, изолята *S. aureus* и Арговита вызвало рост бактерицидных свойств в 4 раза.

Бактерицидные свойства Algavit 25, Dairy Eco Hex в отношении изолята *S. aureus* в сочетании с Арговитом показали повышение чувствительности в 16 раз (от 100 до 6,25 мкг/мл), сходными результатами были отмечены показатели у референтного штамма *S. aureus* ATCC 25953, где также отмечалось увеличение бактерицидной активности в 16 раз (от 200 до 12,5 мкг/мл) (табл. 19).

Установлен значительный рост бактерицидных свойств у Algavit 25 при совместном использовании с Арговитом в 142,8 раза (от 100 до 0,7 мкг/мл) в отношении референтного штамма *S.epidermidis* ATCC 14990.

Таблица 19 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.aureus</i> ATCC 25953		<i>S.aureus</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,039	-	0,078	-
Eco dol-i	-	100	-	200
Eco dol-i + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Krionite	-	100	-	25
Krionite + Арговит	0,312	25	0,156	12,5
Farmos	-	100	-	100
Farmos + Арговит	0,039	3,12	0,625	50
Salvo dip b	-	50	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Oxy cite pre	-	100	-	50
Oxy cite pre + Арговит	0,039	3,12	0,078	6,25
Senso dip 50	-	50	-	50
Senso dip 50 + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Ital mast up blue	-	50	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,078	6,25	0,312	25
Algavit 25	-	100	-	200
Algavit 25 + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Dairy Eco Hex	-	200	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,156	12,5	0,312	12,5

Krionite и Senso Dip 50 обладали бактерицидной активностью к референтному штамму *S.epidermidis* ATCC 14990, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 8,9 раза (от 6,25 до 0,7 мкг/мл и от 3,12 до 0,35 мкг/мл).

Выявлен рост бактерицидной активности при культивировании изолята *S.epidermidis*, Oxy Cite Pre и Арговита в 8 раз (от 200 до 25 мкг/мл), в то время как при изучении бактерицидных свойств у референтного штамма *S.epidermidis* ATCC 14990 с Oxy Cite Pre и Арговита отмечено повышение чувствительности в 35,7 раза (от 25 до 0,7 мкг/мл).

Бактерицидная активность (табл. 20) EcoDol-I и Farmos в сочетании с Арговитом была выше при культивировании штамма *S.epidermidis* ATCC 14990 в 4 раза (от 100 до 25 мкг/мл).

Таблица 20 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S.epidermidis* ATCC 14990

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990		<i>S.epidermidis</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,039	-	0,078	-
Eco dol-i	-	100	-	12,5
Eco dol-i + Арговит	0,312	25	0,078	6,25
Krionite	-	6,25	-	50
Krionite + Арговит	0,0010	0,7	0,156	12,5
Farmos	-	100	-	12,5
Farmos + Арговит	0,312	25	0,078	6,25
Salvo dip b	-	6,25	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,005	0,35	0,312	25
Oxy cite pre	-	25	-	200
Oxy cite pre + Арговит	0,0010	0,7	0,312	25
Senso dip 50	-	3,12	-	100
Senso dip 50 + Арговит	0,005	0,35	0,312	25
Ital mast up blue	-	25	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,019	1,5	0,312	25
Algavit 25	-	100	-	100
Algavit 25 + Арговит	0,0010	0,7	0,312	25
Dairy Eco Hex	-	50	-	100
Dairy Eco Hex +Арговит	0,156	12,5	0,312	25

При культивировании изолята *S.epidermidis* с Eco Dol-I, Krionite, Farmos выявлен рост бактерицидных свойств в 2 раза. Антибактериальная активность Salvo Dip B, Senso Dip 50, Ital Mast up blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex в комбинации с изолятом *S.epidermidis* и Арговитом выявила рост чувствительности в 4 раза (от 100 до 25 мкг/мл).

Изучение изменения бактерицидных свойств Salvo Dip B в отношении штамма *S.epidermidis* ATCC 14990 показало, что Salvo Dip B в комплексе с Арговитом увеличивает активность в 18 раз (от 6,25 до 0,35 мкг/мл), а в сочетании

Ital Mast up blue + Арговит + изолят *S.epidermidis* отмечается рост активности в 16,6 раз (от 25,0 до 1,5 мкг/мл).

Бактерицидные свойства Dairy Eco Hex в отношении штамма *S.agalactiae* ATCC 12386 в сочетании с Арговитом показали повышение чувствительности в 64,1 раза (от 200 до 3,12 мкг/мл), сходным результатом были отмечены показатели у изолята *S.agalactiae*, где отмечалось увеличение бактерицидной активностей в 32 раза (от 200 до 6,25 мкг/мл).

При культивировании референтного штамма *S.agalactiae* ATCC 12386 с Salvo Dip B, Oxy Cite Pre, Algavit 25 и Арговита установлен рост бактерицидных свойств в 8 раз (табл. 21).

Таблица 21 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S.agalactiae* ATCC 12386

Препарат	Бактерицидная концентрация комбинаций антибактериальных веществ, мкг/мл			
	<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386		<i>S.agalactiae</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,156	-	0,039	-
Eco dol-i	-	50	-	200
Eco dol-i + Арговит	0,039	3,12	0,312	25
Krionite	-	50	-	100
Krionite + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Farmos	-	200	-	100
Farmos + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Salvo dip b	-	25	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,039	3,12	0,312	25
Oxy cite pre	-	50	-	50
Oxy cite pre + Арговит	0,078	6,25	0,039	3,12
Senso dip 50	-	25	-	100
Senso dip 50 + Арговит	0,039	3,12	0,078	6,25
Ital mast up blue	-	25	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Algavit 25	-	100	-	100
Algavit 25 + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Dairy Eco Hex	-	200	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,39	3,12	0,078	6,25

Препарат Farmos обладал бактерицидной активностью к референтному штамму *S.agalactiae* ATCC 12386, которая в комбинации с Арговитом

увеличивалась в 32 раза (от 200 до 6,25 мкг/мл), в то время как при культивировании дезинфектантов + *S.agalactiae* ATCC 12386 и Арговита отмечен рост бактерицидных свойств в 8 раз (от 100 до 12,5 мкг/мл).

При культивировании изолята *S.agalactiae* с Oxy Cite Pre, Senso Dip 50 и Арговита выявлен рост бактерицидных свойств в 16 раз (от 50 до 3,12 и от 100 до 6,25 соответственно). Бактерицидная активность Eco Dol-I, Oxy Cite Pre к штамму *S.dysgalactiae* ATCC 27957 характеризовалась повышением в присутствии Арговита в 16 раз (от 100 до 6,25 мкг/мл), в то время как при культивировании этих же дезинфектантов с изолятом *S.dysgalactiae* и Арговитом вызвало рост бактерицидных свойств в 4 раза (от 100 до 25 мкг/мл) (табл. 22).

Таблица 22 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957		<i>S.dysgalactiae</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,039	-	0,078	-
Eco dol-i	-	100	-	100
Eco dol-i + Арговит	0,078	6,25	0,312	25
Krionite	-	25	-	50
Krionite + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Farmos	-	100	-	200
Farmos + Арговит	0,312	25	0,156	12,5
Salvo dip b	-	50	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Oxy cite pre	-	100	-	100
Oxy cite pre + Арговит	0,078	6,25	0,312	25
Senso dip 50	-	50	-	100
Senso dip 50 + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Ital mast up blue	-	50	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Algavit 25	-	50	-	100
Algavit 25 + Арговит	0,156	12,5	0,312	25
Dairy Eco Hex	-	100	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,312	25	0,625	50

Установлено, что бактерицидные свойства Krionite, Salvo Dip B, Farmos, Senso Dip 50, Ital Mast up blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex в отношении референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957 в 2 раза меньше, чем к изоляту *S.dysgalactiae*.

Дезинфектант Eco Dol-I при совместном культивировании с наночастицами серебра вызывал рост бактерицидной активности как с изолятом, так и штаммом *S.dysgalactiae* ATCC 27957 в 8 раз.

Бактерицидные свойства Salvo Dip B в отношении штамма *S.pyogenes* ATCC 19615 в сочетании с Арговитом показали повышение чувствительности в 33,3 раза (от 50 до 1,5 мкг/мл), сходным результатам были отмечены показатели у референтного штамма с Eco Dol-I и наночастицами серебра, где также отмечалось увеличение бактерицидной активности в 32 раза (от 100 до 3,12 мкг/мл).

При культивировании референтного штамма *S.pyogenes* ATCC 19615 с дезинфектантами Krionite, Farmos и Арговита установлен рост бактерицидных свойств в 16 раз (от 50 до 3,12 мкг/мл).

Препараты Eco Dol-I, Krionite, Salvo DipB, Oxy Cite Pre, Senso Dip 50 обладали бактерицидной активностью к изоляту *S.pyogenes*, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 2 раза.

Бактерицидные свойства Oxy Cite Pre, Ital Mast up blue в отношении штамма *S.pyogenes* ATCC 19615 в сочетании с Арговитом показали повышение чувствительности в 8 раз (от 25 до 3,12 и от 100 до 12,5 мкг/мл).

Наночастицы серебра вызывали рост бактерицидной активности совместно с Algavit 25 (50 мкг/мл), в то время как при культивировании как с изолятом, так и референтным штаммом отмечено увеличение активности в 8 раз (от 50 до 6,25 мкг/мл) (табл. 23).

Таблица 23 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *S.pyogenes* ATCC 19615

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615		<i>S.pyogenes</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,156	-	0,078	-
Eco dol-i	-	100	-	25
Eco dol-i + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Krionite	-	50	-	12,5
Krionite + Арговит	0,039	3,12	0,078	6,25
Farmos	-	50	-	25
Farmos + Арговит	0,039	3,12	0,78	6,25
Salvo dip b	-	50	-	6,25
Salvo dip b + Арговит	0,019	1,5	0,039	3,12
Oxy cite pre	-	25	-	25
Oxy cite pre + Арговит	0,039	3,12	0,156	12,5
Senso dip 50	-	25	-	12,5
Senso dip 50 + Арговит	0,019	1,5	0,078	6,25
Ital mast up blue	-	100	-	50
Ital mast up blue+Арговит	0,156	12,5	0,039	3,12
Algavit 25	-	50	-	100
Algavit 25 + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Dairy Eco Hex	-	200	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5

Бактерицидные свойства Algavit 25 в отношении штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853 в сочетании с Арговитом показали повышение чувствительности в 133,3 раза (от 200 до 1,5 мкг/мл), так же отмечено увеличение бактерицидной активности у изолята *P.aeruginosa* в 64,1 раза (от 200 до 3,12 мкг/мл).

При культивировании референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853 с Dairy Eco Hex, Farmos и Арговитом установлен рост бактерицидных свойств в 66,6 раза (от 100 до 1,5 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *P.aeruginosa* с этими же дезинфектантами и наночастицами серебра установлен, рост только в 8 раз (от 200 до 25 мкг/мл).

Senso Dip 50 обладал бактерицидной активностью к референтному штамму *P.aeruginosa* ATCC 27853, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 32 раза (от 100 до 3,12 мкг/мл). В то время как при культивировании Senso Dip 50 с

изолятом *P.aeruginosa* ATCC 27853 и Арговитом отмечен рост бактерицидной активности в 16 раз (от 50 до 3,12 мкг/мл) (табл. 24).

Таблица 24 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и дезинфицирующих средств в отношении изолята и референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>P.aeruginosa</i> ATCC27853		<i>P.aeruginosa</i>	
	Арговит	дезинфектант	Арговит	дезинфектант
Арговит	0,039	-	0,156	-
Eco dol-i	-	100	-	200
Eco dol-i + Арговит	0,078	6,25	0,156	12,5
Krionite	-	50	-	12,5
Krionite + Арговит	0,078	6,25	0,078	6,25
Farmos	-	100	-	200
Farmos + Арговит	0,019	1,5	0,078	25
Salvo dip b	-	50	-	100
Salvo dip b + Арговит	0,156	12,5	0,625	50
Oxy cite pre	-	200	-	12,5
Oxy cite pre + Арговит	0,156	12,5	0,078	6,25
Senso dip 50	-	100	-	50
Senso dip 50 + Арговит	0,39	3,12	0,039	3,12
Ital mast up blue	-	200	-	100
Ital mast up blue+Арговит	0,156	12,5	0,156	12,5
Algavit 25	-	200	-	200
Algavit 25 + Арговит	0,019	1,5	0,039	3,12
Dairy Eco Hex	-	100	-	200
Dairy Eco Hex +Арговит	0,019	1,5	0,312	25

Senso Dip 50 обладал бактерицидной активностью к референтному штамму *P.aeruginosa* ATCC 27853, которая в комбинации с Арговитом увеличивалась в 32 раза (от 100 до 3,12 мкг/мл). В то время как при культивировании Senso Dip 50 с изолятом *P.aeruginosa* ATCC 27853 и Арговитом отмечен рост бактерицидной активности в 16 раз (от 50 до 3,12 мкг/мл).

При культивировании Oxy CitePre, Ital Mast up blue, штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853 и Арговита отмечается повышение бактерицидной активности в 16 раз (от 200 до 12,5 мкг/мл). Наночастицы серебра вызывали рост бактерицидной активности совместно с Eco Dol-I (100 мкг/мл), при культивировании как с

изолятом, так и референтным штаммом *P.aeruginosa* ATCC 27853 в 16 раз (от 200 до 12,5 и от 100 до 6,25 мкг/мл).

На основании проведенных исследований (см. табл.16-24) установлено, что препарат Арговит в комбинации с дезинфицирующими средствами (Eco Dol-I, Krionite, Farnos, Salvo Dip B, Oxy Cite Pre, Senso Dip 50, Ital Mast up blue, Algavit 25, Dairy Eco Hex) и референтными штаммами *S.aureus* ATCC 25953, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.epidermidis* ATCC 14990, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922, *S.enteritidis* ATCC 13076 и их изолятами, вызвали рост бактерицидной активности в концентрациях 0,7-200 мкг/мл.

2.2.2.2 Оценка адьювантных свойств антибактериальной активности различных средств и наночастиц серебра в отношении референтных штаммов и изолятов, выделенных от крупного рогатого скота

Badhwar R. et al. (2021), Ferreres G. et al. (2023) описали усиление (адьювантных) бактерицидных свойств антибактериальных препаратов у Хитазана, кварцетина, арабиногалактозы, органических кислот и других химических веществ. В связи с этим проведены исследования возможного применения и поиска оптимального варианта компонента адьювантного действия для наночастиц серебра.

В исследовании использовали: хитозан – аминополисахарид, полученный из панцирей ракообразных, натуральный источник липофильных форм пищевых волокон, который обладает болеутоляющим, противомикробным действием (ООО «Алина Фарма», Россия); кверцетин – природное биохимическое вещество группы флавоноидов, обладает антимикробным, антиоксидантным, ранозаживляющим действием («Shaanxi», China); арабиногалактозу – класс углеводов (полисахаридов), выделяется из комлевой части древесины лиственницы, обладает антимикробным действием (ООО «Левел», Россия); Септабик – поверхностно-активное четвертичное аммониевое соединение, которое обладает бактерицидным и фунгицидным действием (ООО «Абик Септа»,

Россия); молочную кислоту – продукт анаэробного метаболизма глюкозы, обладает противомикробным и фунгицидным действием (ООО «Сухой крахмал и Молочная кислота», Россия); диметилсульфоксид (ДМСО) – лекарственный препарат, обладающий противовоспалительным, противомикробным, фибринолитическим действием (АО «Татхимфармпрепараты», Россия).

При культивировании референтного штамма *E.coli* ATCC 25922 с Септабиком и Арговитом установлен рост бактерицидной активности в 4 раза (от 0,625 до 0,156 мкг/мл), тем временем как при культивировании Септабик с изолятом *E.coli* и Арговитом установлен рост бактерицидной активности в 2 раза (от 1,25 до 0,625 мкг/мл) (табл. 25).

Таблица 25 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *E.coli* ATCC 25922

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>E.coli</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,312	-	0,019	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,312	1,25	0,156	0,625
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,625	2,5	0,156	0,625
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	1,25	10,0	0,312	2,5
Септабик	-	0,625	-	1,25
Септабик + Арговит	0,019	0,156	0,078	0,625
Молочная кислота	-	1,25	-	2,5
Молочная кислота+ Арговит	0,312	2,5	0,625	5,0
ДМСО	-	10,0	-	10,0
ДМСО + Арговит	0,002	0,0195	0,009	0,078

Бактерицидная активность ДМСО к референтному штамму *E.coli* ATCC 25922 характеризовалась повышением активности в присутствии Арговита в 512,8 раза (от 10,0 до 0,0195 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *E.coli* с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост активности в 128,2 раза (с 10,0 до 0,078 мкг/мл).

Установлено снижение бактерицидной активности Молочной кислоты и Арговита в комбинации как с изолятом, так и референтным штаммом *E.coli* ATCC 25922 в 0,5 раза (от 1,25 до 2,5 мкг/мл и от 2,5 до 5,0 мкг/мл).

При культивировании референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380 с Септабиком и Арговитом установлен рост бактерицидных свойств в 2 раза (от 2,5 до 1,25 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *P.vulgaris* с этим же препаратом и наночастицами серебра установлен рост чувствительности в 4 раза (от 10,0 до 2,5 мкг/мл). Препарат ДМСО обладал бактерицидной активностью к референтному штамму *P.vulgaris* ATCC 6380, который в комбинации с Арговитом увеличивался в 131,6 раз (от 2,5 до 0,019 мкг/мл), тем временем как при культивировании ДМСО с изолятом *S.epidermidis* и Арговитом вызвало рост бактерицидных свойств в 128,2 раза (от 5 до 0,039 мкг/мл) (табл. 26).

Таблица 26 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380

Название препарата	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380		<i>P.vulgaris</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,156	-	0,078	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% +Арговит	0,625	2,5	1,25	5,0
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,312	1,25	1,25	5,0
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,156	1,25	0,624	5,0
Септабик	-	2,5	-	10,0
Септабик + Арговит	0,156	1,25	0,312	2,5
Молочная кислота	-	2,5	-	5,0
Молочная кислота+ Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
ДМСО	-	2,5	-	5
ДМСО + Арговит	0,0002	0,019	0,009	0,078

При изучении изменения бактерицидных свойств Септабик в отношении референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076 и его изолята в комбинации с Арговитом отмечался рост показателя в 16 (от 10,0 до 0,625 мкг/мл) и в 4 раза (от 20,0 до 5,0 мкг/мл) соответственно.

При культивировании референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076 с ДМСО и Арговитом установлен рост бактерицидных свойств в 256,4 раза (от 5,0 до 0,0195 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.enteritidis* с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост чувствительности в 128,2 раза (от 10,0 до 0,078 мкг/мл) (табл. 27).

Таблица 27 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076

Препарат	Бактерицидная концентрация комбинаций антибактериальных веществ, мкг/мл			
	<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076		<i>S.enteritidis</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,078	-	0,156	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,312	1,25	1,25	5,0
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,156	0,625	0,625	2,5
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,312	2,5	0,625	2,5
Септабик	-	10,0	-	20,0
Септабик + Арговит	0,078	0,625	0,625	5,0
Молочная кислота	-	2,5	-	5,0
Молочная кислота+ Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
ДМСО	-	5,0	-	10,0
ДМСО + Арговит	0,002	0,0195	0,009	0,078

При культивировании референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953 с Септабиком и Арговитом установлен рост бактерицидных свойств в 4 раза (от 10 до 2,5 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.aureus* с Септабиком и наночастицами серебра установлен рост чувствительности в 2 раза (от 2,5 до 1,25 мкг/мл). В результате исследований установлено снижение бактерицидной активности Молочной кислоты и Арговита в комбинации как с изолятом, так и референтным штаммом *S.aureus* ATCC 25953 в 0,5 раза (от 2,5 до 5,0 мкг/мл и от 5,0 до 10,0 мкг/мл).

Бактерицидная активность ДМСО к референтному штамму *S.aureus* ATCC 25953 характеризовалась повышением чувствительности в присутствии Арговита в 256,4 раза (от 2,5 до 0,00975 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята

S.aureus с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост чувствительности в 128,2 раза (от 5,0 до 0,039 мкг/мл) (табл. 28).

Таблица 28 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.aureus</i> ATCC 25953		<i>S.aureus</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,039	-	0,078	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,625	2,5	1,25	5,0
Кверцетин 5 %	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,156	0,625	0,156	0,625
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
Септабик	-	10	-	2,5
Септабик + Арговит	0,312	2,5	0,156	1,25
Молочная кислота	-	2,5	-	5,0
Молочная кислота+ Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
ДМСО	-	2,5	-	5,0
ДМСО + Арговит	0,001	0,00975	0,004	0,039

Наночастицы серебра вызывали снижение бактерицидной активности совместно с Молочной кислотой при культивировании как с изолятом, так и штаммом *S.epidermidis* ATCC 14990 в 0,5 раза (от 1,25 до 2,5 мкг/мл и от 2,5 до 5,0 мкг/мл). Бактерицидная активность Септабика в сочетании с Арговитом была значительно выше при культивировании изолята *S.epidermidis* в 4 раза (от 5,0 до 1,25 мкг/мл), в то время как в комбинации Септабик+Арговит+референтный штамм *S.epidermidis* ATCC 14990 – в 2 раза меньше (от 2,5 до 1,25 мкг/мл).

Препарат ДМСО в комбинации с Арговитом увеличивал бактерицидную активность к референтному штамму *S.epidermidis* ATCC 1499 в 263 раза (от 5,0 до 0,019 мкг/мл), тем временем как при культивировании ДМСО с изолятом *S.epidermidis* и Арговитом бактерицидная активность увеличивалась в 128,2 раза (от 5,0 до 0,039 мкг/мл) (табл. 29).

Таблица 29 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.epidermidis* ATCC 14990

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990		<i>S.epidermidis</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,039	-	0,078	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% +Арговит	0,625	2,5	1,25	5,0
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,312	1,25	2,5	10,0
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,312	2,5	0,625	5,0
Септабик	-	2,5	-	5
Септабик + Арговит	0,156	1,25	0,156	1,25
Молочная кислота	-	1,25	-	2,5
Молочная кислота+ Арговит	0,312	2,5	0,625	5,0
ДМСО	-	5,0	-	5,0
ДМСО + Арговит	0,002	0,019	0,004	0,039

Бактерицидная активность Септабика к референтному штамму *S.agalactiae* ATCC 12386 характеризовалась повышением чувствительности в присутствии Арговита в 8 раз (от 5,0 до 0,625 мкг/мл).

Результатами исследования отмечено снижение бактерицидной активности после культивирования Молочной кислоты и Арговита как с изолятом, так и референтным штаммом *S.agalactiae* ATCC 12386 в 0,5 раза (от 1,25 до 2,5 мкг/мл и от 2,5 до 5,0 мкг/мл).

При культивировании референтного штамма *S.agalactiae* ATCC 12386 с ДМСО и Арговитом установлен рост бактерицидной активности в 263,1 раза (от 5 до 0,019 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.agalactiae* с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост активности в 256,4 раза (от 10 до 0,039 мкг/мл) (табл. 30).

Таблица 30 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.agalactiae* ATCC 12386

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S. agalactiae</i> ATCC 12386		<i>S.agalactiae</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,156	-	0,039	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% +Арговит	0,156	0,625	0,625	2,5
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,156	0,625	1,25	5,0
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,156	5,0	1,25	10,0
Септабик	-	5,0	-	5,0
Септабик + Арговит	0,078	0,625	0,156	1,25
Молочная кислота	-	1,25	-	2,5
Молочная кислота+ Арговит	0,312	2,5	0,625	5,00
ДМСО	-	5,0	-	10,0

При культивировании референтного штамма *S.agalactiae* ATCC 12386 с ДМСО и Арговитом установлен рост бактерицидной активности в 263,1 раза (от 5 до 0,019 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.agalactiae* с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост активности в 256,4 раза (от 10 до 0,039 мкг/мл).

В результате проведенных исследований установлено снижение бактерицидной активности после культивирования Молочной кислоты и Арговита в комбинации как с изолятом, так и референтным штаммом *S.dysgalactiae* ATCC 27957 в 0,5 раза (от 1,25 до 2,5 мкг/мл и от 2,5 до 5,0 мкг/мл). ДМСО обладал бактерицидной активностью к изоляту *S.dysgalactiae* которая в комбинации с Арговитом повышается в 526,3 раза (от 10,0 до 0,019 мкг/мл). При культивировании Арговита и референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957 также наблюдалась повышение бактерицидной активности в 555,5 раза от 5 до 0,009 мкг/мл.

Изучение бактерицидных свойств Септабика в отношении референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957, показало, что в комбинации с Арговитом отмечается увеличение показателей в 8 раз (от 5,0 до 0,625 мкг/мл), тем временем как

при культивировании Септабика с изолятом *S.dysgalactiae* и Арговитом наблюдается рост бактерицидных свойств в 2 раза (от 10,0 до 5,0 мкг/мл) (табл. 31).

Таблица 31 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957		<i>S.dysgalactiae</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,039	-	0,078	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,156	0,625	1,25	5,0
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,156	0,625	0,625	2,5
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,156	5,0	0,625	5,0
Септабик	-	5,0	-	10,0
Септабик + Арговит	0,078	0,625	0,625	5
Молочная кислота	-	1,25	-	2,5
Молочная кислота + Арговит	0,312	2,5	0,625	5,0
ДМСО	-	5,0	-	10,0
ДМСО + Арговит	0,001	0,009	0,002	0,019

Бактерицидная активность Септабика к референтному штамму *S.pyogenes* ATCC 19615 характеризовалась повышением чувствительности в присутствии Арговита в 4 раза (от 2,5 до 0,625 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.pyogenes* с Септабиком и наночастицами серебра установлен рост активности в 2 раза (от 2,5 до 1,25 мкг/мл).

Бактерицидная активность ДМСО к референтному штамму *S.pyogenes* ATCC 19615 характеризовалась повышением активности в присутствии Арговита в 555,5 раз (от 5,0 до 0,009 мкг/мл), в то время как при культивировании изолята *S.pyogenes* с ДМСО и наночастицами серебра установлен рост бактерицидной активности в 256,4 раза (от 10,0 до 0,039 мкг/мл).

В результате проведенных исследований отмечено снижение бактерицидной активности после культивирования Молочной кислоты и Арговита в комбинации как с изолятом, так и референтным штаммом *S.pyogenes* ATCC 19615 в 0,5 раза (от 2,5 до 5,0 мкг/мл и от 5,0 до 10,0 мкг/мл) (табл. 32).

Таблица 32 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *S.pyogenes* ATCC 19615

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615		<i>S.pyogenes</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,156	-	0,078	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,312	1,25	1,25	5,0
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,156	0,625	1,25	5,0
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,312	2,5	2,5	20,0
Септабик	-	2,5	-	2,5
Септабик + Арговит	0,078	0,625	0,156	1,25
Молочная кислота	-	2,5	-	5,0
Молочная кислота+ Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
ДМСО	-	5	-	10,0
ДМСО + Арговит	0,001	0,009	0,04	0,039

Изучение изменения бактерицидной активности Септабика в отношении референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC27853 показало, что в комбинации с Арговитом отмечается увеличение в 4 раза (от 10,0 до 2,5 мкг/мл), тем временем как при культивировании Септабик с изолятом *P.aeruginosa* и Арговитом вызвало рост бактерицидной активности в 16 раз (от 10,0 до 0,625 мкг/мл).

В результате исследования установлено снижение бактерицидной активности Молочной кислоты и Арговита в комбинации как с изолятом, так и референтным штаммом *P.aeruginosa* ATCC 27853 в 0,5 раза (от 2,5 до 5,0 мкг/мл и от 5,0 до 10,0 мкг/мл).

При изучении бактерицидной активности ДМСО и Арговита в отношении референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC27853 установлен рост активности в 555,5 раза (от 5,0 до 0,009 мкг/мл), в то время как при культивировании ДМСО с изолятом *P.aeruginosa* и Арговитом вызвало рост в 526,3 раза (от 10,0 до 0,019 мкг/мл) (табл. 33).

Таблица 33 – Бактерицидные показатели комбинаций наночастиц серебра и препаратов в отношении изолята и референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг/мл			
	<i>P.aeruginosa</i> ATCC27853		<i>P.aeruginosa</i>	
	Арговит	препарат	Арговит	препарат
Арговит	0,039	-	0,156	-
Хитазан 10%	-	0	-	0
Хитазан 10% + Арговит	0,156	0,625	0,625	2,5
Кверцетин 5%	-	0	-	0
Кверцетин 5% + Арговит	0,312	1,25	0,625	2,5
Арабиногалактоза 10%	-	0	-	0
Арабиногалактоза 10% + Арговит	0,312	2,5	0,625	5,0
Септабик	-	10,0	-	10,0
Септабик + Арговит	0,312	2,5	0,078	0,625
Молочная кислота	-	2,5	-	5,0
Молочная кислота+ Арговит	0,625	5,0	1,25	10,0
ДМСО	-	5,0	-	10,0
ДМСО + Арговит	0,001	0,009	0,002	0,019

На основании проведенных исследований (см. табл. 25-33) установлено, что сочетанное применение препарата Арговит с антибактериальными средствами (Хитазан, Кверцетин, Арабиногалактоза, Септабик, Молочная кислота, ДМСО) на референтных штаммах *S.aureus* ATCC 25953, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.epidermidis* ATCC 14990, *P.aeruginosa* ATCC27853, *E. coli* ATCC 25922, *S.enteritidis* ATCC 13076 и их изолятами вызвали рост бактерицидной активности в концентрациях 0,001-20 мкг/мл.

В связи с этим, согласно результатам исследований (табл. 15-33) установлено, что совместное применение ДМСО с препаратом Арговит вызывало наибольший рост бактерицидной активности у *S.aureus* ATCC 25953, у *S.epidermidis* ATCC 14990, у *S.dysgalactiae* ATCC 27957, у *S.agalactiae* ATCC 12386, у *S.pyogenes* ATCC 19615, у *P.aeruginosa* ATCC 27853, у *E.coli* ATCC 25922 и их изолятов в концентрациях 0,001-0,002 мкг/мл.

2.2.2.3 Адгезивная антиагломерационная активность референтных штаммов микроорганизмов при культивировании с наночастицами серебра и антибактериальными препаратами *in vitro*

После контакта препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д с референтными штаммами микроорганизмов отмечено угнетение АА у *S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922. Установлено, что лекарственная композиция Арговит-Д оказывает выраженное угнетающее действие на АА, проявляющееся в уменьшение показателя от 39,3 до 56,2%, в то время как при культивировании с препаратом Арговит снижение составило от 18 до 35,2% (рис. 3).

Согласно исследованиям Бухарина О.В. (2006) увеличение показателя АА резистентных штаммов указывает на рост способности микроорганизмов к адгезии, что трансформирует их обширный диапазон биологических реакций внутри клетки, тем самым способствуя росту патогенности.

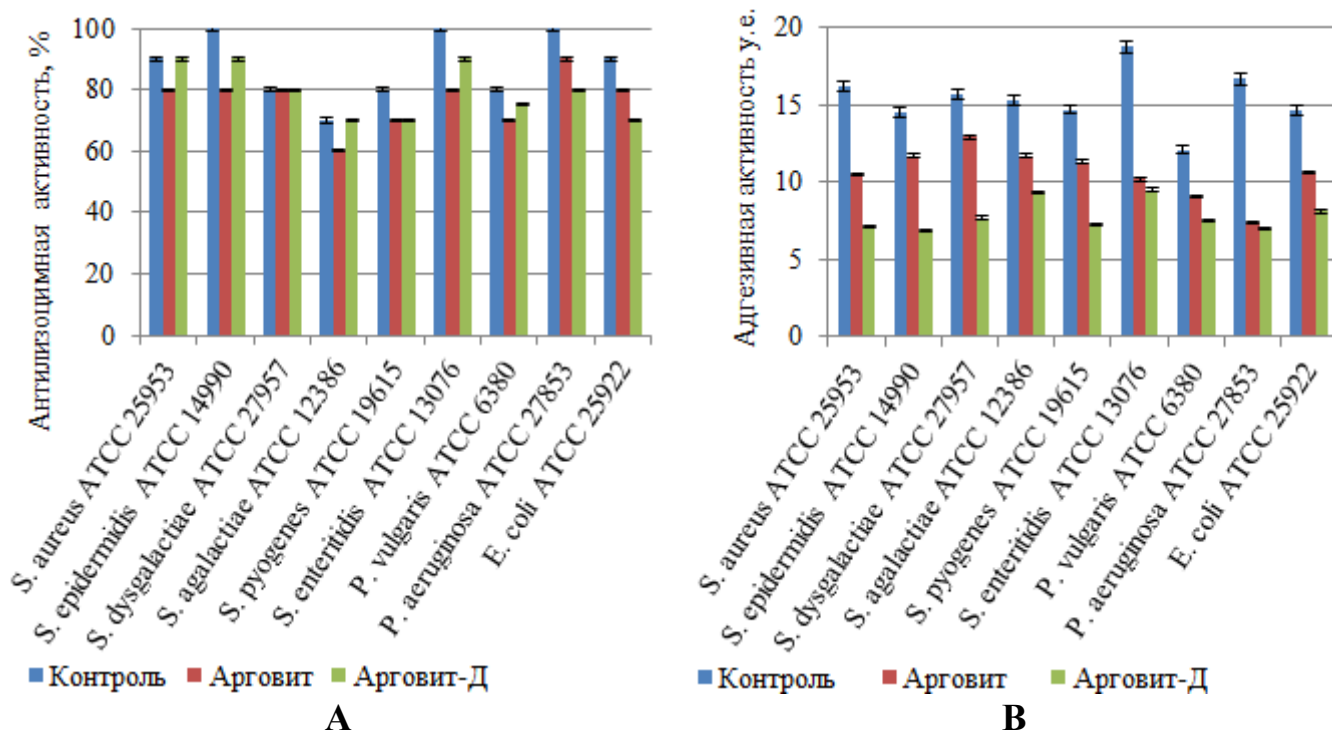


Рисунок 3 – Изменение АЛА (А) и АА (Б) микроорганизмов при контакте с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д *in vitro*

Проанализировав динамику АЛА, можно заметить разнообразное влияние наночастиц серебра на изучаемые микроорганизмы. При совместном культивировании препарата Арговит и *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 отмечено угнетение АЛА от 10 до 20%, в то время как АЛА у *S.epidermidis* ATCC 14990 осталась без изменения. В результате исследований установлено, что после совместного инкубирования лекарственной композиции Арговит-Д с референтными штаммами бактерий отмечено снижение АЛА у *S.epidermidis* ATCC 14990 и у *S.pyogenes* ATCC 19615 – на 12,5%, у *P.aeruginosa* ATCC 27853 – на 20,0%, у *E.coli* ATCC 25922 – на 22,2%.

Сравнительную оценку влияния препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д на изменение АА референтных штаммов микроорганизмов проводили в сопоставлении с аналогичными результатами, полученными после контакта с энрофлоксацином, цефтиофуrom, окситетрациклином, неомицином, гентамицином (рис. 4).

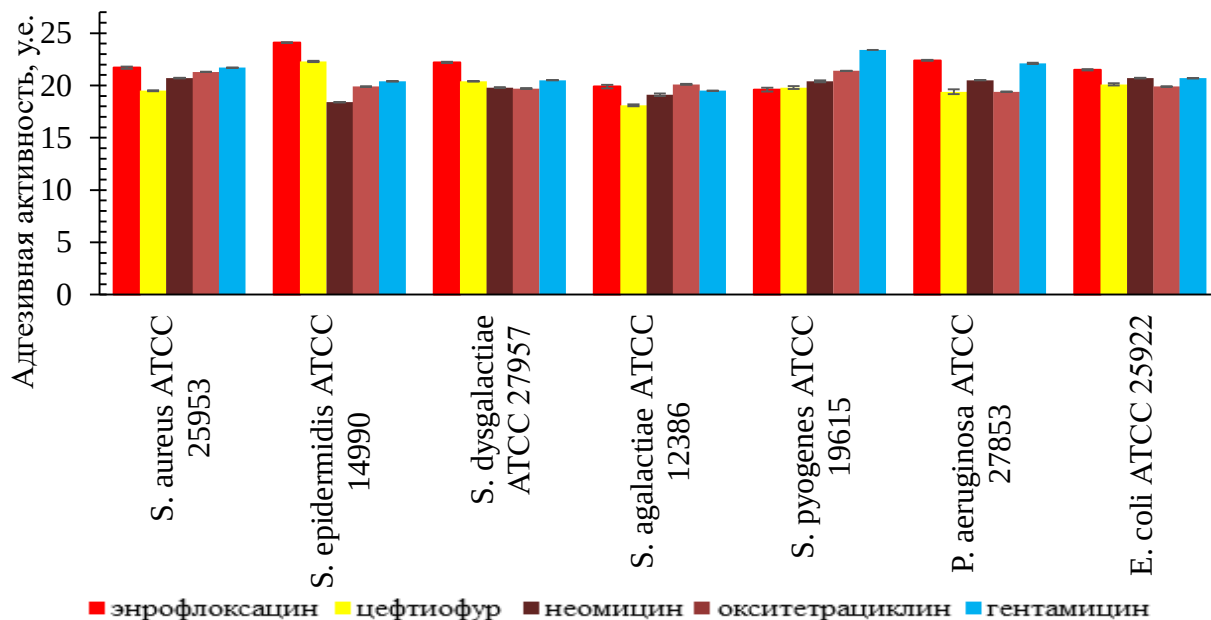


Рисунок 4 – Динамика АА штаммов микроорганизмов при культивировании с антибактериальными препаратами

В результате исследований установлено, что наиболее выраженный рост АА у всех изучаемых микроорганизмов замечен при совместном культивировании

с гентамицином (от 10,5 до 75,9%), с окситетрациклином (от 25,2 до 45,6%), с энрофлоксацином (от 24,4 до 65,9%), с неомицином (от 20,1 до 64,3%) и с цефтиофуrom (от 18,4 до 53,6%).

Относительную оценку воздействия препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д на изменение АЛА эталонных штаммов бактерий проводили в сопоставлении с аналогичными результатами, полученными после инкубирования с энрофлоксацином, цефтиофуrom, неомицином, окситетрациклином, гентамицином.

Мониторинг проведенных исследований АЛА после сочетанного инкубирования антибактериальных препаратов и референтных штаммов бактерий показал разнонаправленное влияние на изменение этого свойства. В частности, энрофлоксацин, неомицин повышали показатели АЛА у *S.aureus* ATCC 25953 на 11,1%, у *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.pyogenes* ATCC 19615 и *S.agalactiae* ATCC 12386 – на 14,3%. Цефтиофуr снижал рост АЛА у *S.agalactiae* ATCC 12386 – на 14,3%, одновременно увеличивая её у *S.aureus* ATCC 25953 – на 11,1%, у *E.coli* ATCC 25922 – на 10,0%. Инкубирование с гентамицином увеличивало показатель АЛА у *S.aureus* ATCC 25953 и *E.coli* ATCC 25922 на 11,1%, у *S.pyogenes* ATCC 19615 – на 25,0% (рис. 5).

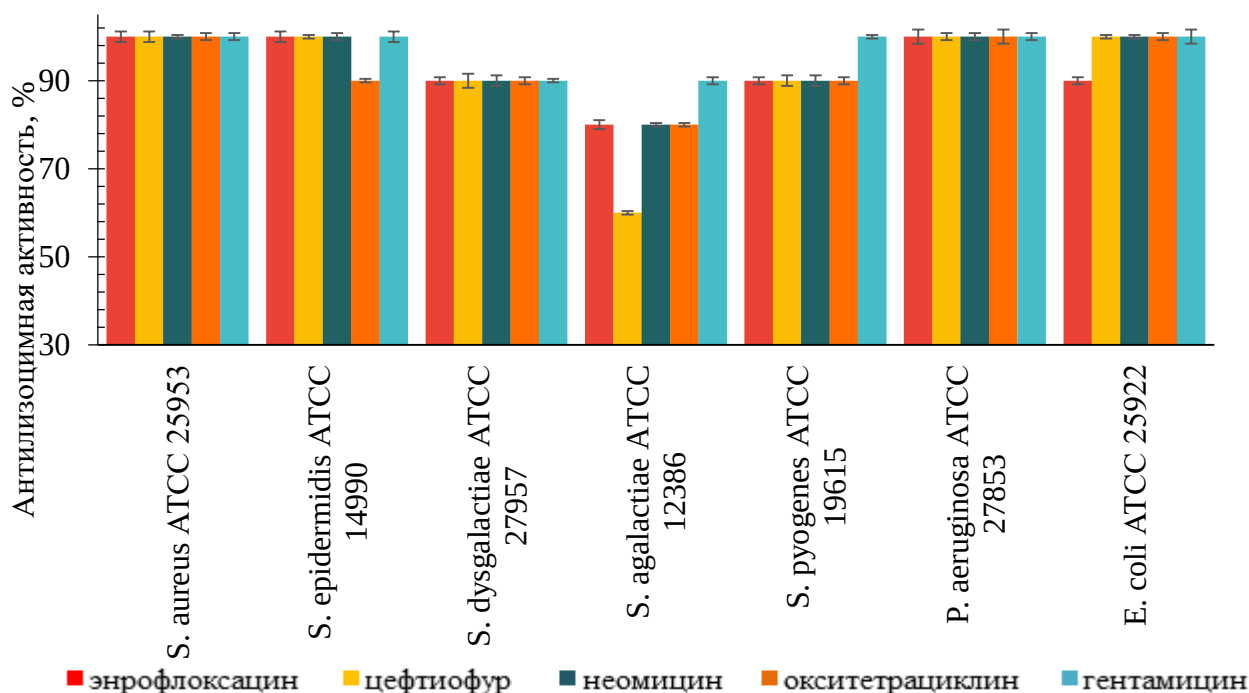


Рисунок 5 – Динамика АЛА штаммов бактерий при культивировании с антибактериальными препаратами, %

В результате исследований установлено, что показатель АЛА увеличивается у большинства исследуемых референтных штаммов бактерий после сочетанного культивирования с антибактериальными препаратами.

Согласно исследованиям Бухарина О.В. (2000), увеличивается способность микроорганизмов разрушать важнейший защитный лизоцимный барьер в крови, а также наблюдается рост патогенной агрессии, что может существенно влиять на течение инфекционного процесса и связанный с ними эффект лечебных мероприятий.

После совместного культивирования лекарственной композиции Арговит-Д с референтными штаммами бактерий отмечено снижение АЛА у *P.vulgaris* ATCC 6380, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.enteritidis* ATCC 13076, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922 от 6,25 до 22,2%. В то время как, при культивировании музейных штаммов *S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 с лекарственной композицией Арговит-Д отмечено снижение АА микроорганизмов от 39,3 до 56,2%, что в 1,6-2,18 раза больше, чем при моноиспользовании наночастиц серебра препарата Арговит.

2.2.2.4 Определение минимальной бактерицидной активности и изменение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам после контакта с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д in vitro

Применение антибактериальных лекарственных средств при терапии различных инфекционных заболеваний способствовало возникновению антибиотикорезистентных бактерий (С.В. Сидоренко с соавт., 2004).

Определение влияния препарата Арговит на изменение антибиотикочувствительности, проводилось методом серийных разведений с определением параметров МБК изучаемых штаммов бактерий. Проведена оценка влияния препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д на изменение антибиотикочувствительности бактерий.

Изучение влияния препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д проводили на 9 референтных штаммах микроорганизмов (*S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.enteritidis* ATCC 13076, *P.vulgaris* ATCC 6380, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922) при культивировании в течение 10 дней в МПБ с содержанием препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д в 2 раза ниже ранее определённой МБК. Для *S.aureus* ATCC 25953 МБК препарата Арговит составила 12 мкг/мл, *S.epidermidis* ATCC 14990 – 20 мкг/мл, *S.dysgalactiae* ATCC 27957 – 35 мкг/мл, *S.agalactiae* ATCC 12386 – 50 мкг/мл, *S.pyogenes* ATCC 19615 – 90 мкг/мл, *S.enteritidis* ATCC 13076 – 100 мкг/мл, *P.vulgaris* ATCC 6380 – 20 мкг/мл, *P.aeruginosa* ATCC 27853 – 10 мкг/мл, *E.coli* ATCC 25922 – 20 мкг/мл.

Оценку влияния препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д на изменение чувствительности у 9 референтных штаммов проводили методом серийных разведений к 9 антибактериальным препаратам, культивирование с которыми вызвало снижение чувствительности (табл. 34).

Таблица 34 – МБК и концентрация культивирования препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д с референтными штаммами микроорганизмов

Штамм микроорганизма	Арговит		Арговит-Д	
	МБК, мкг/мл	концентрация культивирования мкг/мл	МБК, мкг/мл	концентрация культивирования, мкг/мл
<i>S.aureus</i> ATCC 25953	12	24	7	14
<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990	20	40	15	30
<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957	35	70	20	40
<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386	50	100	20	40
<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615	90	180	40	80
<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076	100	200	70	140
<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380	20	40	15	30
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	10	10	5	10
<i>E.coli</i> ATCC 25922	20	40	15	30

Примечание: МБК – минимальная бактерицидная концентрация

Чувствительность у *S.aureus* ATCC 25953 при культивировании с Арговитом к гентамицину увеличилась от 40 до 20 мкг/мл, к неомицину – от 20 до 10 мкг/мл, к стрептомицину – от 40 до 30 мкг/мл, к энрофлоксацину – от 30 до 15 мкг/мл, к ципрофлоксацину – от 30 до 20 мкг/мл, к офлоксацину – от 50 до 20 мкг/мл, к тетрациклину – от 15 до 5 мкг/мл, к окситетрациклину – от 40 до 20 мкг/мл, к ампициллину – от 20 до 10 мкг/мл.

Чувствительность у *S.epidermidis* ATCC 14990 при культивировании с Арговитом выросла в 6 раз у ципрофлоксацина (от 30 до 5 мкг/мл), в 5 раз у гентамицина (от 50 до 10 мкг/мл), в 5 раз у офлоксацина (от 25 до 5 мкг/мл), в 5 раз у тетрациклина (от 25 до 5 мкг/мл), в 3 раза у энрофлоксацина (от 30 до 10 мкг/мл), в 2,5 раза у стрептомицина (от 25 до 10 мкг/мл) и в 2 раза у окситетрациклина (от 20 до 10 мкг/мл).

Антибактериальная чувствительность у *S.dysgalactiae* ATCC 27957 при культивировании с Арговитом к стрептомицину возросла от 20 до 12,5 мкг/мл (в 1,6 раза), к неомицину – с 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к тетрациклину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза), к окситетрациклину – от 25 до 10 мкг/мл (в 2,5 раза), к энрофлоксацину – от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к ампициллину – от 50 до 12,5 мкг/мл (в 4 раза).

Антибиотикочувствительность у *S.agalactiae* ATCC 12386 при культивировании с Арговитом к энрофлоксацину увеличилась от 25 до 5 мкг/мл (в 5 раз), к неомицину и стрептомицину – от 50,0 до 12,5 мкг/мл (в 4 раза), к тетрациклину и окситетрациклину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза) и ампициллину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза).

Чувствительность у *S.pyogenes* ATCC 19615 при культивировании с Арговитом к гентамицину выросла от 40 до 10 мкг/мл (в 4 раза), к стрептомицину и тетрациклину – от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к неомицину и окситетрациклину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к энрофлоксацину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к ципрофлоксацину, офлоксацину и ампициллину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Антибиотикочувствительность у *S.enteritidis* ATCC 13076 при культивировании с Арговитом увеличилась к офлоксацину и тетрациклину от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к энрофлоксацину – от 30 до 10 мкг/мл (в 3 раза), к гентамицину – от 50 до 20 мкг/мл

(в 2,5 раза), к неомицину, стрептомицину и ципрофлоксацину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к окситетрациклину и ампициллину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Чувствительность у *P.vulgaris* ATCC 6380 при культивировании с Арговитом возросла к гентамицину и стрептомицину – от 40 до 20 мкг/мл (в 2 раза), к неомицину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к энрофлоксацину – от 50 до 25 мкг/мл (в 2 раза), к офлоксацину, ампициллину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза), к ципрофлоксацину – от 10 до 6,75 мкг/мл (в 1,5 раза).

Антибактериальная чувствительность у *P.aeruginosa* ATCC 27853 (табл. 35) при культивировании с Арговитом выросла к офлоксацину от 25 до 10 мкг/мл (в 2,5 раза), к гентамицину – от 40 до 20 мкг/мл (в 2 раза), к энрофлоксацину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к ципрофлоксацину – от 25 до 12,5 мкг/мл (в 2 раза).

Антибиотикочувствительность у *E. coli* ATCC 25922 при культивировании с Арговитом увеличилась к ципрофлоксацину от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к гентамицину, энрофлоксацину, тетрациклину, ампициллину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к стрептомицину и окситетрациклину – от 30 до 20 мкг/мл (в 1,5 раза), в то время как к неомицину осталась без изменений (10 мкг/мл).

Чувствительность у *S.aureus* ATCC 25953 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д к гентамицину увеличилась от 40 до 10 мкг/мл (в 4 раза), к неомицину – от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к офлоксацину – от 50 до 12,5 мкг/мл (в 4 раза), к окситетрациклину – от 40 до 10 мкг/мл (в 4 раза), к энрофлоксацину, ципрофлоксацину от 30 до 10 мкг/мл (в 3 раза), к тетрациклину – от 15 до 5 мкг/мл (в 3 раза), к стрептомицину – от 40 до 20 мкг/мл (в 2 раза), к ампициллину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза).

Чувствительность изолята у *S.epidermidis* ATCC 14990 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д выросла в 7,4 раза у гентамицина (от 50 до 6,75 мкг/мл), в 6 раз – у ципрофлоксацина (от 30 до 5 мкг/мл), в 5 раз – у стрептомицина, офлоксацина, тетрациклина (от 25 до 5 мкг/мл), в 4,4 раза – у энрофлоксацина (от 30 до 6,75 мкг/мл), в 2 раза – у окситетрациклина (от 20 до 10 мкг/мл), в 2 раза – у ампициллина (от 10 до 5 мкг/мл), в 1,6 раза – у неомицина (от 20 до 12,5 мкг/мл) (табл. 35).

Таблица 35 – Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам при культивировании с Арговитом *in vitro*, мкг/мл

Препарат	<i>S.aureus</i> ATCC 25953		<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990		<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957		<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386		<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615		<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076		<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>E.coli</i> ATCC 25922	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
гентамицин	40	20	50	10	-	-	-	-	40	10	50	20	40	20	40	20	20	10
неомицин	20	10	20	20	20	10	50	12,5	20	10	20	10	20	10	-	-	10	10
стрептомицин	40	30	-	-	20	12,5	50	12,5	20	5	20	10	40	20	-	-	30	20
энрофлоксацин	30	15	30	10	20	5	25	5	20	10	30	10	50	25	20	10	20	10
ципрофлоксацин	30	20	30	5	-	-	-	-	10	5	20	10	10	6,75	25	12,5	20	5
офлоксацин	50	20	25	5	-	-	-	-	10	5	20	5	10	5	25	10	40	20
тетрациклин	15	5	25	5	10	5	10	5	20	5	20	5	-	-	-	-	20	10
окситетрациклин	40	20	20	10	25	10	10	5	20	10	10	5	-	-	-	-	30	20
ампициллин	20	10	10	5	50	12,5	20	10	10	5	10	5	10	5	-	-	20	10

Примечание: – отсутствие чувствительности референтных штаммов к антибактериальным препаратам

Антибактериальная чувствительность у *S.dysgalactiae* ATCC 27957 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д увеличилась к энрофлоксацину от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к ампициллину – от 50 до 12,5 мкг/мл (в 4 раза), к стрептомицину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к неомицину – от 20 до 6,75 мкг/мл (в 3 раза), к окситетрациклину – от 25 до 10 мкг/мл (в 2,5 раза), к тетрациклину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза). Антибиотикочувствительность у *S.agalactiae* ATCC 12386 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д повысилась к энрофлоксацину с 25 до 5 мкг/мл (в 5 раз), к неомицину и стрептомицину – от 50 до 10 мкг/мл (в 5 раз), ампициллину – от 20 до 6,75 мкг/мл (в 3 раза), к тетрациклину и окситетрациклину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Чувствительность у *S.pyogenes* ATCC 19615 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д к гентамицину выросла от 40 до 5 мкг/мл (в 8 раз), к стрептомицину, энрофлоксацину, тетрациклину – от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к неомицину и окситетрациклину – от 20 до 6,75 мкг/мл (в 3 раза), к ципрофлоксацину, офлоксацину, ампициллину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Антибактериальная чувствительность у *S.enteritidis* ATCC 13076 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д увеличилась к офлоксацину, тетрациклину от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к энрофлоксацину – от 30 до 10 мкг/мл (в 3 раза), к гентамицину – от 50 до 20 мкг/мл (в 2,5 раза), к неомицину, стрептомицину, ципрофлоксацину – от 20 до 10 мкг/мл (в 2 раза), к окситетрациклину и ампициллину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Антибактериальная чувствительность у *P.aeruginosa* ATCC 27853 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д увеличилась к ципрофлоксацину от 25 до 5 мкг/мл (в 5 раз), к энрофлоксацину – от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к офлоксацину – от 25 до 10 мкг/мл (в 2,5 раза), к гентамицину – от 40 до 20 мкг/мл (в 2 раза). Чувствительность у *P.vulgaris* ATCC 6380 при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д возросла (табл. 36) к неомицину от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к гентамицину и стрептомицину – от 40 до 10 мкг/мл (в 4 раза), к энрофлоксацину – от 50 до 20 мкг/мл (в 2,5 раза), к ципрофлоксацину, ампициллину, офлоксацину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Таблица 36 – Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам при культивировании с лекарственной композицией Арговит-Д *in vitro*, мкг/мл

Препарат	<i>S.aureus</i> ATCC 25953		<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990		<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957		<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386		<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615		<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076		<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>E. coli</i> ATCC 25922	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
гентамицин	40	10	50	6,75	-	-	-	-	40	5	50	20	40	10	40	20	20	5
неомицин	20	5	20	12,5	20	6,75	50	10	20	6,75	20	10	20	5	-	-	10	5
стрептомицин	40	20	25	5	20	10	50	10	20	5	20	10	40	10	-	-	30	10
энрофлоксацин	30	10	30	6,75	20	5	25	5	20	5	30	10	50	20	20	5	20	5
ципрофлоксацин	30	10	30	5	-	-	-	-	10	5	20	10	10	5	25	5	20	5
офлоксацин	50	12,5	25	5	-	-	-	-	10	5	20	5	10	5	25	10	40	10
тетрациклин	15	5	25	5	10	5	10	5	20	5	20	5	-	-	-	-	20	5
окситетрациклин	40	10	20	10	25	10	10	5	20	6,75	10	5	-	-	-	-	30	10
ампициллин	20	10	10	5	50	12,5	20	6,75	10	5	10	5	10	5	-	-	20	5

Примечание: – отсутствие чувствительности референтных штаммов к антибактериальным препаратам

Антибиотикочувствительность у *E. coli* ATCC 25922 к гентамицину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину, ампициллину увеличилась от 20 до 5 мкг/мл (в 4 раза), к офлоксацину – от 40 до 10 мкг/мл (в 4 раза), к стрептомицину и окситетрациклину – от 30 до 10 мкг/мл (в 3 раза), к неомицину – от 10 до 5 мкг/мл (в 2 раза).

Изучение оценки влияния антибактериальных препаратов на бактерии проводили при их инокулировании в мясопептонном бульоне с пересевом на мясопептонный агар с последующим определением антибиотикочувствительности микроорганизмов дискодиффузным методом к 20-ти препаратам (гентамицин, неомицин, стрептомицин, тобромицин, норфлоксацин, энрофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин, амоксициллин, ампициллин, канамицин, цефтиофур, цефотаксимом, эритромицин, полимиксин, рифампицин, левомицетин). Концентрации лекарственных средств представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Концентрации противомикробных средств, при культивировании с референтными штаммами микроорганизмов

Препарат	Концентрации противомикробных средств, мкг/мл								
	<i>S. aureus</i> ATCC 25953	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>S. dysgalactiae</i> ATCC 27957	<i>S. agalactiae</i> ATCC 12386	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076	<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922
гентамицин	2	4	2	1	5	0,5	2	0,7	1
неомицин	3	5	3,5	5	5	10	7	7	7
стрептомицин	3	0,7	2	2	4	6	5	1	7,5
энрофлоксацин	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3	0,4
ципрофлоксацин	7	2	0,5	2	6	4	5	5	7
офлоксацин	7	5	1	5	10	3,5	5	8	10
тетрациклин	0,5	7	0,2	0,5	10	6	15	40	5
окситетрациклин	1	10	5	5	12	5	10	21	5
ампициллин	3	5	0,9	6	10	7	8	2	5

Также при учете результатов исследования определения антибиотикочувствительности бактерий дискодиффузным методом употребляли

следующие критерии: зона задержка до 15 мм считалась как слабая антибиотикочувствительность, до 20 мм – средняя, более 20 мм – высокая степень чувствительности (МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП)» от 04.03.2004). При проведении исследований нами были установлены показатели антибиотикочувствительности референтных штаммов бактерий (табл. 38).

После контакта бактерий с препаратом Арговит установлено повышение антибиотикочувствительности. Так, у *S.agalactiae* ATCC 12386 она выросла на 12,5% (неомицин и цефотаксимом), у *S.enteritidis* ATCC 13076 – на 13,3% (тетрациклин и полимиксин), у *S.epidermidis* ATCC 14990 – на 15,4% (гентамицин и рифампицин), у *S.aureus* ATCC 25953 – на 23,1% (стрептомицин, офлоксацин, эритромицин), у *P.aeruginosa* ATCC 27853 – на 28,6% (доксидиклин и эритромицин), у *S.dysgalactiae* ATCC 27957 – на 36,4% (ципрофлоксацин, эритромицин, полимиксин, левомицетин), у *S.pyogenes* ATCC 19615 – на 57,1% (гентамицин, тетрациклин, окситетрациклин, амоксициклин, левомицетин), у *E.coli* ATCC 25922 – на 60,0% (стрептомицин, ципрофлоксацин, тетрациклин, окситетрациклин, цефтиофур, рифампицин), у *P.vulgaris* ATCC 6380 – на 62,5% (неомицин, стрептомицин, амоксициклин, полимиксин, рифампицин, левомицетин) от всех исследованных препаратов (табл. 39).

Установлен рост показателя высокой чувствительности при сочетанном культивировании препарата Арговит и *S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.vulgaris* ATCC 6380 на 9,5%, *S.agalactiae* ATCC 12386, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 – на 14,3%, *S.enteritidis* ATCC 13076, *S.dysgalactiae* ATCC 27957 – на 4,8% (приложение В, Г).

Установлено, что после контакта бактерий с лекарственной композицией Арговит-Д отмечалось повышение антибиотикочувствительности. Так у *S.aureus* ATCC 25953 она выросла на 46,1% (стрептомицин, офлоксацин, окситетрациклин, ампициллин, цефотаксимом, эритромицин), у *S.epidermidis* ATCC 14990 – на 46,1% (гентамицин, неомицин, энрофлоксацин, доксициклин, амоксициллин, канамицин), у *S.dysgalactiae* ATCC 27957 – на 81,8% (неомицин, тобромицин, ципрофлоксацин,

Таблица 38 – Чувствительность референтных штаммов при культивировании с противомикробными средствами

Препарат	Чувствительность референтных штаммов, мм								
	<i>S. aureus</i> ATCC 25953	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>S. dysgalactiae</i> ATCC 27957	<i>S. agalactiae</i> ATCC 12386	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076	<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922
гентамицин	16,3±0,1	0	15,2±0,2	16,1±0,3	0	16,1±0,1	16,4±0,2	16,9±0,4	17,2±0,5
неомицин	16,1±0,1	0	0	0	0	15,3±0,2	0	0	0
стрептомицин	0	17,6±0,2	17,3±0,1	15,8±0,5	16,3±0,2	14,3±0,2	0	0	0
тобромицин	11,3±0,5	10,9±0,4	0	15,3±0,1	12,3±0,7	13,1±0,4	14,1±0,1	12,6±0,3	13,7±0,4
норфлоксацин	15,6±0,7	14,2±0,1	15,2±0,3	0	0	16,5±0,2	16,1±0,1	17,3±0,4	16,2±0,5
энрофлоксацин	18,3±0,3	0	19,9±0,1	20,1±0,2	19,1±0,1	19,2±0,1	0	18,1±0,4	20,1±0,7
ципрофлоксацин	18,1±0,1	18,4±0,7	0	17,1±0,6	18,5±0,1	18,1±0,3	0	21,8±0,4	0
офлоксацин	0	16,3±0,2	15,3±0,1	17,4±0,6	0	16,7±0,3	15,3±0,1	16,1±0,3	0
тетрациклин	12,5±0,7	12,9±0,9	0	13,7±0,5	0	0	0	0	0
доксидиклин	15,2±0,3	0	12,3±0,3	13,1±0,4	0	16,2±0,3	14,2±0,1	0	15,8±0,6
окситетрациклин	0	17,3±0,5	16,7±0,3	17,3±0,2	0	0	0	0	0
амоксиксиллин	17,5±0,1	0	16,2±0,1	17,8±0,7	0	16,7±0,5	0	0	17,1±0,7
ампициллин	0	14,8±0,6	15,3±0,6	15,5±0,1	0	0	16,1±0,1	0	16,3±0,1
канамицин	17,1±0,4	0	0	16,7±0,7	17,5±0,1	16,9±0,3	0	16,9±0,7	17,4±0,2
цефтиофур	16,1±0,8	17,1±0,4	16,6±0,1	16,5±0,5	17,6±0,2	15,7±0,8	17,3±0,4	0	0
цефотаксимом	0	16,7±0,2	16,8±0,1	0	0	0	17,1±0,7	0	16,7±0,5
эритромицин	0	15,3±0,1	0	16,2±0,1	0	17,4±0,1	0	0	0
полимиксин	0	15,1±0,3	0	14,3±0,1	0	0	0	0	17,9±0,2
рифампицин	15,7±0,3	0	0	18,3±0,4	0	15,2±0,1	0	0	0
левомецетин	15,2±0,1	16,3±0,2	0	0	15,4±0,3	18,1±0,4	0	0	0

Таблица 39 – Чувствительность референтных штаммов бактерий после их контакта с препаратом Арговит

Препарат	Чувствительность референтных штаммов, мм								
	<i>S. aureus</i> ATCC 25953	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>S. dysgalactiae</i> ATCC 27957	<i>S. agalactiae</i> ATCC 12386	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076	<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922
гентамицин	17,1±0,3	16,7±0,1	16,2±0,1	16,7±0,1	16,7±0,2	17,3±0,3	21,1±0,1	17,7±0,2	17,8±0,3
неомицин	16,4±0,2	0	0	16,7±0,3	0	16,2±0,1	16,1±0,4	0	0
стрептомицин	15,2±0,3	17,9±0,2	17,7±0,4	16,3±0,2	16,5±0,1	16,1±0,4	15,3±0,3	0	16,1±0,4
тобромицин	12,7±0,2	15,3±0,4	0	15,7±0,4	15,2±0,4	0	14,6±0,3	14,1±0,2	14,8±0,2
норфлоксацин	16,3±0,7	14,7±0,1	15,7±0,1	0	0	17,1±0,1	16,9±0,2	17,7±0,1	17,7±0,2
энрофлоксацин	21,7±0,1	0	20,6±0,3	20,9±0,1	20,2±0,3	20,4±0,3	0	20,3±0,2	21,1±0,3
ципрофлоксацин	21,2±0,2	19,2±0,7	16,7±0,1	21,5±0,1	20,5±0,4	18,7±0,1	0	22,1±0,2	21,7±0,1
офлоксацин	15,3±0,1	17,4±0,2	15,7±0,2	17,7±0,2	0	17,7±0,2	15,7±0,3	17,4±0,1	0
тетрациклин	15,1±0,1	14,2±0,9	0	14,4±0,1	15,9±0,3	16,1±0,4	0	0	16,1±0,4
доксциклин	15,8±0,1	0	15,1±0,1	13,6±0,2	0	16,7±0,1	15,2±0,3	16,1±0,4	16,5±0,2
окситетрациклин	0	17,7±0,5	17,2±0,1	20,1±0,1	16,9±0,1	16,7±0,2	0	0	17,2±0,3
амоксциллин	18,1±0,2	0	16,6±0,3	18,3±0,3	16,7±0,2	17,5±0,2	15,9±0,3	0	17,7±0,1
ампициллин	0	15,9±0,6	16,1±0,2	15,7±0,1	0	17,2±0,1	16,7±0,2	0	17,4±0,3
канамицин	16,3±0,2	0	0	16,9±0,1	18,4±0,2	17,4±0,2	0	17,8±0,4	20,2±0,1
цефтиофур	16,6±0,1	17,6±0,4	16,9±0,4	16,9±0,1	18,2±0,1	16,8±0,3	20,3±0,1	0	16,9±0,1
цефотаксимом	0	17,3±0,3	17,5±0,2	16,2±0,3	0	0	0	0	17,3±0,2
эритромицин	15,7±0,2	20,2±0,1	16,7±0,3	16,5±0,3	0	0	0	0	0
полимиксин	0	15,9±0,2	16,3±0,2	16,1±0,1	0	16,1±0,4	16,7±0,3	20,1±0,1	18,5±0,1
рифампицин	15,4±0,1	17,5±0,1	0	19,1±0,2	0	16,5±0,3	16,7±0,3	0	17,3±0,1
левомицетин	16,2±0,4	20,3±0,2	16,7±0,3	0	16,7±0,3	19,1±0,1	17,7±0,2	0	0

Таблица 40 – Чувствительность бактерий после их контакта с лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	Чувствительность референтных штаммов, мм								
	<i>S. aureus</i> ATCC 25953	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>S. dysgalactiae</i> ATCC 27957	<i>S. agalactiae</i> ATCC 12386	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076	<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922
гентамицин	18,5±0,2	21,6±0,2	20,1±0,3	21,1±0,1	23,1±0,4	17,5±0,3	17,4±0,1	21,5±0,2	20,8±0,2
неомицин	17,4±0,4	17,7±0,1	23,1±0,2	22,1±0,4	20,7±0,2	17,1±0,2	21,2±0,1	0	23,1±0,2
стрептомицин	21,1±0,3	18,1±0,1	18,4±0,2	17,2±0,3	17,3±0,1	18,2±0,1	21,4±0,2	0	18,7±0,3
тобромицин	15,3±0,1	15,7±0,2	19,3±0,4	19,4±0,2	16,2±0,2	0	17,1±0,3	21,0±0,1	17,6±0,2
норфлоксацин	15,9±0,2	17,1±0,3	16,1±0,1	21,1±0,2	0	19,7±0,1	18,2±0,2	19,3±0,1	18,1±0,2
энрофлоксацин	21,3±0,3	23,1±0,4	21,2±0,2	20,5±0,1	22,1±0,2	22,3±0,2	23,1±0,4	22,1±0,2	22,1±0,3
ципрофлоксацин	24,6±0,1	18,7±0,2	23,5±0,1	19,4±0,2	23,2±0,3	21,5±0,1	22,3±0,1	22,5±0,2	23,1±0,2
офлоксацин	16,2±0,5	17,2±0,1	19,5±0,4	20,4±0,2	18,1±0,2	16,9±0,2	15,7± 0,3	17,4±0,2	20,9±0,3
тетрациклин	15,1±0,2	15,9±0,3	17,1±0,4	16,2±0,1	16,4±0,2	16,1±0,1	0	0	16,1±0,2
доксциклин	17,4±0,2	19,6±0,3	21,7±0,2	15,1±0,3	19,7±0,1	20,8±0,1	16,3±0,2	21,0±0,3	19,8±0,1
окситетрациклин	16,7±0,5	17,5±0,2	19,6±0,1	20,3±0,1	19,1±0,42	21,1±0,1	0	0	22,1±0,2
амоксциллин	22,5±0,3	20,1±0,2	18,3±0,1	21,2±0,2	21,2±0,2	21,2±0,3	23,1±0,4	0	21,3±0,2
ампициллин	21,8±0,4	15,2±0,3	21,3±0,2	17,4±0,2	20,8±0,2	21,4±0,4	21,1±0,2	0	19,7±0,2
канамицин	20,4±0,1	20,8±0,3	22,1±0,2	20,7±0,2	21,4±0,2	20,9±0,2	20,7±0,2	19,9±0,5	21,7±0,1
цефтиофур	18,2±0,4	18,1±0,1	17,6±0,2	17,1±0,2	18,2±0,3	17,7±0,2	17,6±0,1	0	17,2±0,1
цефотаксимом	16,3±0,2	19,7±0,3	17,5±0,2	18,1±0,4	19,1±0,3	18,1±0,1	0	0	18,2±0,1
эритромицин	21,4±0,1	17,1±0,2	22,2±0,1	16,9±0,2	21,1±0,3	0	0	0	0
полимиксин	0	16,3±0,1	21,0±0,1	17,3±0,2	0	21,3±0,2	0	18,1±0,2	18,7±0,1
рифампицин	17,5±0,2	0	17,2±0,4	19,2±0,2	0	17,3±0,2	18,1±0,1	19,2±0,3	0
левомецетин	16,3±0,2	18,1±0,1	18,5±0,4	17,3±0,1	15,4±0,3	19,4±0,1	17,4±0,2	0	19,3±0,3

тетрациклин, канамицин, эритромицин, полимиксин, рифампицин, левомецетин), у *S.agalactiae* ATCC 12386 – на 25,0% (неомицин, норфлоксацин, цефотаксимом, левомецетин), у *S.pyogenes* ATCC 19615 – на 62,5% (гентамицин, неомицин, окситетрациклин, амоксициклин, ампициллин, цефотаксимом, эритромицин), у *S.enteritidis* ATCC 13076 – на 20,0% (тетрациклин, окситетрациклин, ампициллин, цефотаксимом), у *P.aeruginosa* ATCC 27853 – на 42,8% (доксидиклин, полимиксин, рифампицин), у *E. coli* ATCC 25922 – на 80,0% (неомицин, стрептомицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, тетрациклин, окситетрациклин, цефтиофур, левомецетин) от всех исследованных препаратов. Установлено, что при контакте бактерий с наночастицами серебра происходит увеличение их чувствительности к норфлоксацину на 12,5%, к тобромицину – на 25,0%, к гентомицину и энрофлоксацину – на 28,6%, к рифампицину – на 33,3%, к стрептомицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксициклину, ампициллину, карбециллину – на 50,0%, к левомецетину – на 60,0%, к неомицину – на 66,6%, к тетрациклину, окситетрациклину и амоксициклину – на 80,0%, к полимиксину – на 100,0%, к цеотаксиму и эритромицину – на 125,0% (табл. 40).

Установлен, рост показателя высокой чувствительности при сочетанном культивировании Арговит-Д и *S.epidermidis* ATCC 14990 на 19,0%, *S.agalactiae* ATCC12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.enteritidis* ATCC 13076, *E.coli* ATCC 25922 – на 38,1%, *S.dysgalactiae* ATCC 27957 – на 42,9% (приложение Д).

После культивирования референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953 с препаратом Арговит отмечен рост антибактериальной чувствительности, который характеризуется переходом 3-х препаратов (эритромицин, доксициклин, тетрациклин) из группы промежуточной в чувствительную (15,0%) (приложение Е).

В результате исследований установлено увеличение антибактериальной чувствительности, которое характеризуется переходом одного препарата (рифампицин) из устойчивой группы в промежуточную (5,0%), после культивирования референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953 с лекарственным средством Арговит-Д, также отмечен переход 4-х препаратов (энрофлоксацин,

ципрофлоксацин, амоксициллин, канамицин) из промежуточной группы в чувствительную (20,0%) (приложение Е).

При совместном культивировании *S.epidermidis* ATCC 14990 и препарата Арговит-Д выявлен рост антибиотикочувствительности, характеризующийся переходом 2-х препаратов (рифампицин, левомицетин) из устойчивой группы в промежуточную (10,0%) и из устойчивой группы 2-х препаратов (гентамицин, тобрамицин) в чувствительную (10,0%) (приложение Е).

После сочетанного культивирования *S.epidermidis* ATCC 14990 и лекарственной композиции Арговит-Д зарегистрирован рост чувствительности, характеризующийся переходом 4-х препаратов (неомицин, энрофлоксацин, тетрациклин, амоксициклин) из резистентной группы в промежуточную (20,0%), а также переход 3-х препаратов (гентамицин, тобромицин, канамицин) из группы устойчивые в чувствительную (15,0%) (приложение Е).

После культивирования *S.dysgalactiae* ATCC 27957 с препаратом Арговит отмечен рост антибактериальной чувствительности, который характеризовался переходом 5-ти препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, амоксициклин, левомицетин) из устойчивой группы в переходную (25,0%).

В результате исследования установлен рост антибиотикочувствительности, после контакта *S.dysgalactiae* ATCC 27957 с лекарственной композицией Арговит-Д, который характеризовался переходом 7-ми препаратов (неомицин, тобрамицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, канамицин, левомицетин) из резистентной группы в чувствительную (35,0%) (приложение Ж).

При совместном культивировании *S.agalactiae* ATCC 12386 с препаратом Арговит выявлен рост антибиотикочувствительности характеризующийся переходом 3-х препаратов (неомицин, доксициклин, цефотаксим) из устойчивой группы в промежуточную (15,0%), а также зафиксирован переход 2-х препаратов (ципрофлоксацин и офлоксацин) из переходной группы в чувствительную (10,0%) (приложение И).

В результате проведенных исследований отмечено увеличение антибактериальной чувствительности после культивирования референтного штамма

S.agalactiae ATCC 12386 с лекарственной композицией Арговит-Д, характеризующее переходом 2-х препаратов (тетрациклин, левомицетин) из устойчивой группы в переходную (10,0%) и 3-х препаратов (неомицин, норфлоксацин, доксициклин) из устойчивой группы в чувствительную (15,0%) (приложение И).

После культивирования *S.pyogenes* ATCC 19615 с препаратом Арговит отмечен рост антибактериальной чувствительности, который характеризовался переходом 3-х препаратов (гентамицин, доксициклин, амоксициклин) из устойчивой группы в переходную (15,0%), также зарегистрирован случай перехода одного препарата (тобрамицин) из резистентной группы в чувствительную (5,0%) (приложение К).

После сочетанного выращивания *S.pyogenes* ATCC 19615 с лекарственной композицией Арговит-Д отмечен рост чувствительности, характеризующийся переходом 5-ти препаратов (гентамицин, неомицин, тобрамицин, офлоксацин, тетрациклин) из резистентной группы в чувствительную (25,0%) и у 2-х препаратов (ципрофлоксацин и канамицин) выявлен переход из промежуточной группы в чувствительную (10,0%) (приложение К).

Установлен рост антибиотикочувствительности после сочетанного культивирования *S.enteritidis* ATCC 13076 с лекарственной композицией Арговит-Д, который характеризуется переходом 3-х препаратов (офлоксацин, ампициллин, цефотаксим) из резистентной группы в чувствительную (15,0%), а также переходом одного препарата (тетрациклин) из резистентной группы в промежуточную (5,0%) и 2-х препаратов (стрептомицин и норфлоксацин) из промежуточной группы в чувствительную (10,0%) (приложение Л).

После культивирования *P.vulgaris* ATCC 6380 с препаратом Арговит отмечен рост антибактериальной чувствительности, который характеризовался переходом 4-х препаратов (стрептомицин, неомицин, амоксициклин, левомицетин) из устойчивой группы в переходную (20,0%) (приложение М).

При совместном культивировании *P.vulgaris* ATCC 6380 с лекарственной композицией Арговит-Д выявлен рост антибиотикочувствительности,

характеризующийся переходом 6-ти препаратов (неомицин, стрептомицин, энрофлоксацин, ципрофлоксацин, амоксицилин, канамицин) из устойчивой группы в чувствительную (30,0%), а также переходом 2-х препаратов (тобрамицин и ампициллин) из промежуточной группы в чувствительную (10,0%) (приложение М).

В результате исследования выявлено увеличение антибактериальной чувствительности после культивирования референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853 с препаратом Арговит, характеризующегося переходом 2-х препаратов (тобрамицин и доксицилин) из устойчивой группы в переходную (10,0%) и 2-х препаратов (ципрофлоксацин и офлоксацин) из переходной группы в чувствительную (10,0%) (приложение Н).

После сочетанного культивирования *P.aeruginosa* ATCC 27853 и лекарственной композиции Арговит-Д зарегистрирован рост чувствительности, характеризующийся переходом одного препарата (рифампицин) из резистентной группы в переходную (5,0%), а также переходом 2-х препаратов (тобрамицин и доксицилин) из устойчивой группы в чувствительную (10,0%) и переходом 3-х препаратов (энрофлоксацин, ципрофлоксацин, канамицин) из переходной группы в чувствительную (15,0%) (приложение Н).

При совместном культивировании *E.coli* ATCC 25922 и препарата Арговит выявлен рост антибиотикочувствительности, характеризующийся переходом одного (5,0%) препарата (рифампицин) из устойчивой группы в промежуточную, одного (5,0%) препарата (стрептомицин) из устойчивой группы в чувствительную и переходом 3-х (15,0%) препаратов (норфлоксацин, доксицилин, канамицин) из промежуточной группы в чувствительную (приложение О).

В результате исследования выявлено увеличение антибактериальной чувствительности после культивирования референтного штамма *E.coli* ATCC 25922 с лекарственной композицией Арговит-Д, характеризующееся переходом одного (5,0%) препарата (тетрацилин) из устойчивой группы в переходную, 5-ти (25,0%) препаратов (неомицин, стрептомицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левомицетин) из устойчивой группы в чувствительную и переходом 4-х (20,0%) препаратов

(тобрамицин, норфлоксацин, ампициллин, канамицин) из переходной группы в чувствительную (приложение О).

В результате исследований установлен рост антибиотикочувствительности у референтных штаммов (*S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.enteritidis* ATCC 13076, *P.vulgaris* ATCC 6380, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922) после их контакта с препаратом Арговит от 12,5 до 71,4% и с лекарственной композицией Арговит-Д – от 20 до 142,9% относительно показателей контрольной группы.

2.2.3 Разработка рациональных схем лечения эндометрита и мастита коров и определение их терапевтической и экономической эффективности

2.2.3.1 Разработка рациональных схем лечения гнойно-катарального эндометрита коров с помощью лекарственных средств на основе серебра и определение их терапевтической и экономической эффективности

2.2.3.1.1 Определение оптимальных терапевтических доз при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра

Для определения наиболее оптимальной терапевтической дозы Арговита по принципу аналогов были сформированы три группы коров черно-пестрой породы, больных гнойно-катаральным эндометритом. Применение Арговита в виде 10,0%-ного водного раствора в дозах от 50 до 150 мл показало наименьший терапевтический эффект при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. Выздоровление в среднем наступало на $15,1 \pm 0,7$ - $15,7 \pm 0,6$ сутки.

Использование препарата в виде 20%-ного водного раствора в дозе 100 мл 1 раз в 48 часов показало наибольший терапевтический эффект при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров, при этом выздоровление происходило на $7,8 \pm 0,1$ сутки.

Применение препарата в виде 20%-ного водного раствора в дозе 150 мл на 1 животное характеризовалось сходными показателями сроков выздоровления, что и применение препарата в дозе 100 мл. Однако применение препарата в дозе 150 мл не выявило значительного повышения терапевтического эффекта и приводило к перерасходу действующих веществ, входящих в состав препарата (табл. 41).

Таблица 41 – Определение наиболее оптимальной терапевтической дозы препарата Арговит при гнойно-катаральном эндометрите у коров

Концентрация препарата	Доза, мл	Всего в опыте	Выздоровело		Сроки выздоровления, сут
			голов	%	
10,0% (1,3 мкг/мл)	50	10	10	100	15,7±0,6
	100	10	10	100	15,5±0,4
	150	10	10	100	15,1±0,7
15,0% (1,95 мкг/мл)	50	10	10	100	13,2±0,1
	100	10	10	100	12,9±0,4
	150	10	10	100	11,3±0,7
20,0% (2,6 мкг/мл)	50	10	10	100	10,2±0,2
	100	10	10	100	7,8±0,1
	150	10	10	100	8,6±0,4

Результаты исследований показали, что наиболее эффективной дозой препарата, оказывающей выраженное терапевтическое действие и более короткий срок лечения ($7,8 \pm 0,1$ сут), является доза 100 мл 20,0%-ного водного раствора.

Для определения наиболее оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции Арговит-Д по принципу аналогов были сформированы три группы коров черно-пестрой породы с признаками послеродового гнойно-катарального эндометрита. Животным вводили Арговит в виде 5, 10 и 15%-ных и ДМСО в виде 5%-ых водных растворов внутриматочно в дозах от 50 до 150 мл 1 раз в 48 часов.

Применение лекарственной композиции с концентрацией действующих веществ (Арговит 5,0%-ный водный раствор + 5,0%-ный водный раствор ДМСО) внутриматочно в дозах от 50 до 150 мл 1 раз в 48 часов, показал наименьший

терапевтический эффект при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. Выздоровление в среднем наступало на 8,7-10,2 сутки.

Использование лекарственной композиции с концентрацией действующих веществ (Арговит 10,0%-ный водный раствор + 5,0%-ный водный раствор ДМСО) внутриматочно в дозе 150 мл живой массы 1 раз в 48 часов, показало наибольший терапевтический эффект при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров, при котором выздоровление происходило на $6,9 \pm 0,2$ сутки (табл. 42).

Таблица 42 – Определение наиболее оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции Арговит-Д при гнойно-катаральном эндометрите у коров

Концентрация действующего вещества	Доза, мл	Всего в опыте, гол.	Выздоровело		Сроки выздоровления
			голов	%	
Группа 1 Арговит 5,0% водный раствор (0,65 мкг/мл) + 5,0% водный раствор ДМСО (500 млг/мл)	50	5	5	100	$10,2 \pm 0,2$
	100	5	5	100	$9,8 \pm 0,1$
	150	5	5	100	$8,7 \pm 0,3$
Группа 2 Арговит 10,0% водный раствор (1,3 мкг/мл) + 5,0% водный раствор ДМСО (500 млг/мл)	50	5	5	100	$8,2 \pm 0,2$
	100	5	5	100	$7,9 \pm 0,2$
	150	5	5	100	$6,9 \pm 0,2$
Группа 3 Арговит 15,0% водный (1,95 мкг/мл) раствор + 5,0% водный раствор ДМСО (500 млг/мл)	50	5	5	100	$6,8 \pm 0,1$
	100	5	5	100	$6,8 \pm 0,3$
	150	5	5	100	$6,7 \pm 0,1$

Применение лекарственной композиции с концентрацией действующего вещества (Арговит 15,0%-ный водный раствор + 5,0%-ный водный раствор ДМСО) внутриматочно в дозах от 50 до 150 мл 1 раз в 48 часов, характеризовалось сходными показателями сроков выздоровления, что и применение препарата с концентрацией действующего вещества (Арговит 10,0%-ный водный раствор + 5,0%-ный водный раствор ДМСО) в дозе 150 мл.

Из обобщенных результатов исследований, приведенных в таблице 42, следует, что наибольший лечебный эффект при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров достигнут при применении лекарственной композиции во второй группе в дозе 150 мл. Однако, применения лекарственной композиции с концентрацией действующего вещества (Арговит 15,0%-ный водный раствор + 5,0%-ный водный раствор ДМСО) внутриматочно в дозах от 50 до 150 мл не выявило значительного повышения терапевтического эффекта и приводит к перерасходу действующих веществ.

Результаты исследований показали, что наиболее эффективной дозой лекарственной композиции Арговит-Д, оказывающей выраженное терапевтическое действие и более короткий срок лечения ($6,9 \pm 0,2$ сут.) является доза 150 мл.

2.2.3.1.2 Влияние лекарственных средств на основе наночастиц серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Изучение влияния наночастиц серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, проводили в хозяйстве Новосибирской области. Животных по принципу аналогов разделили на три группы, по 20 голов в каждой, контрольную (состоящую из здоровых особей) и две опытные. Животным первой опытной группе вводили внутриматочно Арговит в виде 20,0%-ного водного раствора в дозе 100 мл 1 раз в 48 часов и Утеротон внутримышечно 10 мл 1 раз в 48 часов. Коровам второй опытной группы вводили Метробиотик 1 таблетку, 1 раз в сутки до выздоровления и Утеротон внутримышечно 10 мл 1 раз в 48 часов. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит средний срок лечения

животных составил $7,8 \pm 0,1$ суток, что в 1,8 раза меньше по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 43).

Таблица 43 – Средний срок лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита

Группа	Срок лечения, суток
Опытная I (Метробиотик)	$14,1 \pm 0,6$
Опытная II (Арговит)	$7,8 \pm 0,1^*$

Примечание: * - $P < 0,05$

Результаты исследований показали уменьшение воспалительных процессов в организме, характеризующееся выраженным снижением уровня лейкоцитов в первой опытной группе с $12,9 \pm 0,1 \times 10^9$ кл/л до $8,1 \pm 0,2 \times 10^9$ кл/л, во второй опытной группе – с $14,1 \pm 0,2 \times 10^9$ кл/л до $9,2 \pm 0,1 \times 10^9$ кл/л. Лейкоцитоз, наблюдавшийся у коров до лечения, мы связываем с воспалительным процессом в матке (табл. 44).

Таблица 44 – Морфологические показатели крови у коров, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита, препаратами различных фармакологических групп

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Гемоглобин, г/л	$98,8 \pm 1,7$	$\frac{94,6 \pm 0,2^*}{93,3 \pm 0,1}$	$\frac{95,5 \pm 0,4}{93,1 \pm 0,2^*}$
Эритроциты, 10^{12} кл/л	$6,7 \pm 0,15$	$\frac{6,0 \pm 0,1}{6,6 \pm 0,4^*}$	$\frac{6,2 \pm 0,2}{6,6 \pm 0,1^*}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	$7,5 \pm 0,14$	$\frac{12,9 \pm 0,1}{8,1 \pm 0,2^*}$	$\frac{14,1 \pm 0,2}{9,2 \pm 0,1^*}$
Гранулоциты, 10^9 кл/л	$2,3 \pm 0,1$	$\frac{2,2 \pm 0,1}{2,6 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,7 \pm 0,1}{2,6 \pm 0,2^*}$
Лимфоциты, 10^9 кл/л	$1,89 \pm 0,1$	$\frac{2,4 \pm 0,1}{2,2 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,41 \pm 0,1}{2,3 \pm 0,2^*}$
Моноциты, %	$2,7 \pm 0,1$	$\frac{3,0 \pm 0,1}{3,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{3,1 \pm 0,1}{2,9 \pm 0,2^*}$

Примечание: В числителе – морфологические показатели крови до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата, достоверны $P < 0,05$

После терапии комплексным препаратом Арговит у коров отмечено достоверное повышение содержания белка (на 1,4%), относительно показателей контрольной группы (табл. 45).

Таблица 45 – Биохимические показатели крови коров, больных гнойно-катаральным эндометритом, при лечении препаратами различных фармакологических групп

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Кальций, ммоль/л	2,8±0,1	$\frac{2,2 \pm 0,1}{2,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,3 \pm 0,1}{2,1 \pm 0,2^*}$
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6±0,01	$\frac{1,8 \pm 0,1}{1,9 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,1 \pm 0,2}{1,8 \pm 0,1^*}$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	62,0±0,7	$\frac{61,9 \pm 0,2}{62,0 \pm 0,1^*}$	$\frac{64,4 \pm 0,2}{66,2 \pm 0,1^*}$
Белок, г/л	71,1±1,82	$\frac{71,2 \pm 1,1}{72,1 \pm 0,7^*}$	$\frac{71,8 \pm 0,2}{74,4 \pm 0,1^*}$
Глюкоза, ммоль/л	3,3±0,01	$\frac{3,1 \pm 0,1}{3,2 \pm 0,1^*}$	$\frac{3,2 \pm 0,2}{3,1 \pm 0,1^*}$
АСТ, Ед/л	42,8±1,7	$\frac{43,4 \pm 0,5}{42,4 \pm 0,3^*}$	$\frac{44,6 \pm 0,1}{48,9 \pm 0,1^*}$
АЛТ, Ед/л	27,9±1,3	$\frac{28,4 \pm 0,1}{26,6 \pm 0,3^*}$	$\frac{28,9 \pm 0,3}{34,3 \pm 0,1^*}$
Билирубин общий, мкмоль/л	7,7±0,1	$\frac{8,1 \pm 0,4}{7,7 \pm 0,1^*}$	$\frac{7,8 \pm 0,2}{6,6 \pm 0,1^*}$
Креатинин, мкмоль/л	71,6±0,8	$\frac{72,4 \pm 0,3}{71,6 \pm 0,1^*}$	$\frac{72,8 \pm 0,1}{77,5 \pm 0,3^*}$
Холестерин, ммоль/л	3,9±0,1	$\frac{4,1 \pm 0,1}{3,9 \pm 0,1^*}$	$\frac{4,2 \pm 0,1}{3,8 \pm 0,1^*}$
Мочевина, ммоль/л	6,8±0,2	$\frac{7,1 \pm 0,2}{6,9 \pm 0,1^*}$	$\frac{7,3 \pm 0,1}{7,6 \pm 0,3^*}$
Альбумин, г/л	45,0±0,4	$\frac{42,1 \pm 0,3}{44,7 \pm 0,1^*}$	$\frac{41,7 \pm 0,1}{44,1 \pm 0,2^*}$
α-глобулины, %	19,1±0,7	$\frac{21,9 \pm 0,2}{18,7 \pm 0,1^*}$	$\frac{21,1 \pm 0,1}{17,7 \pm 0,1^*}$
β-глобулины, %	14,7±0,3	$\frac{15,7 \pm 0,1}{14,7 \pm 0,2^*}$	$\frac{15,4 \pm 0,1}{14,2 \pm 0,3^*}$
γ-глобулины, %	27,1±0,2	$\frac{25,9 \pm 0,3}{26,8 \pm 0,1^*}$	$\frac{26,2 \pm 0,4}{27,4 \pm 0,1^*}$

Примечание: В числителе – биохимические показатели крови коров до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – $P < 0,05$

При терапии второй опытной группы наблюдалось повышение, содержания АЛТ (на 22,9%), АСТ (на 14,2), креатинина (на 11,7), мочевины (на 7,3), щелочной фосфатазы (на 6,8), белка (на 4,6%) относительно показателей контрольной группы. Повышение уровня АЛТ во второй опытной группе указывает на ухудшения показателя функционального состояния печени и присутствия токсического действия препарата Метробиотик на гепатоциты.

В первой и второй опытных группах отмечалось повышение α -глобулинов относительно контроля на 14,7 и 10,5%, что происходило во время воспаления из-за раздражения кроветворных органов и вследствие бурной реакции организма на первичную травму, вызванную механическим, физическим, химическим и биологическим воздействием, путем выброса из кровеносного русла в пораженные ткани матки.

Во второй опытной группе, после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров, выявлено снижение уровня ЛАСК на 30,2% с одновременным ростом БАСК на 1,3% относительно контрольной группы.

В первой опытной группе, после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров, выявлен достоверный рост величин показателей фагоцитарной активности (ФА) относительно уровня до лечения на 2,6%, фагоцитарного индекса (ФИ) – на 5,5, фагоцитарного числа (ФЧ) – на 7,5%. В то время как во второй опытной группе установлено снижение выше перечисленных показателей после введения препарата на 1,6%, 13,9% и 9,1% соответственно.

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит отмечалось повышение уровней лизоцимной активности сыворотки крови (ЛАСК) на 4,8% и бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) – на 0,6% по сравнению с контрольной группой. Это указывает на стимулирующее воздействие Арговита на неспецифический иммунитет в виде активизации фагоцитоза.

При сравнении показателей первой опытной группы с контрольной группой установлен рост ФА на 0,1%, ФЧ – на 2,7, ФИ – на 2,3%, в то время как

во второй опытной группе эти показатели были ниже, чем в контрольной группе, соответственно – на 3,9%, 16,2%, 16,7%. Уменьшение величин этих показателей указывает на неэффективность протекающих иммунных реакций в организме. С учетом данных, представленных в таблице 46, повышение активности фагоцитов у животных первой опытной группы свидетельствует о росте неспецифической резистентности и устойчивости организма к инфекционному заболеванию.

Таблица 46 – Показатели неспецифической резистентности до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров, препаратами различных фармакологических групп

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
ЛАСК, %	20,8±0,3	$\frac{14,4 \pm 0,1}{21,8 \pm 0,4^*}$	$\frac{15,2 \pm 0,1}{14,5 \pm 0,3^*}$
БАСК, %	62,0±0,7	$\frac{58,2 \pm 0,2}{62,4 \pm 0,7^*}$	$\frac{57,3 \pm 0,5}{62,8 \pm 0,1^*}$
ФА, %	69,1±0,1	$\frac{67,4 \pm 0,1}{69,2 \pm 0,3^*}$	$\frac{67,5 \pm 0,7}{66,4 \pm 0,2^*}$
ФИ, ед	7,4±0,3	$\frac{7,2 \pm 0,4}{7,6 \pm 0,1^*}$	$\frac{7,2 \pm 0,1}{6,2 \pm 0,3^*}$
ФЧ, ед	8,4±0,1	$\frac{8,0 \pm 0,1}{8,6 \pm 0,2^*}$	$\frac{7,7 \pm 0,3}{7,0 \pm 0,1^*}$

Примечание: В числителе – показатели не специфической резистентности до введения препарата, в знаменателе – после введения препарата;

* – $P < 0,05$

Индекс осеменения в контрольной группе составил $1,6 \pm 0,1$, в то время как у коров первой и второй опытных групп он равнялся $1,8 \pm 0,1$ и $2,3 \pm 0,2$ соответственно, что на 12,5 и 43,75% больше по сравнению с показателем контрольной группы. Согласно данным Студенцова А.П. с соавт., (2011) результаты осеменения считаются хорошими, если индекс осеменения составляет 1,6-1,8, удовлетворительными – 1,9-2,0 и плохими – 2,1 и более. Результаты гематологических, биохимических исследований крови коров при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговит указывают на отсутствие негативного влияния на основные физиологические параметры организма (табл. 47)

Таблица 47 – Влияние препаратов различных фармакологических групп на репродуктивную функцию коров

Показатель	Контроль		Группа			
	голов	%	опытная I		опытная II	
			голов	%	голов	%
Количество	50	100	50	100	50	100
Выздоровело	-	-	50	100	48	96
Оплодотворилось	50	100	50	100	44	88
Продолжительность сервис периода, сут.	50,7±0,7		60,6±2,3*		92,6±3,6*	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	27	54	25	50	20	40
Индекс осеменения	1,6±0,1		1,8±0,1*		2,3±0,2*	

Примечание: * – $P < 0,05$

Для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров первой опытной группе вводили внутриматочно лекарственную композицию Арговит-Д в дозе 150 мл 1 раз в 48 часов. Утеротон вводили внутримышечно в дозе 10 мл 1 раз в 48 часов. Коровам второй опытной группы вводили препарат Тетраметр внутриматочно в дозе 100 мл 1 раз в 48 часов и Утеротон внутримышечно в дозе 10 мл 1 раз в 48 часов. Выбор антимикробного препарата, одним из компонентов которого является окситетрациклина гидрохлорид, сделан на основании предварительно проведенных бактериологических исследований маточного содержимого больных животных.

В результате исследования установлена высокая лечебная эффективность терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров, лекарственной композицией Арговит-Д по сравнению с препаратом Тетраметр. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров первой опытной группы средний срок лечения животных составил $6,9 \pm 0,3$ суток, что в 2 раза меньше по сравнению с показателями второй опытной группы (табл. 48).

Таблица 48 – Сроки лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров

Группа	Срок лечения, суток
первая опытная (Арговит-Д)	$6,9 \pm 0,3^*$
вторая опытная (Тетраметр)	$14,1 \pm 0,6$

Примечание: * – $P < 0,05$

Морфологические показатели крови у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, до и после лечения в первой и второй подопытных группах приведены в таблице 49.

Таблица 49 – Морфологические показатели крови у коров, до и после лечения эндометрита

Показатель	Группа животных		
	контрольная	первая опытная	вторая опытная
Гемоглобин, г/л	98,8±1,7	<u>92,7±0,3</u> 91,6±0,1*	<u>94,5±1,1</u> 94,1±0,7*
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,7±0,15	<u>6,1±0,4</u> 6,6±0,1*	<u>6,3±0,2</u> 6,6±0,1*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,5±0,14	<u>12,6±0,8</u> 8,4±0,3*	<u>13,8±0,6</u> 9,1±0,5*
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	2,3±0,1	<u>2,4±0,1</u> 2,6±0,2*	<u>2,6±0,1</u> 2,5±0,2*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,89±0,1	<u>2,3±0,1</u> 2,2±0,1*	<u>2,31±0,1</u> 2,1±0,2*
Моноциты, %	2,7±0,1	<u>3,1±0,3</u> 3,2±0,1*	<u>3,0±0,1</u> 2,9±0,01*

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата достоверны при $P < 0,05$

В результате исследования отмечено уменьшение воспалительных процессов в организме, характеризующее выраженным снижением уровня лейкоцитов в подопытных группах животных с $12,6±0,8$ до $8,4±0,3 \times 10^9$ кл/л и с $13,8±0,6$ до $9,1±0,5 \times 10^9$ кл/л соответственно. Лейкоцитоз, наблюдавшийся до лечения, несомненно, мы связывали с воспалительным процессом в матке. Показатели гемоглобина, эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов в обеих подопытных группах до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров значительно не изменялись.

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров в первой опытной группе отмечено достоверное повышение, содержания щелочной фосфатазы на 0,2%, белка – на 1,4%, мочевины – на 1,5% ($P < 0,05$). относительно показателей второй опытной группы. В первой и второй подопытных группах у

животных отмечалось повышение α -глобулинов на 7,5 и 15,7% ($P < 0,05$), соответственно, относительно показателей контрольной группы (табл. 50).

Таблица 50 – Биохимические показатели крови у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Показатель	Группа животных		
	контрольная	первая опытная	вторая опытная
Кальций, ммоль/л	2,8±0,1	<u>2,3±0,1</u> 2,2±0,1*	<u>2,2±0,1</u> 2,1±0,1*
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6±0,01	<u>1,9±0,1</u> 1,7±0,1*	<u>2,1±0,2</u> 1,9±0,1*
Щелочная фосфатаза, ед/л	62,0±0,7	<u>61,7±0,8</u> 62,1±0,1*	<u>63,4±0,5</u> 63,1±0,4*
Белок, г/л	71,1±1,82	<u>71,3±1,4</u> 72,1±0,7*	<u>72,8±0,2</u> 73,2±0,1*
Глюкоза, ммоль/л	3,3±0,01	<u>2,7±0,1</u> 3,3±0,1*	<u>3,2±0,2</u> 3,1±0,1*
АСТ, ед/л	42,8±1,7	<u>43,1±0,5</u> 42,6±0,9*	<u>44,1±0,7</u> 43,6±0,4*
АЛТ, ед/л	27,9±1,3	<u>27,8±0,6</u> 26,7±0,3*	<u>28,4±0,6</u> 31,2±0,1*
Билирубин общий, мкмоль/л	7,7±0,1	<u>8,1±0,5</u> 7,6±0,3*	<u>7,9±0,4</u> 6,5±0,1*
Креатинин, мкмоль/л	71,6±0,8	<u>72,2±0,6</u> 71,5±0,2*	<u>74,8±0,9</u> 73,1±0,7*
Холестери, мкмоль/л	3,9±0,1	<u>4,2±0,1</u> 3,9±0,2*	<u>4,1±0,3</u> 3,8±0,1*
Мочевина, мкмоль/л	6,8±0,2	<u>7,2±0,5</u> 6,9±0,1*	<u>7,4±0,2</u> 7,3±0,4*
Альбумин, г/л	45,0±0,4	<u>42,1±0,3</u> 44,8±0,1*	<u>41,5±0,1</u> 44,4±0,2*
α -глобулины, %	19,1±0,7	<u>21,3±0,5</u> 18,6±0,1*	<u>22,1±0,7</u> 17,8±0,1*
β -глобулины, %	14,7±0,3	<u>15,8±0,1</u> 14,7±0,5*	<u>15,3±0,4</u> 14,1±0,3*
γ -глобулины, %	27,1±0,2	<u>25,8±0,9</u> 26,9±0,5*	<u>26,1±0,7</u> 27,7±0,2*

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата достоверны при $P < 0,05$

При лечении животных второй опытной группы отмечалось увеличение содержания АЛТ на 11,8%, мочевины – на 7,3%, белка – на 3,0%, креатинина – на

2,1%, щелочной фосфатазы – на 1,8%, АСТ – на 1,9% ($P < 0,05$) относительно показателей контрольной группы. Повышение уровня АЛТ указывало на ухудшение показателя функционального состояния печени и токсического действия препарата Тетраметр на гепатоциты.

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров в первой подопытной группе отмечалось повышение показателей иммунного статуса животных. Содержание лизоцимной (ЛАСК) и бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) стало выше на 4,3% и на 0,5% ($P < 0,05$) соответственно, что в свою очередь указывает на стимулирующее действие лекарственной композиции на клеточное звено иммунитета в виде активизации фагоцитоза (табл. 51).

Таблица 51 – Иммунологические показатели крови до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров

Показатель	Группа животных		
	контрольная	первая опытная	вторая опытная
ЛАСК, %	20,8±0,3	$\frac{14,8 \pm 0,1^*}{21,7 \pm 0,4}$	$\frac{15,2 \pm 0,1^*}{14,8 \pm 0,3}$
БАСК, %	62,0±0,7	$\frac{58,4 \pm 1,2^*}{62,3 \pm 0,9}$	$\frac{57,3 \pm 0,5^*}{63,8 \pm 0,3}$
ФА, %	69,1±0,1	$\frac{68,4 \pm 1,4^*}{69,3 \pm 0,7}$	$\frac{67,2 \pm 1,1^*}{66,3 \pm 0,7^{**}}$
ФИ, ед	7,4±0,3	$\frac{7,3 \pm 0,4^*}{7,5 \pm 0,2}$	$\frac{7,1 \pm 0,5^*}{6,5 \pm 0,3^{**}}$
ФЧ, ед	8,4±0,1	$\frac{8,1 \pm 1,1^*}{8,5 \pm 0,2}$	$\frac{7,8 \pm 0,7^*}{7,1 \pm 1,3^{**}}$

Примечание: В числителе – иммунологические показатели до введения препарата, в знаменателе – после введения препарата.

* – $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Во второй подопытной группе после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров выявлено снижение уровня ЛАСК на 28,8%, с одновременным ростом БАСК на 2,9% ($P < 0,05$) относительно показателей животных контрольной группы.

В первой подопытной группе животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита отмечен рост значений фагоцитарной

активности (ФА) на 1,3% ($P < 0,05$), фагоцитарного индекса (ФИ) – на 2,7% ($P < 0,05$), фагоцитарного числа (ФЧ) – на 4,5% ($P < 0,05$) относительно показателей до лечения. После введения препарата во второй подопытной группе установлено снижение ФА на 1,3%, ФИ – на 8,4% и ФЧ – на 9,0% ($P < 0,01$) относительно показателей до лечения.

Индекс осеменения у животных контрольной группы составил $1,6 \pm 0,1$, в то время как у коров первой и второй подопытных групп индекс равнялся $1,8 \pm 0,1$ и $2,3 \pm 0,2$ соответственно, что на 12,5 и 43,75% выше по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 52).

Таблица 52 – Влияние препаратов различных фармакологических групп на репродуктивную функцию коров

Показатель	Контрольная группа		Группа			
			первая опытная		вторая опытная	
	голов	%	голов	%	голов	%
Количество коров	50	100	50	100	50	100
Выздоровело коров	-	-	50	100	48	96
Оплодотворилось коров	50	100	50	100	44	88
Продолжительность сервис периода, сут.	$50,7 \pm 0,7$		$61,6 \pm 2,3^*$		$92,6 \pm 3,6^*$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	27	54	25	50	20	40
Индекс осеменения	$1,6 \pm 0,1$		$1,8 \pm 0,1^*$		$2,3 \pm 0,2^*$	

Примечание: * – $P < 0,05$

Согласно данным Студенцова А.П. с соавт., (2011) результаты осеменения считаются хорошими, если индекс осеменения составляет 1,6-1,8, удовлетворительными – 1,9-2,0 и плохими – 2,1 и более. Результаты гематологических, биохимических исследований крови у коров при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита первой опытной группы показали отсутствие негативного влияния препарата на основные физиологические параметры.

2.2.3.1.3 Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственными средствами на основе серебра

В результате проведенных исследований установлена разнонаправленная закономерность роста и снижения устойчивости микрофлоры выделенной при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров.

После лечения коров Метробиотиком отмечено снижение антибиотикочувствительности от 0,6 до 33,5% у изолированной микрофлоры к 16-ти препаратам. При этом отмечен незначительный рост чувствительности от 0,8 до 29,1% у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 4-м препаратам (рис. 6-8).

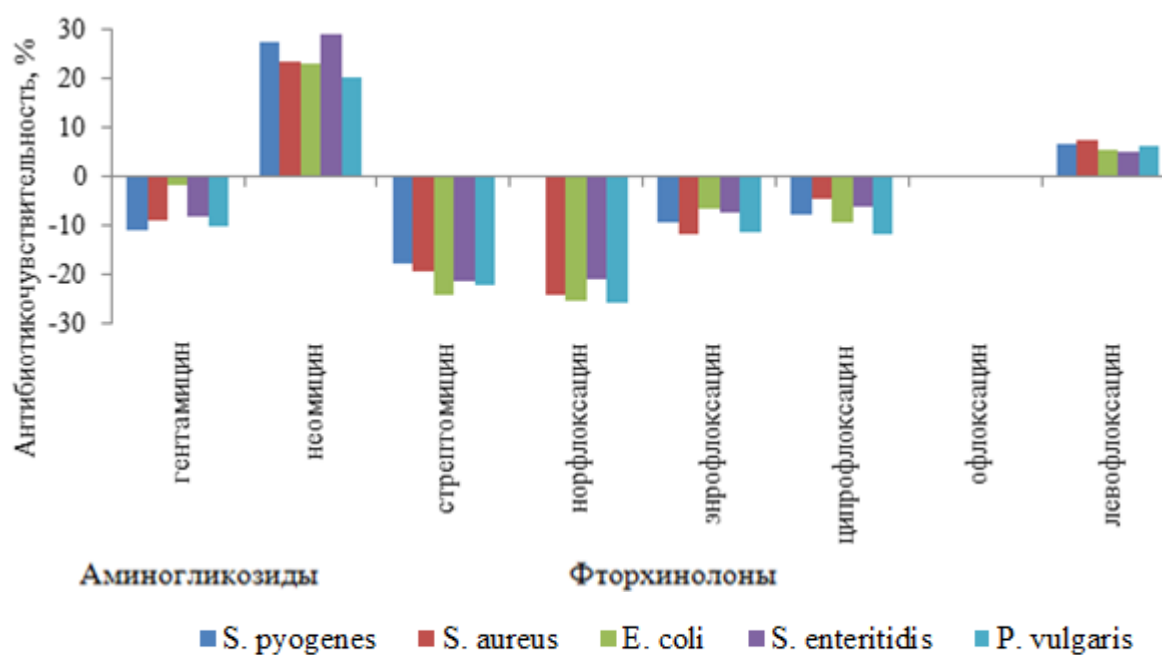


Рисунок 6 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Метробиотиком, %

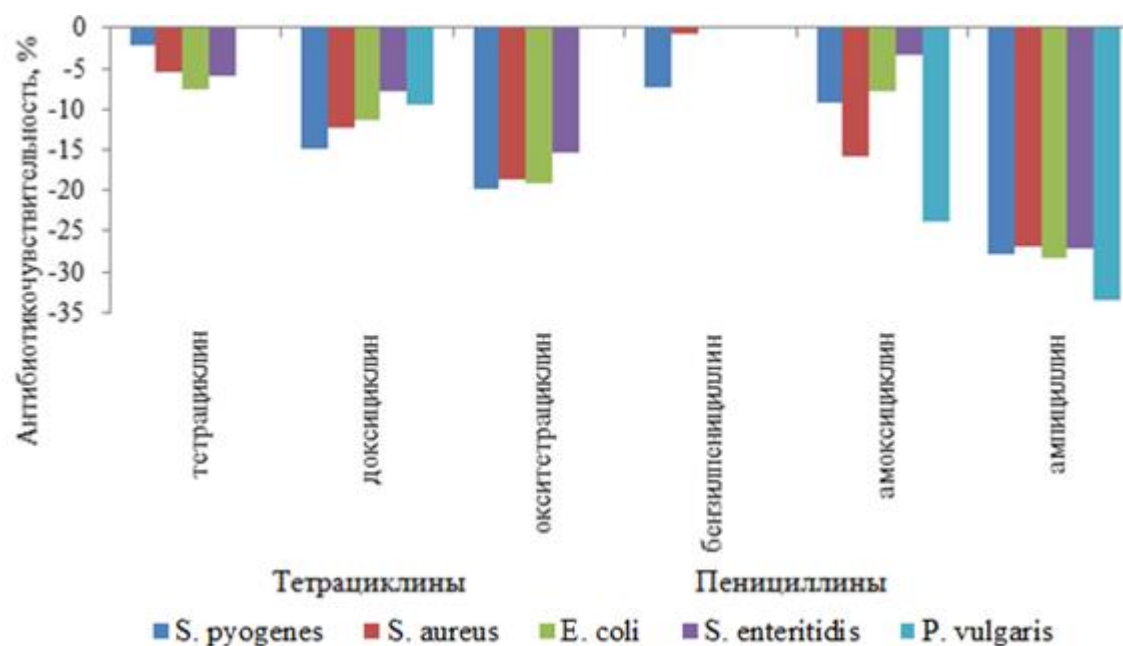


Рисунок 7 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Метробиотиком, %

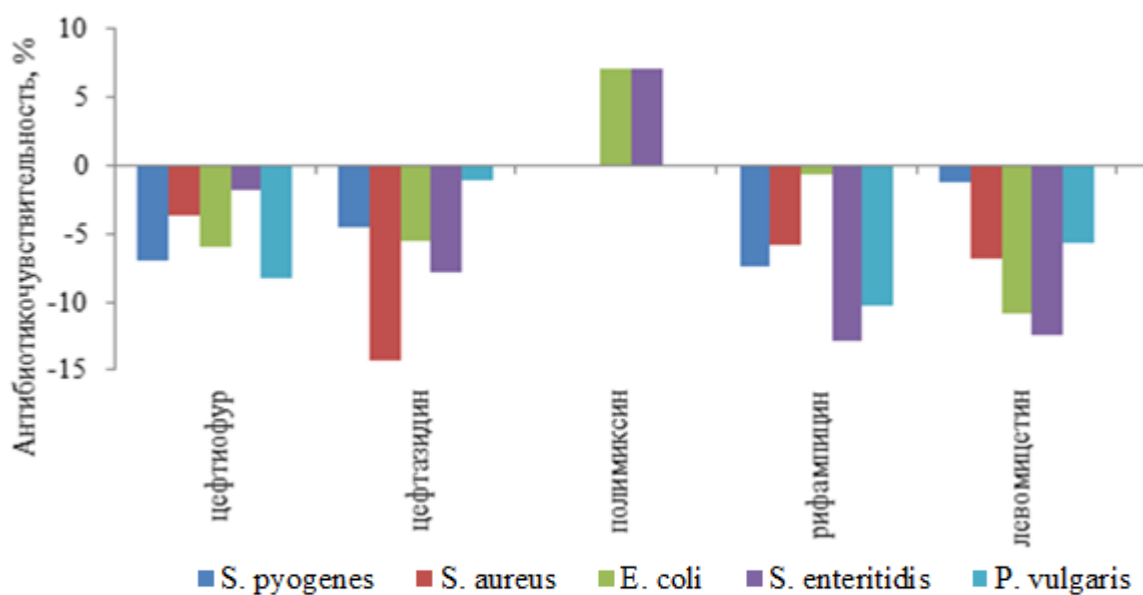


Рисунок 8 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Метробиотиком, %

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров Метробиотиком (приложение П), отмечено снижение чувствительности у всей выделенной микрофлоры к антибиотикам аминогликозидного ряда (к гентамицину

от 1,6 до 11%, стрептомицину от 17,9 до 24,1), фторхинолонового ряда (к норфлоксацину от 20,8 до 25,6%, энрофлоксацину от 6,7 до 11,8, ципрофлоксацину от 4,4 до 11,9; офлоксацину от 0,6 до 11,4%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 2,2 до 11,4%, доксициклину от 7,9 до 14,9, окситетрациклину от 15,3 до 24,1%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 3,7 до 8,3%, цефотаксиму от 1,1 до 14,3%), пенициллинового ряда (к бензилпенициллину от 0,7 до 7,4%, амоксициллину от 27 до 33,5%). В то время как рост чувствительности *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* наблюдался у карбенициллина от 14,4 до 28,8%, у линкомицина – от 5,1 до 7,5 и полимиксина – от 0,8 до 9,3%.

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита крупного рогатого скота Арговитом отмечен рост чувствительности *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к антибиотикам аминогликозидного ряда (к гентамицину от 12 до 17,3%, неомицину от 1,1 до 6,8, к стрептомицину от 1,2 до 5,8%), фторхинолонового ряда (к норфлоксацину от 4,2 до 10,7%, ципрофлоксацину от 9,7 до 14,3, офлоксацину 100,0%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину 100,0%), пенициллинового ряда (к пенициллину от 1,2 до 4,2%, амоксициллину от 18,7 до 25,5, ампициллину от 2,4 до 11,3, карбенициллину от 5,6 до 10,7%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 1,2 до 3,1%, цефотаксиму от 1,2 до 3,1%). Также рост отмечен у представителей других групп антибактериальных препаратов: линкозамидов (линкомицин) от 0,6 до 12,0% и полимиксинов (полимиксин) от 2,3 до 9,8% (рис. 9-11).

Снижение чувствительности у *Streptococci* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp. (рис. 11) была замечена к антибиотикам тетрациклинового ряда (к доксициклину от 0,6 до 6,0%, окситетрациклину от 15,3 до 19,8%) и фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 6,5 до 14,3%) после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговитом.

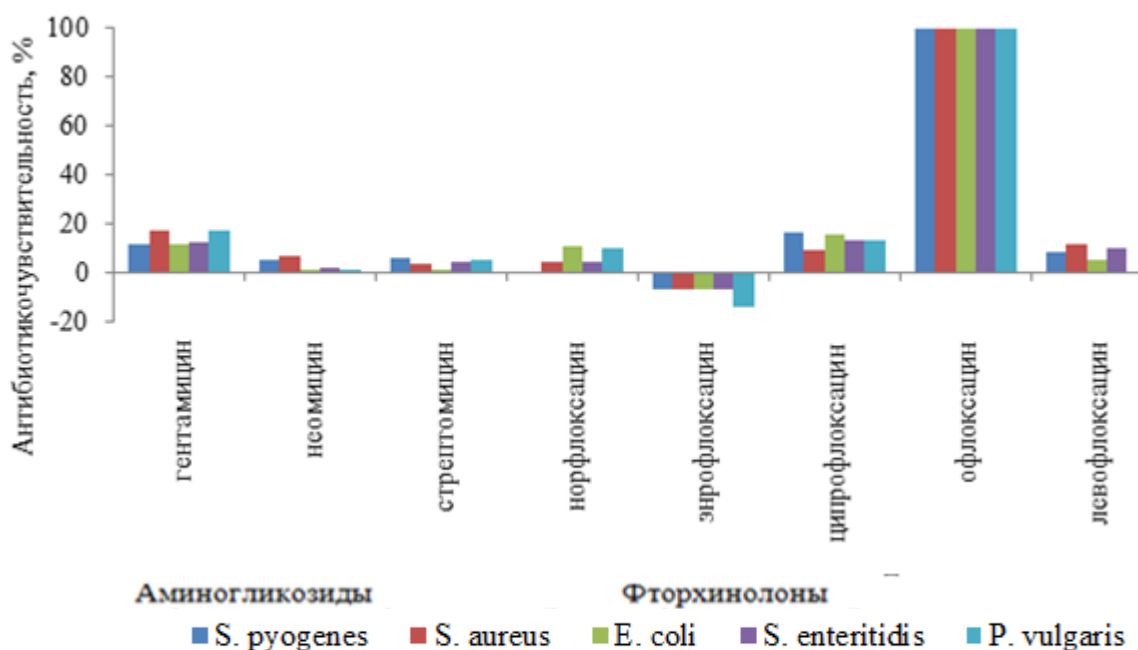


Рисунок 9 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом, %

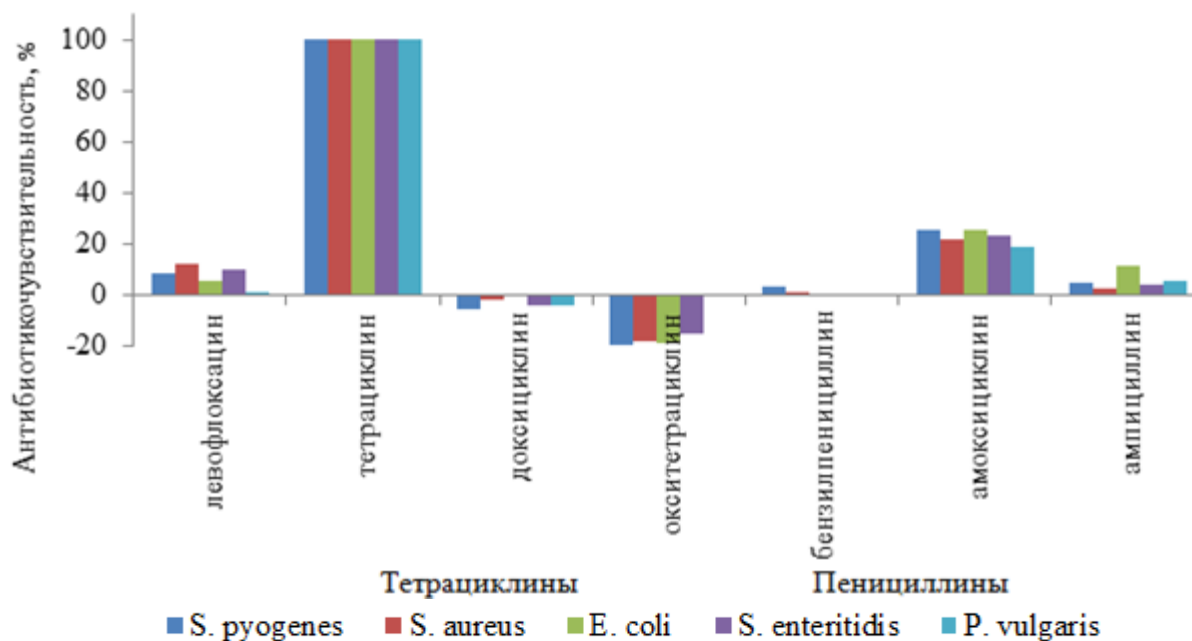


Рисунок 10 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом, %

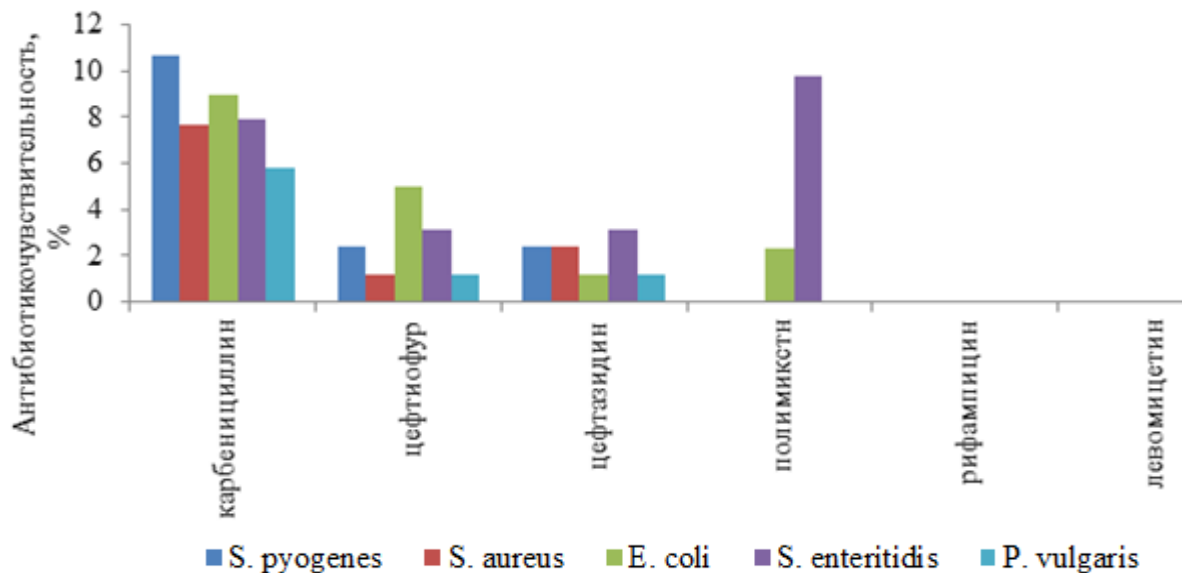


Рисунок 11 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом, %

Таким образом, при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит установлен рост чувствительности у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E. coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 15-ти препаратам от 0,6 до 100,0%, с одновременным снижением этой же микрофлоры к 3-м препаратам от 0,6 до 19,8%.

В результате проведенных исследований установлена разнонаправленная закономерность роста или снижения устойчивости выделенных микроорганизмов в зависимости от тяжести заболевания при лечении гнойно-катарального эндометрита коров (приложение Р).

После лечения коров комплексным препаратом Тетраметр отмечено снижение антибиотикочувствительности от 0,6 до 23,5% у выделенной микрофлоры к 14-ти антибактериальным препаратам. При этом отмечен незначительный рост чувствительности (от 0,5 до 13,0%) у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 6-ти препаратам

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр (рис. 12-14) отмечено снижение чувствительности у всей выделенной микрофлоры к антибиотикам фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 3,6 до 8,9%,

ципрофлоксацину от 1,6 до 7,7, офлоксацину от 1,2 до 3,0%), тетрациклинового ряда (к доксициклину от 1,3 до 6,4%, окситетрациклину от 18,6 до 23,5%), пенициллинового ряда (к пенициллину от 8,9 до 11,0%, амоксициллину от 12,9 до 15,3, ампициллину от 10,6 до 16,0, карбенициллину от 1,7 до 9,3%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 0,6 до 2,9%, цефотаксиму от 0,6 до 4,2%), аминогликозидного ряда (стрептомицину от 7,7 до 15,9%) с одновременным ростом чувствительности (к гентамицину от 2,3 до 13,0%, неомицину от 1,2 до 11,5, норфлоксацину от 2 до 4,8%). Также рост отмечен у представителей других групп антибактериальных препаратов линкозамидового ряда (линкомицину) от 0,5 до 8,6% и амфениколового (левомицетину) рядов от 2,3 до 9,8%. При лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д установлен рост чувствительности от 0,6 до 100,0% у изолятов к 18-ти препаратам

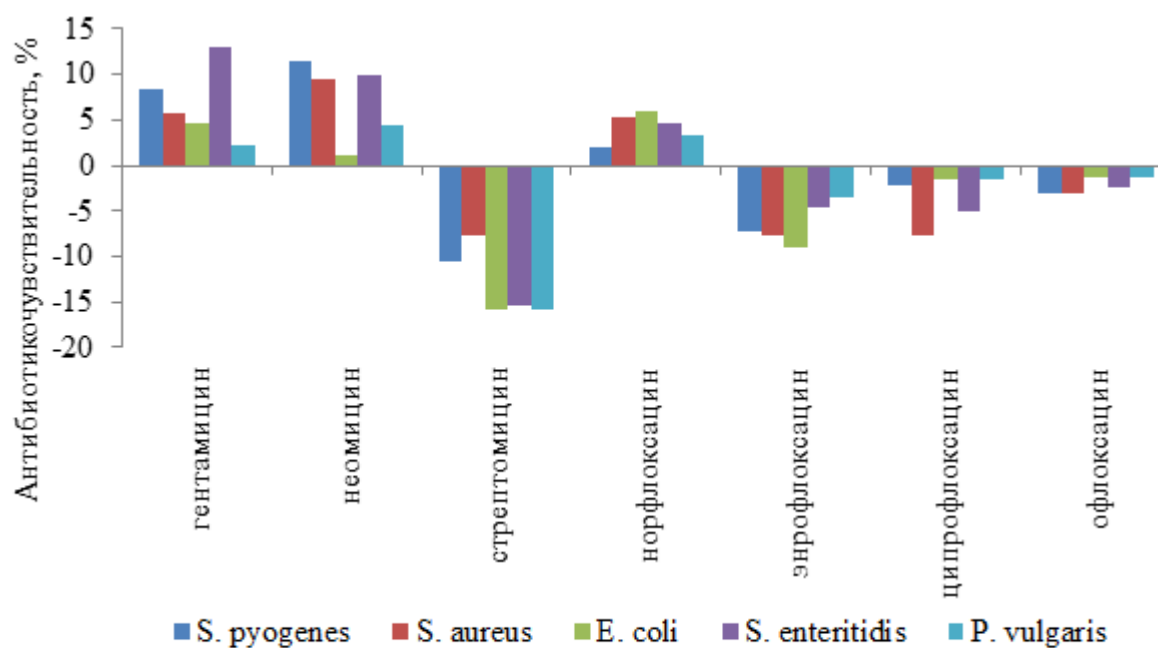


Рисунок 12 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Тетраметром, %

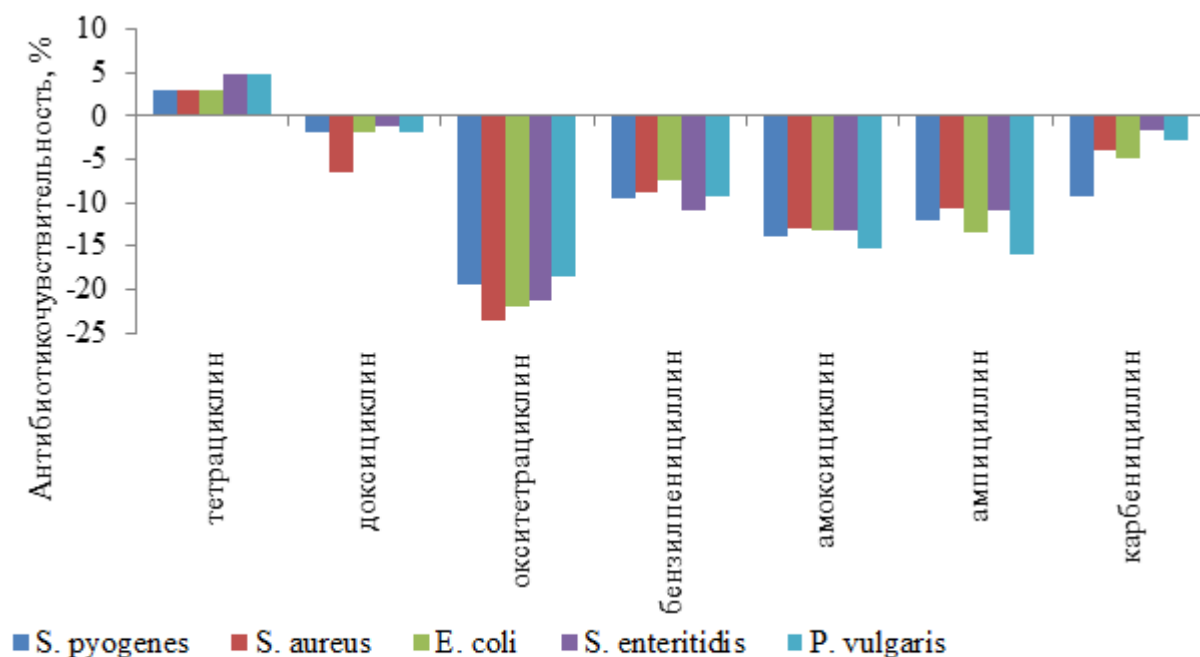


Рисунок 13 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения Тетраметром, %

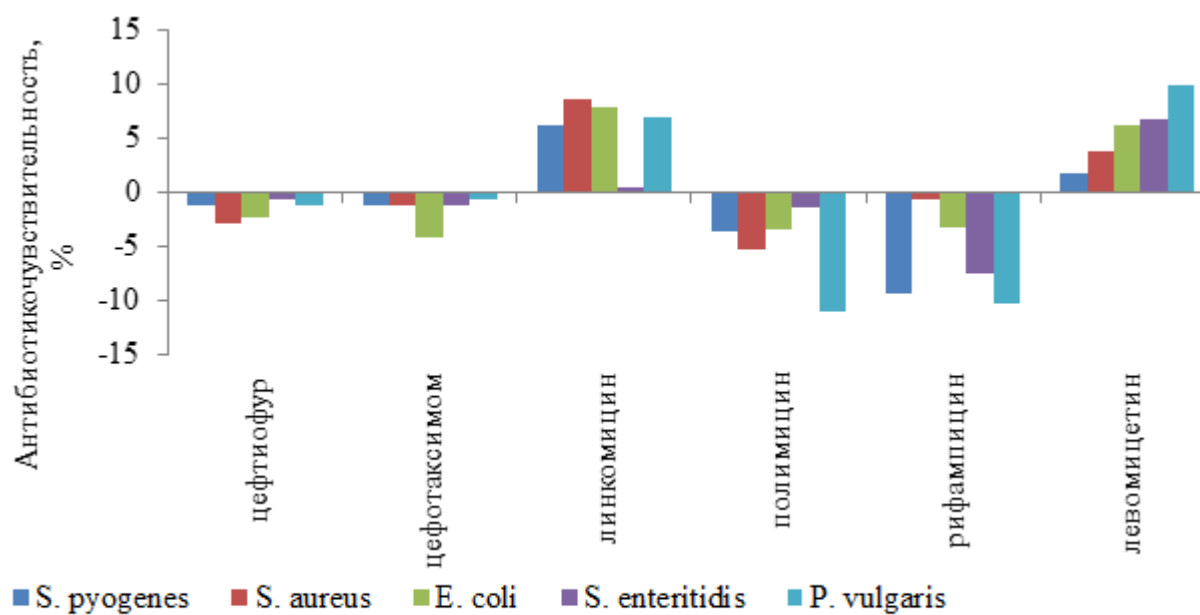


Рисунок 14 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит к антибактериальным препаратам после лечения Тетраметром, %

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечен рост чувствительности у

S.pyogenes, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к антибиотикам аминогликозидного ряда (к гентамицину от 7,1 до 20,1 %, неомицину от 2,7 до 7,5, стрептомицину от 1,1 до 5,1%), фторхинолонового ряда (к норфлоксацину от 1,7 до 5,8%, ципрофлоксацину от 1,5 до 10,8, офлоксацину от 2,5 до 22,5%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 0,6 до 7,8%, цефатоксиму от 0,6 до 4,5%), пенициллинового ряда (к бензилпенициллину от 1,9 до 5,2%, амоксициллину от 12,1 до 20,1, ампициллину от 0,6 до 7,2, карбенициллину от 3,1 до 10,2%), тетрациклинового ряда (к доксициклину от 1,9 до 16,1%, тетрациклину 100,0%) с одновременным снижением чувствительности выделенных изолятов к окситетрациклину (от 7,9 до 11,8%), энрофлоксацину (от 2,6 до 5,6%) и линкомицину (от 3,2 до 5,2%) (рис. 15-17).

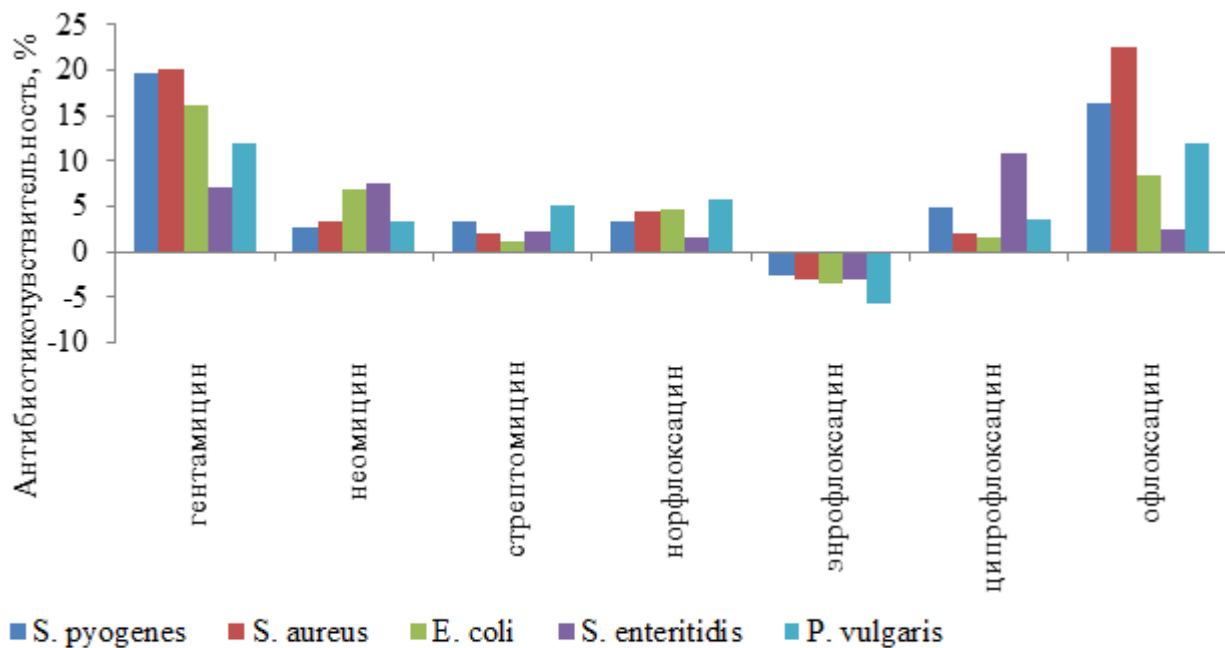


Рисунок 15 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д, %

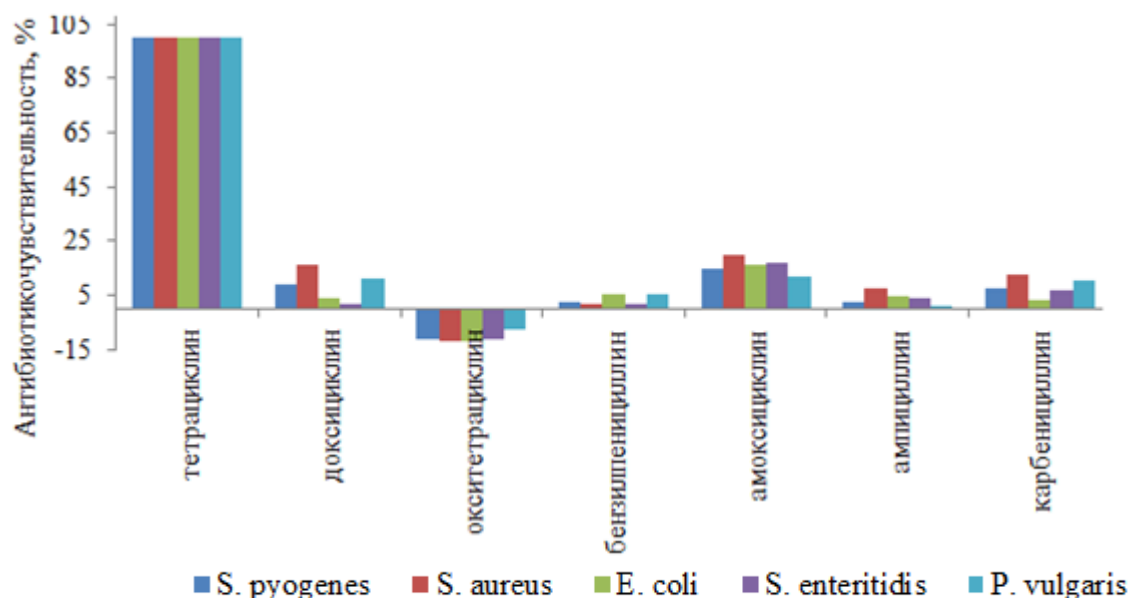


Рисунок 16 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д, %

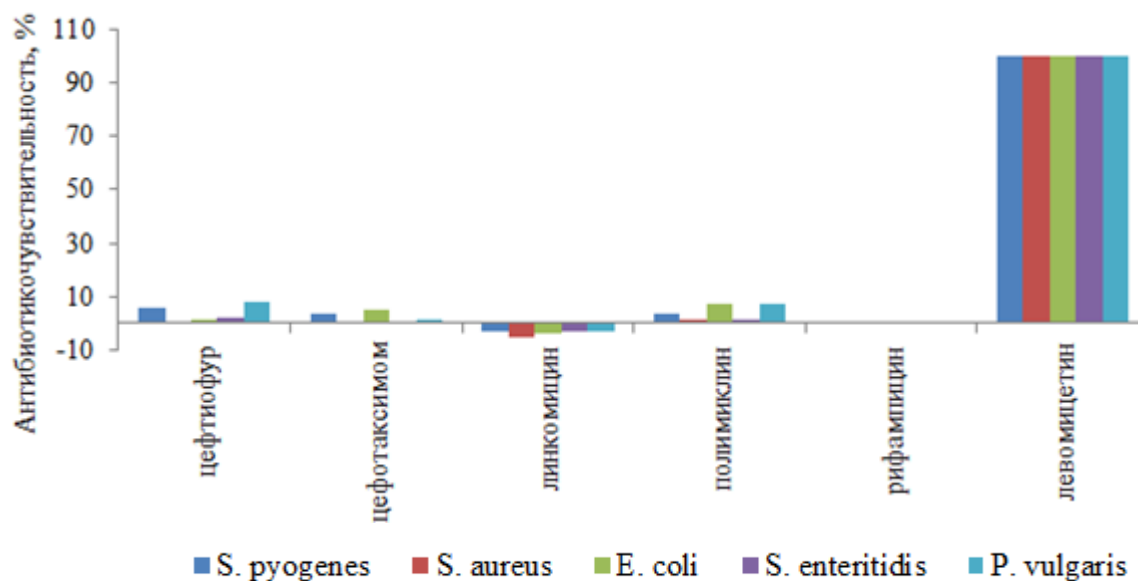


Рисунок 17 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих гнойно-катаральный эндометрит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д, %

В результате исследования установлено, что после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр отмечено снижение антибиотикочувствительности от 0,6 до 23,5% у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 14-ти антибактериальным препаратам: стрептомицину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксициклину,

окситетрациклину, бензилпенициллину, амоксициклину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, полимиксину, рифампицину.

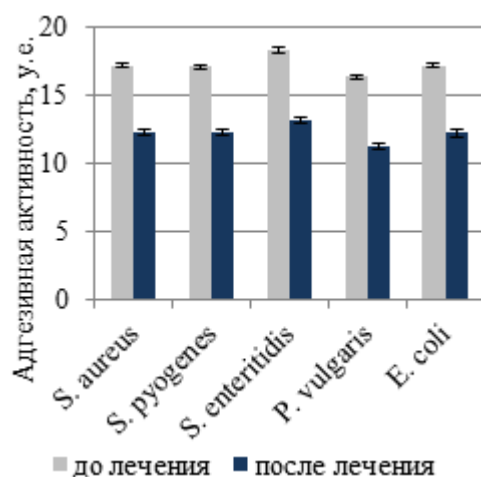
После лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д установлен рост антибиотикочувствительности от 0,6 до 100,0% у *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 18-ти антибактериальным препаратам: гентамицину, неомицину, стрептомицину, норфлоксацину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, доксициклину, окситетрациклину, бензилпенициллину, амоксициклину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомицетину.

2.2.3.1.4 Влияние лекарственных средств на основе серебра на экологические характеристики микрофлоры при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров

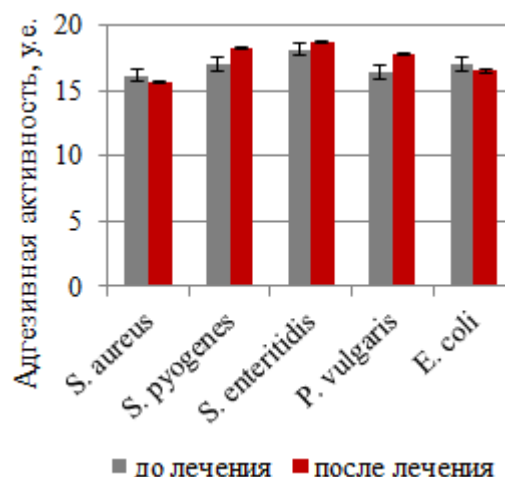
В результате исследования установлено снижение АА после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит у *P.vulgaris* на 30,8%, у *E.coli* – на 29,0, у *S.aureus* – на 28,7, у *S.enteritidis* – на 28,1, у *S.pyogenes* – на 28,0%. В то время как препарат Метробиотик снижал АА при контакте с *S.aureus* на 3,27%, с *E.coli* – на 3,05, с одновременным ростом у *P.vulgaris* – на 8,53, у *S.pyogenes* – на 7,28, у *S.enteritidis* – на 2,96% (рис. 18).

Таким образом, установлено, что при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров Метробиотиком отмечено снижение АА микроорганизмов от 3,05 до 3,27% с одновременным ростом АА от 2,96 до 8,53%.

Применение Метробиотика при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров вызывало снижение АЛА у *S.aureus* на 9,1%, у *E.coli* – на 1,26, с одновременным его ростом у *P.vulgaris* на 1,69, у *S.enteritidis* – на 3,20, у *S.pyogenes* – на 3,36%. Использование Арговита при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров вызывало снижение АЛА у *S.aureus* на 32,1%, у *S.enteritidis* – на 24,2, у *S.pyogenes* – на 23,0, у *E.coli* – на 21,0, у *P.vulgaris* – на 20,9%.



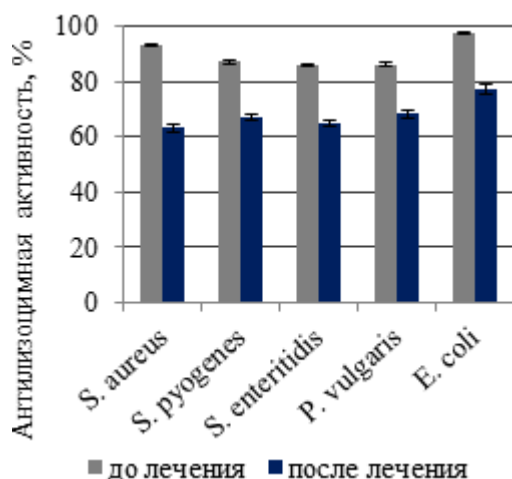
А



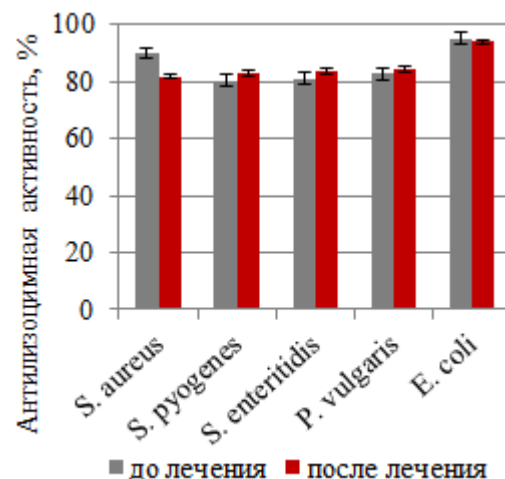
Б

Рисунок 18 – Адгезивная активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратами Арговит (А), Метробиотик (Б)

В результате исследования установлено, что при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров Метробиотиком отмечено снижение АЛА от 1,26 до 9,10% у *S. aureus* и у *E. coli*, с одновременным ростом показателя от 1,69 до 3,36% у *P. vulgaris*, у *S. pyogenes*, у *S. enteritidis* (рис. 19).



А



Б

Рисунок 19 – Антилизосимная активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратами Арговит (А), Метробиотик (Б)

Выделенные грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы до лечения гнойно-катарального эндометрита у коров обладали высокими

адгезивными свойствами, что в дальнейшем могло привести к прогрессированию инфекционного процесса и, как следствие, к устойчивости к применяемым антибактериальным препаратам.

Таким образом, проведёнными исследованиями установлено, что при лечении гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит отмечено снижение у *P.vulgaris*, *E. coli*, *S.aureus*, *S.enteritidis*, *S.pyogenes* АА от 28,0 до 30,8% и АЛА – от 20,9 до 32,1%.

После лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечено снижение АА у *S.aureus* на 72,6%, у *S.pyogenes* – на 61,0, у *S.enteritidis* – на 55,1, у *E.coli* – на 49,6, у *P.vulgaris* – на 46,2% (рис. 20).

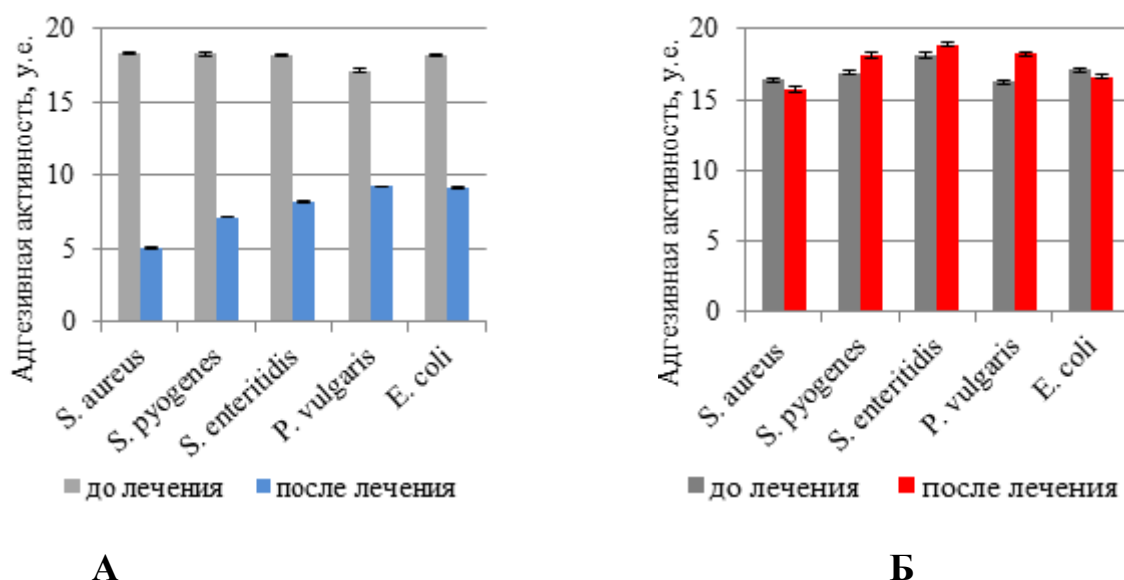


Рисунок 20 – Адгезивная активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (А), препаратом Тетраметр (Б)

После терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр установлен рост АА у *P.vulgaris* на 11,2%, у *S.pyogenes* – на 10,7, у *S.enteritidis* – на 10,4, у *S.aureus* – на 10,2, у *E.coli* – на 10,1%.

Применение лекарственной композиции Арговит-Д при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров вызывало снижение АЛА у *S.pyogenes* на 55,1%, у *S.aureus* – на 52,4, у *P.vulgaris* – на 44,5, у *E. coli* – на 43,9, у *S.enteritidis* –

на 39,0%. После лечения гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Тетраметр установлен рост АЛА у *S.aureus* на 11,8%, у *S.enteritidis* – на 10,9, у *E.coli* – на 10,7, у *S.pyogenes* – на 10,6, у *P.vulgaris* – на 10,3% (рис. 21).

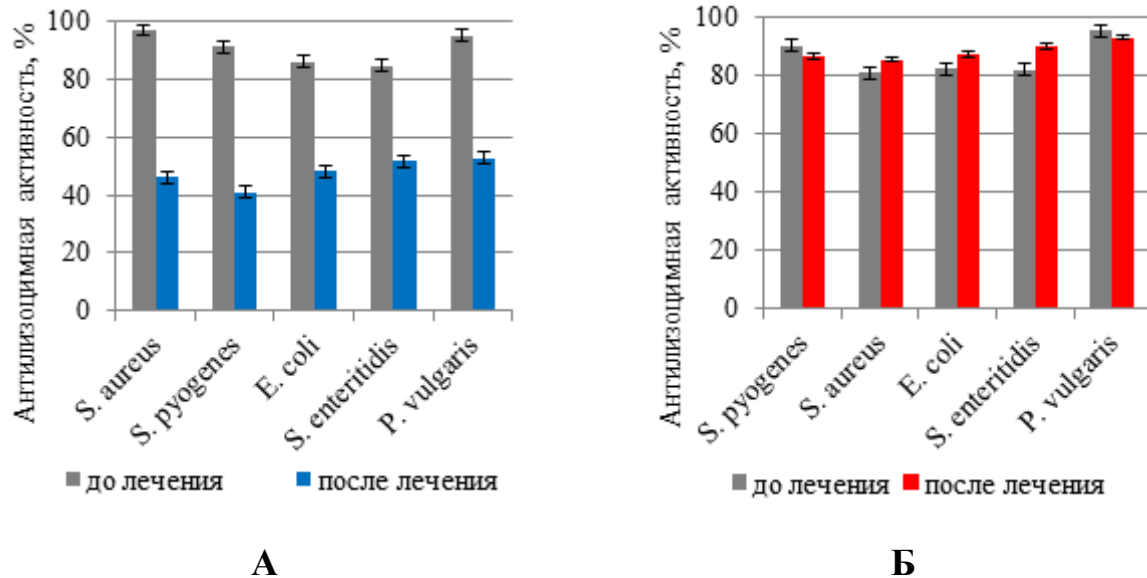


Рисунок 21 – Антилизотическая активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (А), препаратом Тетраметр (Б)

Честнова Т.В. (2017) изучала влияние диметилсульфоксида на адгезивную активность *S.aureus*. Результаты исследований показали, что ДМСО в 100% случаев нивелирует адгезивную активность *S.aureus*. После обработки штаммов диметилсульфоксидом автор отмечает, что антиадгезивная активность была активнее при низких концентрациях ДМСО. Так при 25%-ной концентрации ДМСО среднее количество прикрепившихся микроорганизмов к одному эритроциту составило $0,37 \pm 0,215$, в то время как при 3%-ной концентрации ДМСО – $0,04 \pm 0,04$. Таким образом, установлен дозависимый эффект, а именно усиление антиадгезивной активности при снижении концентрации препарата. Что вероятней всего объясняется большой подвижностью молекул ДМСО при низких концентрациях препарата, поскольку с повышением концентрации возрастает вязкость раствора и изменяются физико-химические характеристики.

Антиадгезивная активность препарата, возможно, объясняется взаимодействием молекул ДМСО с активным центром рецептора фибронектина и его блокадой.

Наряду с этим, все штаммы микроорганизмов, изолированные у коров до лечения гнойно-катарального эндометрита, проявляли высокую антилизоцимную активность. Высокий уровень антилизоцимной защиты у микроорганизмов, выделенных при гнойно-катаральном эндометрите, может способствовать колонизации организма больных животных условно-патогенными бактериями. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами на слизистой оболочке матки в свою очередь может усиливать развитие заболевания. Наличие факторов персистенции у бактерий, заселяющих организм больного, способствует развитию длительных воспалительных заболеваний.

В результате исследования установлено, что после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр отмечен рост АЛА у *S.aureus*, *S.enteritidis*, *E. coli*, *S.pyogenes*, *P.vulgaris* от 10,3 до 11,8% и АА – от 10,1 до 11,2%. При лечении гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит-Д отмечено снижение АА у *S.aureus*, *S.enteritidis*, *E. coli*, *S.pyogenes*, *P.vulgaris* от 46,2 до 72,6% и АЛА – от 39 до 55,1%.

2.2.3.1.5 Влияние лекарственных средств на основе серебра на формирование микробных биопленок при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров

В результате исследования установлен рост биопленкообразования после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Метробиотик у *S.pyogenes* на 247,9%, у *S.enteritidis* – на 168,1%, у *S.aureus* – на 126,9%, у *E.coli* – на 115,8 и у *P.vulgaris* – на 66,3% по сравнению с аналогичными результатами до лечения гнойно-катарального эндометрита у коров. После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит отмечено снижение биопленкообразования у *E. coli*, *S.pyogenes*, *S.aureus*, *P.vulgaris*, *S.enteritidis* от 9,7 до 23,4% (рис. 22).

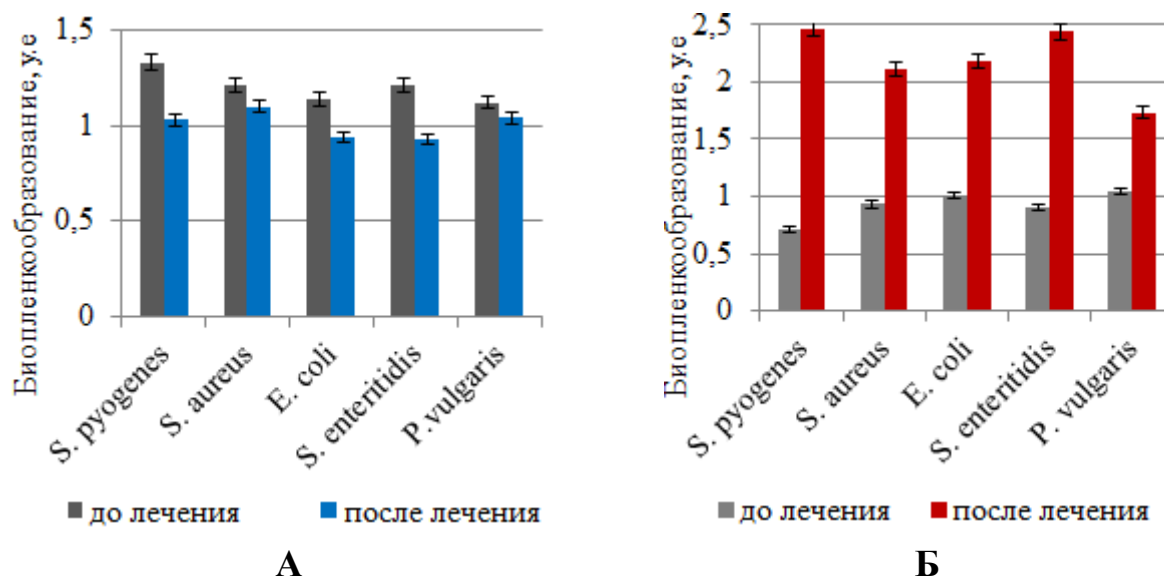


Рисунок 22 – Биопленкообразование микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратами Арговит (А), Метробиотик (Б)

В результате исследования установлен рост биопленкообразования после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров комплексным антибактериальным препаратом Тетраметр у *S.pyogenes* (на 323,8%), у *S.aureus* (на 175,0%), у *S.enteritidis* (на 165,6%), у *E.coli* (на 149,4), у *Pr.vulgaris* (на 99,0%) по сравнению с аналогичными результатами до лечения (рис. 23).

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д выявлено снижение процесса биопленкообразования в сопоставлении с аналогичными результатами до лечения. Наблюдаемый эффект с биопленкообразованием у изолятов после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д позволяет сделать предположение о блокаде первого этапа биопленкообразования (адгезии поверхности). Вероятнее всего, этот эффект проявляется при проникновении молекул ДМСО в толщу матрикса на более поздних этапах формирования биопленки и ингибировании роста микробных клеток (П.А. Хренов, 2014).

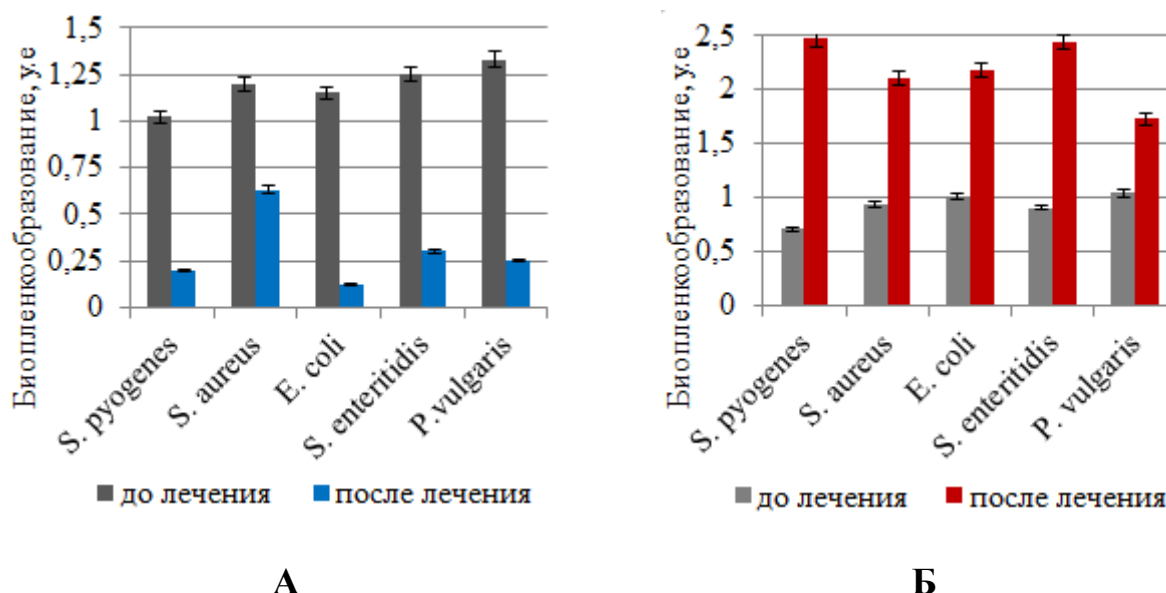


Рисунок 23 – Биопленкообразование микроорганизмов, выделенных до и после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (А) и препаратом Тетраметр (Б)

В результате исследования отмечено снижение процесса биопленкообразования после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров лекарственной композицией Арговит-Д у *E. coli*, *S. enteritidis*, *P. vulgaris*, *S. pyogenes*, *S. aureus* от 66,7 до 86,7% относительно показателей до лечения.

2.2.3.1.6 Влияние лекарственных средств на основе серебра на фенотипическую резистентность микроорганизмов выделенных от коров, больных гнойно-катаральным эндометритом

После терапии гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик (рис. 24) в группе без эффлюкс эффекта отмечалось снижение антибиотикочувствительности *S. aureus* (87,5%) к 21-му антибактериальному препарату: амикацину, неомицину, тобрамицину, стрептомицину, ципрофлоксацину, энрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, тетраамицину, доксициклину, окситетрациклину, карбенициллину, ампициллину, пенициллину, амоксициллину, цефотаксиму, цефтиофуру, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомецетину.

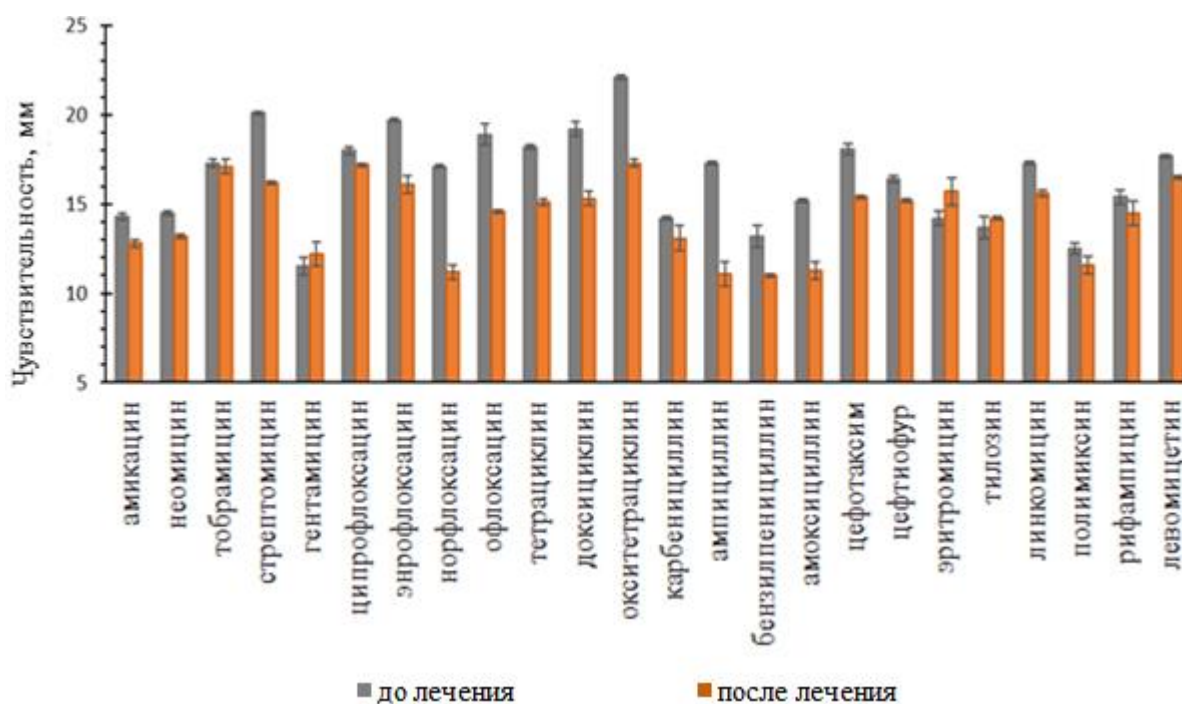


Рисунок 24 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик

В то время как в группе с эффлюкс эффектом после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик (рис. 25) выявлено снижение чувствительности (91,7%) к 22-м антибактериальным препаратам: амикацину, неомицину, тобрамицину, стрептомицину, гентамицину, ципрофлоксацину, энрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, тетраамицину, доксициклину, окситетрациклину, карбенициллину, ампициллину, пенициллину, амоксициллину, цефотаксиму, цефтиофуру, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомицетину, также отмечен рост чувствительности (8,3%) к 2-м антибиотикам (эритромицину, тилозину).

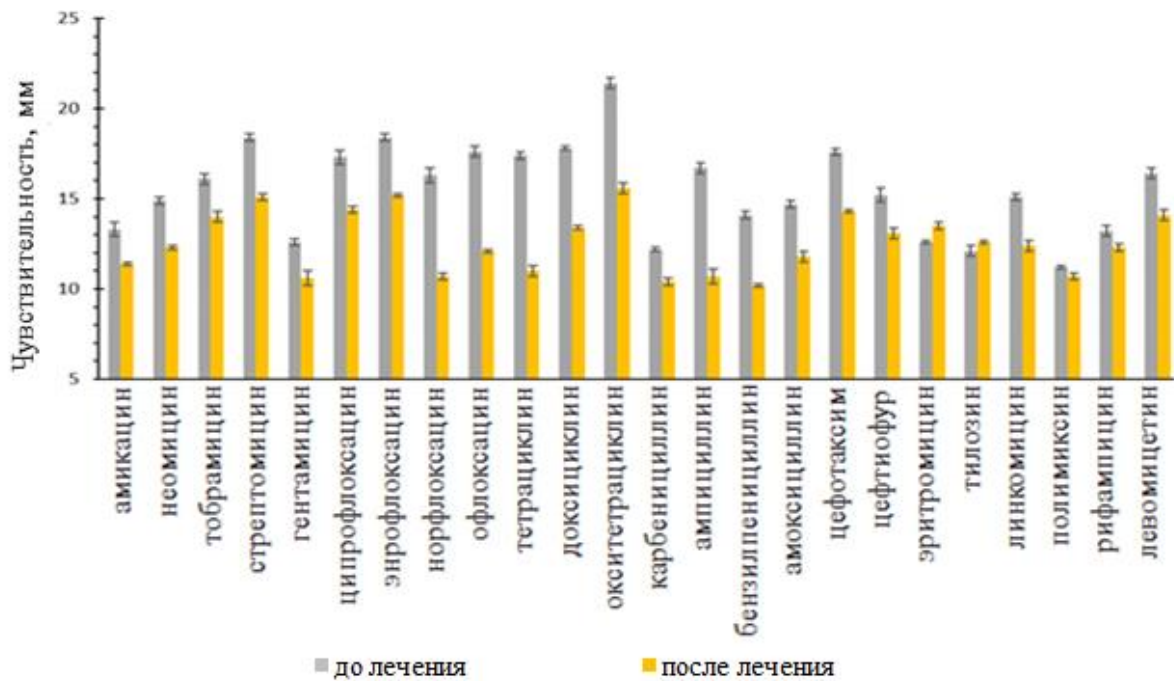


Рисунок 25 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик

В группе без эффлюкс эффекта после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит зафиксирован рост чувствительности изолятов (100,0%) к 24-м антибактериальным препаратам: амикацину, неомицину, тобрамицину, стрептомицину, гентамицину, ципрофлоксацину, энрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, карбенициллину, доксициклину, окситетрациклину, карбенициллину, ампициллину, пенициллину, амоксициллину, цефотаксиму, цефтиофуру, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомецетину (рис. 26).

В результате исследований установлено, что после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров Арговитом в группе с эффлюкс эффектом (рис. 27) отмечен рост чувствительности (87,5%) к 21-му антибактериальному препарату: амикацину, неомицину, тобрамицину, стрептомицину, гентамицину, ципрофлоксацину, энрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, ампициллину, карбенициллину, пенициллину, амоксициллину, цефотаксиму, цефтиофуру, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомецетину, с незначительным снижением чувствительности изолятов (12,5%) к 3-м антибиотикам (тетраамицину, доксициклину, окситетрациклину).

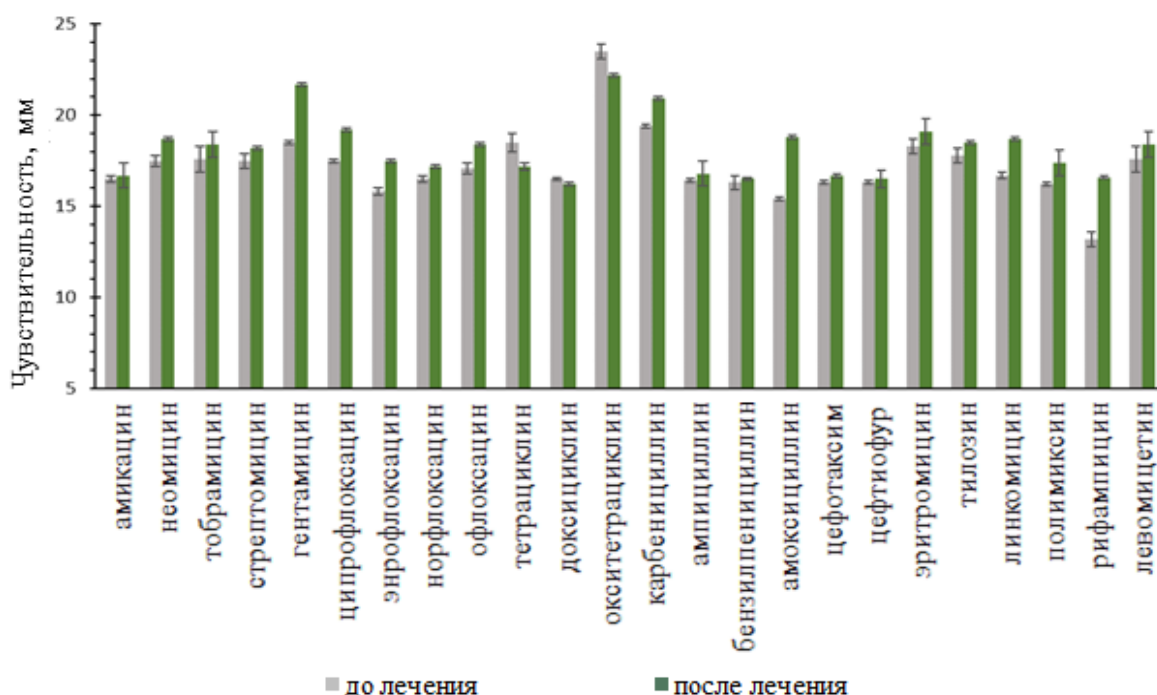


Рисунок 26 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит

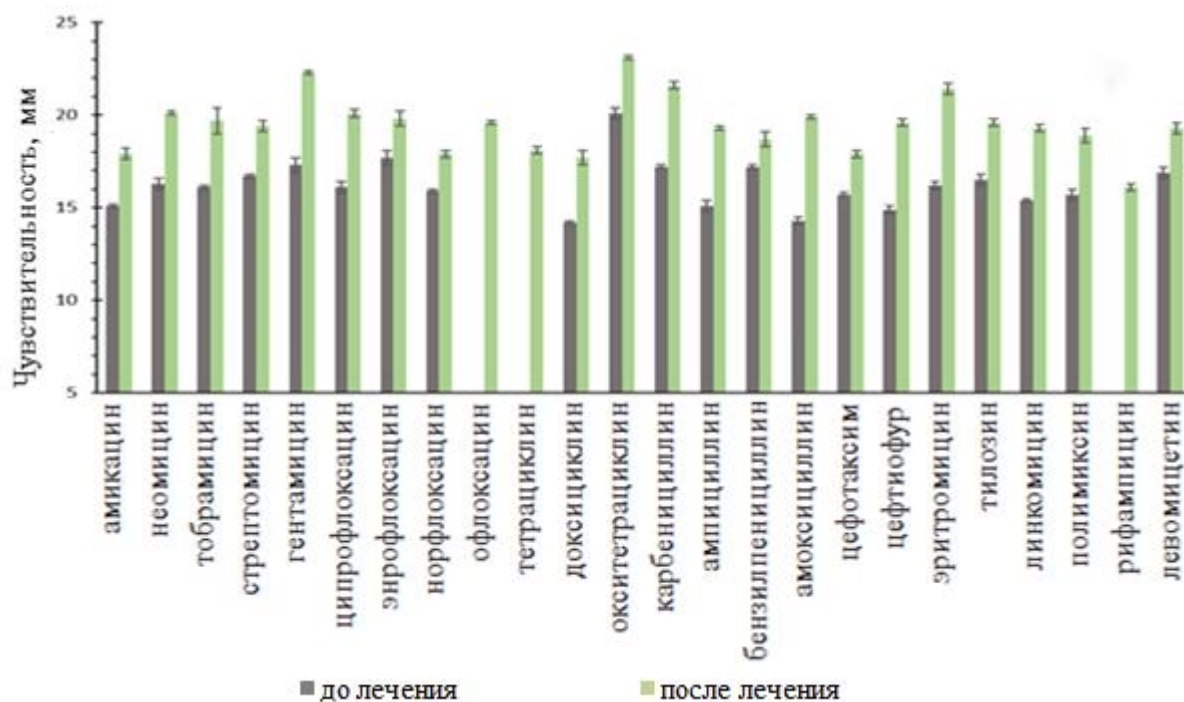


Рисунок 27 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит

Таким образом, после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит группе без эффлюкс эффекта отмечено

увеличение чувствительности изолятов на 12,5%. Результаты исследований указывают на то, что наночастицы серебра, входящие в состав препарата, способны повышать чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп, что частично объясняется уменьшением количества изолятов с эффлюкс эффектом после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров.

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр в группе с эффлюкс эффектом отмечено снижение чувствительности у *S.aureus* на 80,0% к антибактериальным препаратам: стрептомицину, норфлоксацину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксицилину, окситетрациклину, бензилпенициллину, амоксициллину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомицетину относительно показателей до лечения (рис. 28).

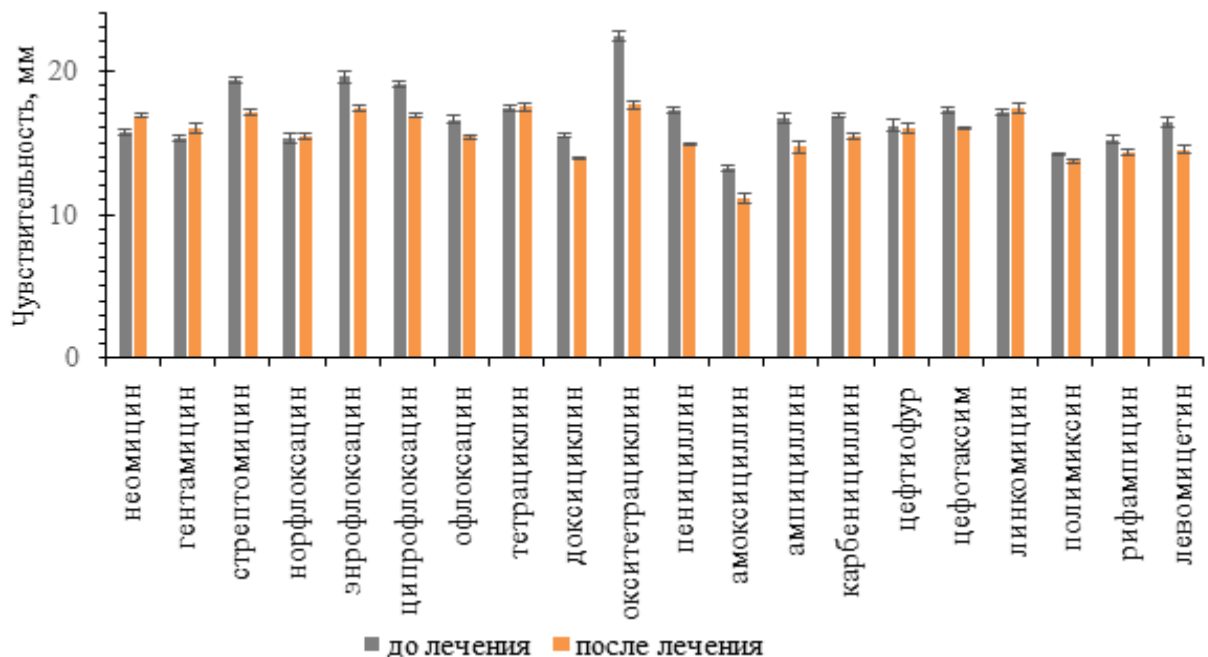


Рисунок 28 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр

В то время как в группе без эффлюкс эффекта после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр

выявлено снижение чувствительности у *S.aureus* на 70,0% к антибактериальным препаратам: стрептомицину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксицилину, окситетрациклину, бензилпенициллину, амоксициллину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, полимиксину, рифампицину. Также отмечен незначительный рост чувствительности к 30,0% антибиотикам: неомицину, гентамицину, норфлоксацину, тетрациклину, линкомицину, левомицетину, относительно показателей до лечения (рис. 29).

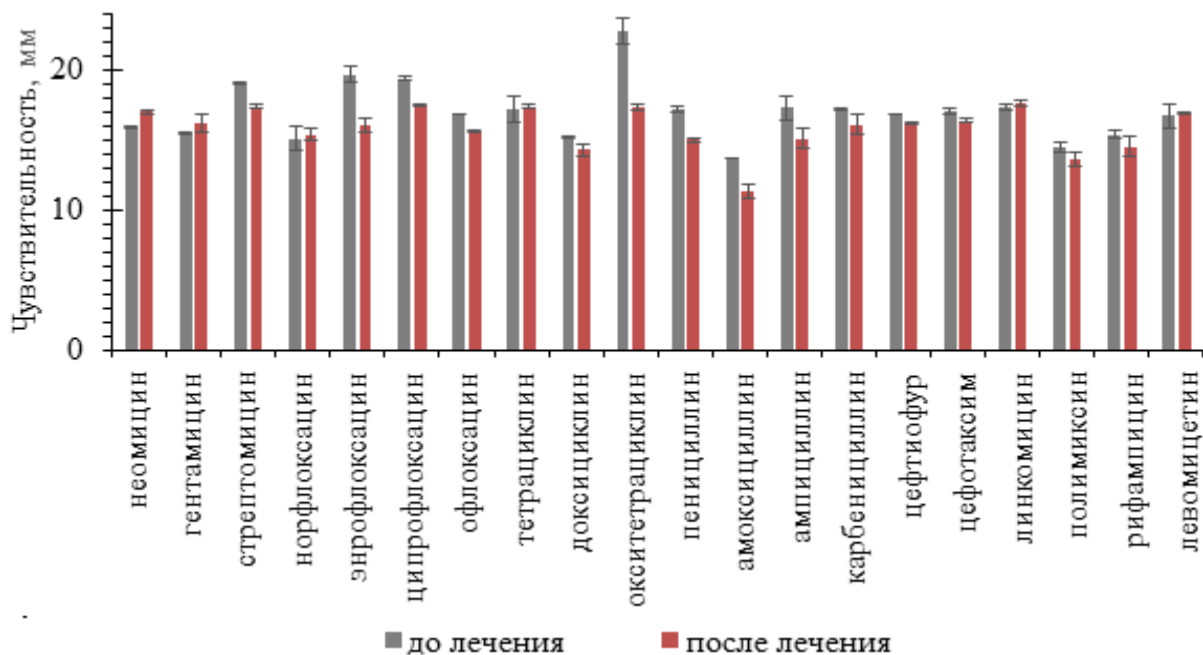


Рисунок 29 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит-Д отмечен рост чувствительности у *S.aureus* на 80,0% к антибактериальным препаратам: неомицину, гентамицину, стрептомицину, норфлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, доксициклину, бензилпенициллину, амоксициклину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, полимиксину, левомицетину, относительно показателей до лечения (рис. 30).

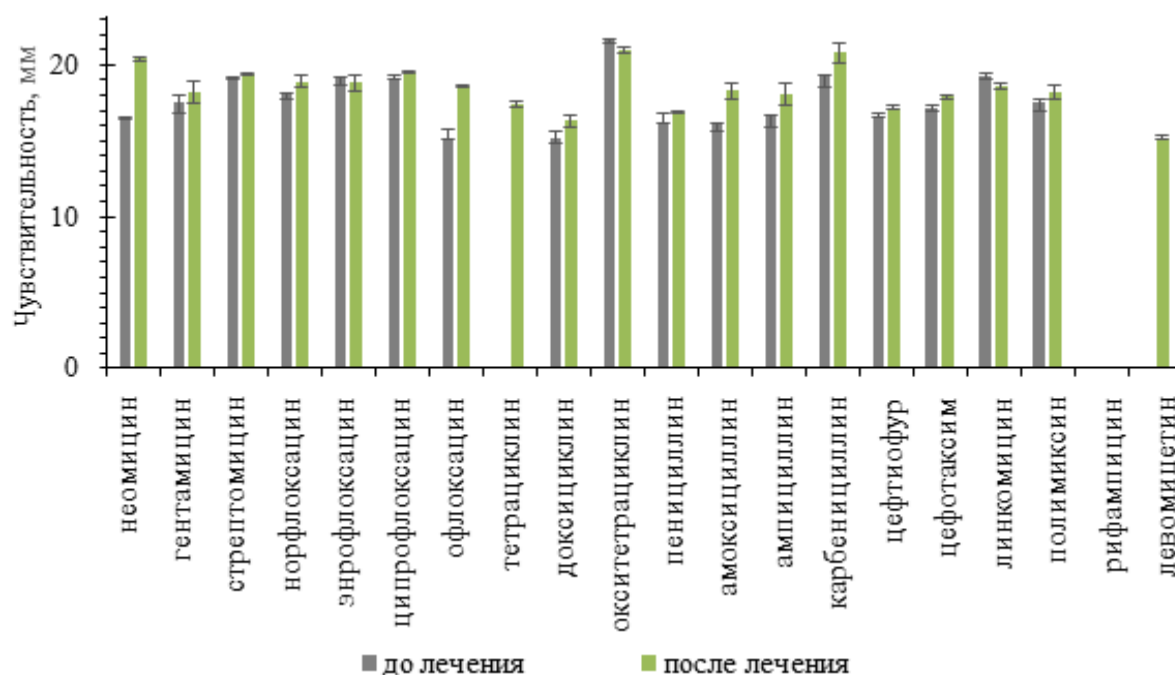


Рисунок 30 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечен рост чувствительности у *S.aureus* на 85,0% к антибактериальным препаратам: неомицину, гентамицину, стрептомицину, норфлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, доксициллину, бензилпенициллину, амоксициллину, ампициллину, карбенициллину, цефтиофуру, цефотаксиму, полимиксину, левомицетину, относительно показателей до лечения.

Таким образом, после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д в группе без эффлюкс эффекта отмечено увеличение чувствительности изолятов на 5,0%. Результаты исследований указывают на то, что наночастицы серебра входящие в состав лекарственной композиции способны повышать чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп, что частично объясняется уменьшением количества изолятов с эффлюкс эффектом после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров (рис. 31).

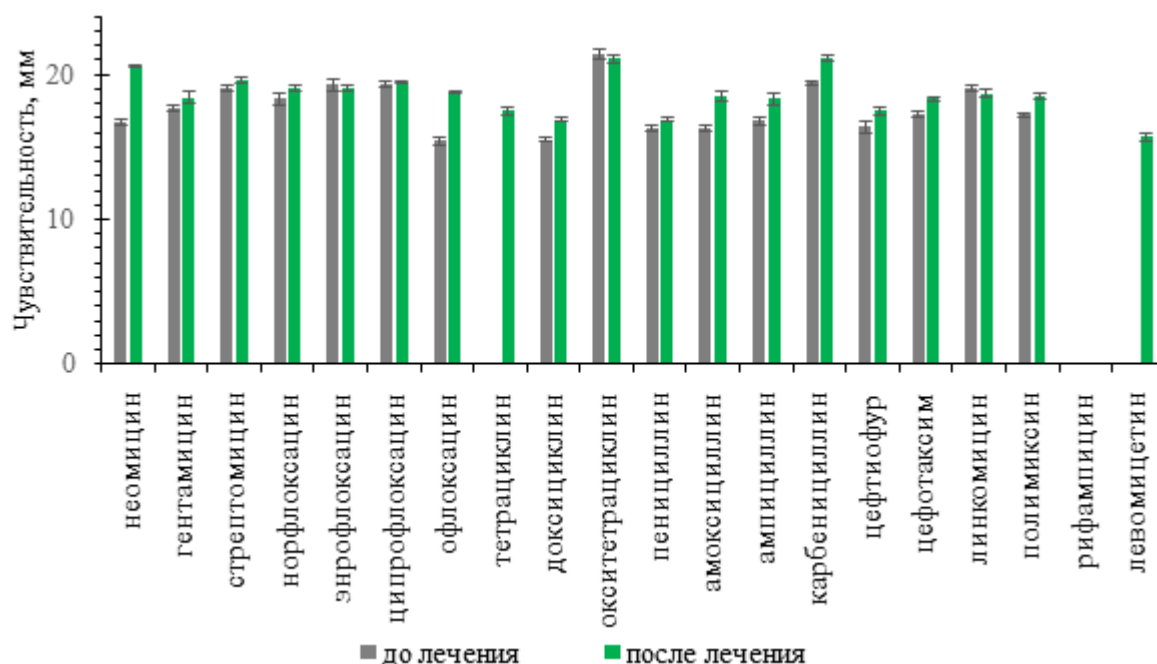


Рисунок 31 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д

2.2.3.1.7 Влияние генетических маркеров резистентности микроорганизмов, изолированных у коров, больных гнойно-катаральным эндометритом при лечении лекарственными средствами на основе серебра

Интерпретация результатов проводилась на основании наличия или отсутствия пересечения кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линии. Значение порогового цикла выставляли в соответствии с инструкциями по применению используемых тест систем (табл. 53).

Некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris*) несут по одному из генов β -лактамаз, но большинство имеет одновременно два гена в разных сочетаниях.

Таблица 53 – Используемые режимы амплификации

Ген	Температурный режим амплификации	Количество циклов
МecA	95°C – 1 мин 30 сек 95°C – 15 сек 60°C – 30 сек (считывание) 72°C – 40 сек	40
blaGES	95°C – 1 мин 30 сек 95°C – 15 сек 60°C – 30 сек (считывание) 72°C – 40 сек	40
blaDHA	95°C – 1 мин 30 сек 95°C – 15 сек 60°C – 30 сек (считывание) 72°C – 40 сек	40

В результате исследования установлено, что до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик распространение гена blaGES, определяющего резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, обнаружено у 12,5% проб, выделенных из маточно-влагалищной слизи, в то время как после терапии присутствие гена blaGES выявлено в 37,5% проб. Отмечено, что устойчивость микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* связана с наличием гена GES у групп ферментов 2be и 2f бета-лактамаз расширенного спектра на основе серина (ESBL), принадлежащих к молекулярному классу A, способных гидролизовать пенициллины, цефалоспорины, монобактамы.

Распространение гена blaDHA, определяющего резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, выявлено у 8,3% проб, выделенных из маточно-влагалищной слизи до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Метробиотик, в то время как после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Метробиотик отмечено присутствие гена blaDHA в 29,2%. В своих исследованиях Wolte D.J. (2013), Nakaye M. (2014) установили, что наличие устойчивости изолятов семейства *Enterobacteriaceae* связана с присутствием *AmpC*- β лактамаз гена blaDHA, опосредующего резистентность к пенициллинам, цефалоспорином и комбинациям ингибиторов β -лактамам / β -ингибиторам, в то время как их

избыточная экспрессия придает устойчивость к цефалоспорином широкого спектра действия, включая цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим (табл. 54).

Таблица 54 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных до лечения препаратом Метробиотик у больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	14,3	40,0
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	12,5	37,5
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	8,3	29,2
<i>S.enteritidis</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	4,3	30,4
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	13,0	43,5
<i>P.vulgaris</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	11,8	41,2
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	5,9	58,8

Идентификация генетических детерминант резистентности микроорганизмов из маточно-влагалищной слизи у коров до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Метробиотик выявила ген MecA в 14,2% проб *S.aureus*, в то время как после лечения выявлено присутствие гена MecA в 40,0% проб. В работе Зайцева А.А. с соавт. (2003) установлено, что резистентность *Staphylococcus spp.* связана с наличием гена MecA, кодирующего пенициллин связывающий белок РВР-2а, обладающий низкой аффинностью к β -лактамам. Присутствие белка свидетельствует о резистентности ко всем β -лактамным антибиотикам с непредсказуемой клинической эффективностью данного класса препаратов (И.А. Карпов, 2005).

Распространение генов blaGES, blaDHA, определяющих резистентность *S. enteritidis* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, выявлено в 4,3 и 13,0% проб, изолированных из маточно-влагалищной слизи до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Метробиотик, в то время как после терапии выявлено присутствие генов blaGES, blaDHA в 30,4 и 43,5% пробах, соответственно. К механизму устойчивости большинства клинических штаммов *Salmonella spp.* относится продукция бета лактамаз (обеспечивающих к пенициллинам) и β -лактамаз расширенного спектра действия, обеспечивающие устойчивость к цефалоспорином (Афонюшкин В.Н., 2018).

При идентификации генетических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из маточно-влагалищной слизи у коров до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита Метробиотиком, выявлены гены blaGES, blaDHA в 11,8 и 5,9% пробах соответственно. В то время как после лечения гнойно-катарального эндометрита коров Метробиотиком выявлено присутствие генов blaGES и blaDHA в 41, 2 и 58,8% пробах *P. vulgaris* соответственно.

Наличие генов blaGES, blaDHA, обуславливающих устойчивость *E. coli* к цефалоспорином и пенициллинам, обнаружено в 12,5 и 8,3% пробах, изолированных из маточно-влагалищной слизи у коров до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговит, тогда как после лечения коров препаратом Арговит установлено присутствие генов blaGES, blaDHA в 8,3 и 4,2% пробах, соответственно.

Распространение генов blaGES, blaDHA определяющих резистентность *S. enteritidis* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам выявлены в 13,0 и 8,7% пробах выделенных из маточно-влагалищной слизи до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит. Вслед за тем после терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговит установили присутствие генов blaGES, blaDHA в 8,7 и 4,3% пробах соответственно (табл. 55).

Таблица 55 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных до лечения препаратом Арговит, у больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	14,8	5,7
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	12,5	8,3
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	8,3	4,2
<i>S.enteritidis</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	13	8,7
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	8,7	4,3
<i>P.vulgaris</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	29,4	17,6
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	23,5	11,8

Идентификация генетических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из маточно-влагищной слизи коров, до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговит выявила гены blaGES, blaDHA в 29,4 и 23,5% пробах соответственно. В то время как после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров антибактериальным препаратом выявлено присутствие генов blaGES, blaDHA в 17,6 и 11,8% пробах *P.vulgaris* соответственно.

Определение генетических детерминант резистентности микроорганизмов из маточно-влагищной слизи у коров, до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Арговит установлен ген MecA в 14,8% пробах *S.aureus*, в то время как после лечения установлено наличие гена MecA в 5,7% пробах.

Таким образом, установлено, что после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров антибактериальным препаратом Метробиотик отмечен рост

удельной доли изолятов *S.aureus* с геном *MecA* на 25,7%. Так же отмечен прирост выявляемости генов *blaGES* на 25,0%, *blaDHA* – на 20,9% у *E.coli*. В то время как после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит установлено снижение удельной величины изолятов *S.aureus*, несущих ген *MecA*, на 9,1%, также отмечено снижение выявляемости генов *blaGES*, *blaDHA* у *E.coli* на 4,2 и 4,1%, у *S.enteritidis* – на 4,3 и 4,4%, у *P.vulgaris* – на 11,8 и 11,7% соответственно.

В результате исследования установлено, что некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris*) несут по одному из генов β -лактамаз, но большинство имеет одновременно два гена в разных сочетаниях (табл. 56).

Таблица 56 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных до лечения препаратом Тетраметр, у больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	<i>MecA</i>	18,4	42,1
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	<i>blaGES</i>	19,2	34,6
	пенициллины, цефалоспорины	<i>blaDHA</i>	26,9	42,3
<i>S.enteritidis</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	<i>blaGES</i>	15,0	40,0
	пенициллины, цефалоспорины	<i>blaDHA</i>	25,0	45,0
<i>P.vulgaris</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	<i>blaGES</i>	13,3	40,0
	пенициллины, цефалоспорины	<i>blaDHA</i>	13,3	20,0

В результате исследований установлено, что до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Тетраметр распространение генов

blaGES, blaDHA, определяющих резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, обнаружено в 19,2 и 26,9% проб, изолированных из маточно-влагалищной слизи, в то время как после терапии выявлено присутствие генов blaGES, blaDHA в 34,6 и 42,3% проб соответственно.

Идентификация генетических детерминант резистентности микроорганизмов из маточно-влагалищных выделений у коров, до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Тетраметр выявила ген MecA в 18,4% проб *S.aureus*, в то время как после лечения установлено присутствие гена MecA в 42,1% проб.

Распространение генов blaGES и blaDHA, определяющих резистентность *S.enteritidis* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, выявлено в 15,0 и 25,0% проб, изолированных из маточно-влагалищной слизи, до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита препаратом Тетраметр, тогда как после терапии выявлено присутствие генов blaGES и blaDHA в 40,0 и 45,0% проб, соответственно.

Идентификация генетических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из маточно-влагалищных выделений у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом до лечения препаратом Тетраметр выявила гены blaGES, blaDHA в 13,3% *P.vulgaris*, в то время как после лечения – выявлено присутствие генов blaGES, blaDHA в 40,0 и 20,0% проб соответственно.

Наличие генов blaGES и blaDHA, обуславливающих устойчивость *E.coli* к цефалоспорином и пенициллинам, обнаружено в 34,6 и 26,9% проб, изолированных из маточно-влагалищной слизи у коров до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита лекарственной композицией Арговит-Д, тогда как после лечения установлено присутствие генов blaGES и blaDHA в 7,7% проб соответственно (табл. 57).

Распространение генов blaGES и blaDHA, определяющих резистентность *S.enteritidis* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, выявлены в 30,0 и 25,0% проб, выделенных из маточно-влагалищной слизи до лечения

послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д. Вслед за тем, после терапии установили присутствие генов blaGES и blaDHA в 10,0% проб соответственно.

Таблица 57 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных до лечения лекарственной композицией Арговит-Д, у больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом коров

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	28,9	7,9
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	34,6	7,7
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	26,9	7,7
<i>S.enteritidis</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	30,0	10,0
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	25,0	10,0
<i>P.vulgaris</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	40,0	6,7
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	40,0	13,3

При определении генетических детерминант резистентности микроорганизмов из маточно-влагалищных выделений у коров до лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита лекарственной композицией Арговит-Д установлен ген MecA в 28,9% проб ДНК *S.aureus*.

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Тетраметр установлено присутствие гена MecA в 13,3% проб, что на 15,6% больше по сравнению с результатами до лечения.

В результате исследования установлено, что после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д

отмечено снижение количества выявляемых генов blaGES и blaDNA ДНК у *P.vulgaris* на 33,0 и 26,7% соответственно.

2.2.3.1.8 Экономическая эффективность применения лекарственных средств на основе серебра (в сравнении с препаратами других групп) при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров

Оценку экономической эффективности применения препаратов Арговит и Метробиотик при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров проводили с учетом данных представленных в таблице 58.

Таблица 58 – Исходные данные и экономическая эффективность препаратов Арговит и Метробиотик при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров

Показатель	Группа	
	Метробиотик	Арговит
Число коров в группе	100	100
Продолжительность лечения, сут.	14,1±0,6	7,8±0,1
Стоимость 1 дозы препарата, руб.	55	40
На курс лечения по группе, руб.	55593,4	22354,4
Ущерб от потери приплода, руб	123986,6	9537,4
Ущерб от снижения продуктивности животных, руб.	217350	112050
Предотвращенный экономический ущерб, руб.	147093,4	366842,6
Экономический эффект ветеринарных мероприятий, руб.	91500	344488,2
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, руб.	1,64	15,4

Стоимость одной дозы Арговита при внутриматочном введении равна 40 рублям, а цена одной дозы Метробиотика – 55 рублей.

Затраты на лечение коров, больных гнойно-катаральным эндометритом, определяли по формуле:

$$Зв = O_{мз} + O_{т} + O_{нф}, \text{ где} \quad (1)$$

$O_{мз}$ – материальные затраты на препараты;

$O_{т}$ – затраты на оплату труда при выполнении лечебных манипуляций;

$O_{нф}$ – налоговые отчисления.

Затраты при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров рассчитывали согласно формуле:

$$\text{ОМЗ} = \text{Ц}_{\text{пр.}} \cdot \text{К з.ж.} \cdot \text{С}_{\text{терапии}} \quad (2)$$

где, $\text{Ц}_{\text{пр.}}$ – цена препарата (по группе), руб.;

К з.ж. – количество заболевших животных, гол.;

$\text{С}_{\text{терапии}}$ – количество внутриматочных введений на курс лечения, гол.

Затраты при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров составили:

$$\text{ОМЗ}_{\text{Арговит}} = 40 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 3,9 \text{ введений} = 15600 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{Метробиотик}} = 55 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 7,1 \text{ введение} = 39050 \text{ руб.}$$

Расчет трудовых затрат для лечения гнойно-катарального эндометрита коров.

$$\text{От} = \text{В}_o \cdot \text{К з.ж.} \cdot \text{М} : \text{Ч} \quad (3)$$

где, В_o – время, затраченное ветеринарным врачом на обработку одного животного, мин;

К з.ж. – количество заболевших животных, гол.;

М – количество внутриматочных введений препарата на курс лечения, раз;

Ч – часовая ставка, мин;

Трудовые затраты при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров составили:

$$\text{От}_{\text{Арговит}} = 6 \text{ мин/гол.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 3,45 \text{ введений} : 60 \text{ мин} = 34,5 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{Метробиотик}} = 6 \text{ мин/гол.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 7,1 \text{ введений} : 60 \text{ мин} = 84,5 \text{ ч}$$

Расчет оплаты труда (ОпТВ) ветеринарного врача за один час определяли по формуле:

$$\text{ОпТВ} = \text{Мо} : \text{Рн} \quad (4)$$

где, Мо – месячный оклад ветеринарного врача, руб.;

Рн – рабочая неделя по 8 ч (166 ч)

$$\text{ОпТВ} = 25000 \text{ руб.} : 166 \text{ ч} = 150,6 \text{ руб. час}$$

Расчет заработной платы проводили по формуле:

$$\text{Зв.} = \text{ОпТВ} * \text{От} \quad (5)$$

Где, ОпТВ – зарплата ветеринарного врача за 1 час;

От – трудовые затраты.

Зарплата ветеринарного врача при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров равнялась:

$$\text{Зв}_{\text{арговит}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 34,5 \text{ ч} = 5195,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{метробиотик}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 84,5 \text{ ч} = 12725,7 \text{ руб.}$$

Расчет налоговых отчислений (Онф) от зарплаты ветеринарного врача за затраченное время при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров.

$$\text{Онф} = \text{Зв} \cdot \text{ЕСН} (30 \%) : 100 \% \quad (6)$$

где, Зв – зарплата ветеринарного врача, руб.

ЕСН – налоговые отчисления

$$\text{Онфл}_{\text{Арговит}} = 5195,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1558,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{Метробиотик}} = 12725,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 3817,7 \text{ руб.}$$

Затраты на проведение ветеринарных мероприятий при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров рассчитывали по формуле 1.

$$\text{Зв}_{\text{Арговит}} = 15600 \text{ руб.} + 5195,7 \text{ руб.} + 1558,7 \text{ руб.} = 22354,4 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{Метробиотик}} = 39050 \text{ руб.} + 12725,7 \text{ руб.} + 3817,7 \text{ руб.} = 55593,4 \text{ руб.}$$

Расчет экономического ущерба при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров, осуществляли по формуле:

$$\text{У общий} = \text{У2} + \text{У5} \quad (7)$$

где, У2 – ущерб от снижения продуктивности, руб.;

У5 – ущерб от потери приплода, руб.

Расчет экономического ущерба от снижения продуктивности животных, определяли по формуле:

$$\text{У2} = \text{Мз} \cdot (\text{Вз} - \text{Вб}) \cdot \text{Т} \cdot \text{Ц}, \quad (8)$$

где Мз – число заболевших животных, гол.;

Вз и Вб – среднесуточный удой, от здоровых и больных животных, л;

Т – средняя длительность наблюдения, дн.;

Ц – цена реализации одного литра молока, руб.

$$\text{У2}_{\text{арговит}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 14 \text{ л}) \cdot 8,3 \text{ дн.} \cdot 27 \text{ руб.} = 112050 \text{ руб.}$$

$$\text{У2}_{\text{метробиотик}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 14 \text{ л}) \cdot 16,1 \text{ дн.} \cdot 27 \text{ руб.} = 217350 \text{ руб.}$$

Ущерб от потери приплода рассчитывали по формуле:

$$\text{У5} = \text{Кр} \cdot (\text{Рв} - \text{Рф}) \cdot \text{Сп} \quad (9)$$

где, Кр – коэффициент рождаемости по плану (0,95)

Рв – контингент маток расплода, гол.;

Рф – количество родившихся телят, шт.;

Сп – стоимость 1 теленка при рождении, руб.

Цену теленка при рождении определяли по формуле:

$$C_T = 3,61 \cdot Ц \quad (10)$$

где, 3,61 – количество молока надоенного за счет кормов, расходуемых на получение теленка от коров, ц;

Ц – стоимость 1 ц молока базисной жирности, руб.

В 1 ц – 100 кг, 1 кг – 1,03 литров молока, значит стоимость 1ц молока = 1,03 л · 100 кг · 27 руб. = 2781 руб.

$C_T = 3,61 \cdot 2781 \text{ руб.} = 10039,4 \text{ руб.}$

$У5_{\text{арговит}} = 0,95 \cdot (100 \text{ гол.} - 99 \text{ гол.}) \cdot 10039,4 \text{ руб.} = 9537,4 \text{ руб.}$

$У5_{\text{метробиотик}} = 0,95 \cdot (100 \text{ гол.} - 87 \text{ гол.}) \cdot 10039,4 \text{ руб.} = 123986,6 \text{ руб.}$

Общую сумму экономического ущерба рассчитывали по формуле 7.

$У_{\text{общ. Арговит}} = 112050 \text{ руб.} + 9537,4 \text{ руб.} = 121587,4 \text{ руб.}$

$У_{\text{общ. Метробиотик}} = 217350 \text{ руб.} + 123986,6 \text{ руб.} = 341336,6 \text{ руб.}$

Ущерб, предотвращенный в результате лечения животных, определяли согласно формуле:

$$П_{у1} = M_o \cdot K_{з1} \cdot K_{п} \cdot Ц \cdot T - У \quad (11)$$

где, $M_{п}$ – число восприимчивых животных в хозяйстве, гол.;

$K_{з}$ – коэффициент возможной заболеваемости животных;

$K_{п}$ – удельная величина потерь основной продукции, л;

Ц – средняя закупочная цена продукции, руб.;

T – длительность наблюдения за изменением продуктивности животных, сут.;

У – сумма ущербов нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных, руб.

Удельную величину потерь основной продукции рассчитывали по формуле:

$$K_{п} = M_{п} \cdot (B_3 - B_6) \cdot M : M_{п}, \quad (12)$$

где, $M_{п}$ – число переболевших животных, гол.;

B_3 – среднесуточный удой от здоровых коров, л;

B_6 – цена реализации единицы продукции, руб.;

М – длительность терапии, сут.

$$\text{Пу1}_{\text{Арговит}} = 100 \text{ гол.} \cdot 0,45 \cdot 40,2 \text{ кг} \cdot 270 \text{ руб.} - 121587,4 \text{ руб.} = 366842,6 \text{ руб.}$$

$$\text{Пу1}_{\text{Метробиотик}} = 100 \text{ гол.} \cdot 0,45 \cdot 40,2 \text{ кг} \cdot 270 \text{ руб.} - 341336,6 \text{ руб.} = 147093,4 \text{ руб.}$$

Экономический эффект, ветеринарных мероприятий рассчитывали по формуле:

$$\text{Эв} = \text{Пу} - \text{Зв} \quad (13)$$

где, Пу – предотвращенный ущерб, вследствие проведения ветеринарных манипуляций, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$$\text{Эв}_{\text{Арговит}} = 366842,6 \text{ руб.} - 22354,4 \text{ руб.} = 344488,2 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{Метробиотик}} = 147093,4 \text{ руб.} - 55593,4 \text{ руб.} = 91500 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, вкладываемых в терапию маститов у коров рассчитывали по формуле:

$$\text{Эр} = \text{Эв} : \text{Зв} \quad (14)$$

где, Эв – Экономический эффект, ветеринарных мероприятий, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$$\text{Эр}_{\text{Арговит}} = 344488,2 \text{ руб.} : 22354,4 \text{ руб.} = 15,4 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{Метробиотик}} = 91500 \text{ руб.} : 55593,4 \text{ руб.} = 1,64 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на один рубль затрат при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит составила 15,4 руб., что в 9,4 раз больше по сравнению с препаратом Метробиотик.

Оценку экономической эффективности применения *лекарственной композиции Арговит-Д и антибактериального препарата Тетраметр* при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров проводили с учетом данных представленных в таблице 59.

Таблица 59 – Исходные данные и экономическая эффективность лекарственной композиции Арговит-Д и антибактериального препарата Тетраметр при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров

Показатель	Группа	
	Тетраметр	Арговит-Д
Число коров в группе	100	100
Продолжительность лечения, сут.	14,1±0,6	6,9±0,1
Средний срок выбраковки молока, сут.	20,1	7,9
Стоимость 1 дозы препарата, руб.	55	50
На курс лечения по группе, руб.	55593,4	24004
Ущерб от потери приплода, руб.	95374,3	9537,4
Ущерб от снижения продуктивности животных, руб.	271350	106650
Предотвращенный экономический ущерб, руб.	64600,7	315137,6
Экономический эффект ветеринарных мероприятий, руб.	9007,3	291133,6
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, руб.	0,16	12,1

Материальные затраты на лечение одной коровы лекарственной композицией Арговит-Д составили 50 руб. Материальные затраты на лечение одной коровы препаратом Тетраметр составили 55 рублей.

Затраты на лечение коров больных гнойно-катаральным эндометритом, определяли по формуле:

$$Зв = O_{мз} + O_{т} + O_{нф}, \text{ где} \quad (1)$$

$O_{мз}$ – стоимость препаратов, руб.;

$O_{т}$ – оплата труда ветеринарных специалистов, руб.;

$O_{нф}$ – налоговые отчисления.

Материальные затраты при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров, определяли согласно формулы:

$$O_{мз} = Ц_{пр.} \cdot K_{з.ж.} \cdot C_{терапии} \quad (2)$$

где, $Ц_{пр.}$ – цена препарата (по группе), руб.;

$K_{з.ж.}$ – количество заболевших животных, гол.;

$C_{терапии}$ – количество внутриматочных введений на курс лечения, гол.

Материальные затраты при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров:

$$O_{мз \text{ Арговит-Д}} = 50 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 3,45 \text{ введений} = 17250 \text{ руб.}$$

$$O_{мз \text{ Тетраметр}} = 55 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 7,1 \text{ введение} = 39050 \text{ руб.}$$

Расчет трудовых затрат для лечения гнойно-катарального эндометрита у коров определяли по формуле:

$$От = В_о \cdot К_{з.ж.} \cdot М : Ч \quad (3)$$

где, $В_о$ – время, затраченное ветеринарным врачом на обработку одного животного, мин;

$К_{з.ж.}$ – количество заболевших животных, гол.;

$М$ – количество внутриматочных введений на курс лечения, раз;

$Ч$ – часовая ставка, мин;

Трудовые затраты при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров составили:

$$От_{\text{Арговит-Д}} = 6 \text{ мин/гол} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 3,45 \text{ введений} : 60 \text{ мин} = 34,5 \text{ ч}$$

$$От_{\text{Тетрамет}} = 6 \text{ мин/гол.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 7,1 \text{ введений} : 60 \text{ мин} = 84,5 \text{ ч}$$

Расчет оплаты труда (ОпТВ) ветеринарного врача за 1 час, проводили по формуле:

$$ОпТВ = Мо : Рн \quad (4)$$

где, $Мо$ – месячный оклад ветеринарного специалиста, руб.;

$Рн$ – рабочая неделя по 8 ч (166 ч)

$$ОпТВ = 25000 \text{ руб.} : 166 \text{ ч} = 150,6 \text{ руб. час}$$

Расчет заработной платы проводили по формуле:

$$Зв. = ОпТВ \cdot От \quad (5)$$

Где, $ОпТВ$ – зарплата ветеринарного врача за 1 час;

$От$ – трудовые затраты.

Зарплата ветеринарного врача при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров равнялась:

$$Зв_{\text{Арговит-Д}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 34,5 \text{ ч} = 5195,7 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{Тетраметр}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 84,5 \text{ ч} = 12725,7 \text{ руб.}$$

Расчет налоговых отчислений ($Онф$) от зарплаты ветеринарного врача за потраченное время при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров рассчитывали по формуле:

$$Онф = Зв \cdot ЕСН (30 \%) : 100 \% \quad (6)$$

где, $Зв$ – зарплата ветеринарного специалиста, руб.

$ЕСН$ – налоговые отчисления

$$\text{Онфл}_{\text{Арговит-Д}} = 5195,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1558,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{Тетраметр}} = 12725,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 3817,7 \text{ руб.}$$

Затраты на проведение ветеринарных мероприятий при терапии гнойно-катарального эндометрита у коров рассчитывали согласно формуле 1.

$$\text{Зв}_{\text{Арговит-Д}} = 17250 \text{ руб.} + 5195,7 \text{ руб.} + 1558,7 \text{ руб.} = 24004 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{Тетраметр}} = 39050 \text{ руб.} + 12725,7 \text{ руб.} + 3817,7 \text{ руб.} = 55593,4 \text{ руб.}$$

Расчет экономического ущерба при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров, осуществляли по формуле:

$$У_{\text{общий}} = У2 + У5 \quad (7)$$

где, $У2$ – ущерб от снижения продуктивности, руб.;

$У5$ – экономический ущерб от потери приплода, руб.

Расчет экономического ущерба от снижения продуктивности животных, определяли по формуле:

$$У2 = Мз \cdot (Вз - Вб) \cdot Т \cdot Ц, \quad (8)$$

где $Мз$ – количество заболевших животных, гол.;

$Вз$ и $Вб$ – среднесуточный удой, от здоровых и больных животных, л;

$Т$ – средняя длительность наблюдения, сут.;

$Ц$ – средняя закупочная цена реализации одного литра молока, руб.

$$У2_{\text{Арговит-Д}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 14 \text{ л}) \cdot 7,9 \text{ дн.} \cdot 27 \text{ руб.} = 106650 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{Тетраметр}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 14 \text{ л}) \cdot 20,1 \text{ дн.} \cdot 27 \text{ руб.} = 271350 \text{ руб.}$$

Экономический ущерб от потери приплода рассчитывали по формуле:

$$У5 = Кр \cdot (Рв - Рф) \cdot Сп \quad (9)$$

где, $Кр$ – коэффициент рождаемости по плану (0,95)

$Рв$ – контингент маток расплода, гол.;

$Рф$ – количество родившихся телят, шт.;

$Сп$ – стоимость 1 теленка при рождении, руб.

Цену теленка при рождении определяли по формуле:

$$Ст = 3,61 \cdot Ц \quad (10)$$

где, 3,61 – количество молока, которое можно получить за счет кормов, расходуемых на получение теленка от молочных коров, ц;

Ц – закупочная стоимость 1 ц молока базисной жирности, руб.

В 1 ц – 100 кг, 1 кг – 1,03 литров молока, значит стоимость 1 ц молока =
 $= 1,03 \text{ л} \cdot 100 \text{ кг} \cdot 27 \text{ руб.} = 2781 \text{ руб.}$

$Ст = 3,61 \cdot 2781 \text{ руб.} = 10039,4 \text{ руб.}$

$У5_{\text{арговит-Д}} = 0,95 \cdot (100 \text{ гол.} - 99 \text{ гол.}) \cdot 10039,4 \text{ руб.} = 9537,4 \text{ руб.}$

$У5_{\text{тетраметр}} = 0,95 \cdot (100 \text{ гол.} - 90 \text{ гол.}) \cdot 10039,4 \text{ руб.} = 95374,3 \text{ руб.}$

Общую сумму экономических ущербов рассчитывали по формуле 7.

$У_{\text{общ. Арговит-Д}} = 106650 \text{ руб.} + 9537,4 \text{ руб.} = 116187,4 \text{ руб.}$

$У_{\text{общ. Тетраметр}} = 271350 \text{ руб.} + 95374,3 \text{ руб.} = 366724,3 \text{ руб.}$

Предотвращенный ущерб определяли согласно формуле:

$$Пу1 = Мп \cdot Кз1 \cdot Кп \cdot Ц \cdot Т - У \quad (11)$$

где, Мп – число восприимчивых животных в хозяйстве гол.;

Кз – коэффициент возможной заболеваемости животных;

Кп – удельная величина потерь основной продукции, л;

Ц – средняя закупочная цена продукции, руб.;

Т – длительность наблюдения за изменением продуктивности животных, сут.;

У – сумма ущерба нанесенного хозяйству вследствие переболевания животных, руб.

Удельную величину потерь основной продукции рассчитывали по формуле:

$$Кп = Мп \cdot (В - Вб) \cdot М : Мп, \quad (12)$$

где, Мп – число переболевших животных, гол.;

Вз – среднесуточный удой от здоровых коров, л;

Вб – цена реализации единицы продукции, руб.;

М – длительность терапии, сут.

$Пу1_{\text{Арговит-Д}} = 100 \text{ гол.} \cdot 0,45 \cdot 35,5 \text{ кг} \cdot 270 \text{ руб.} - 116187,4 \text{ руб.} = 315137,6 \text{ руб.}$

$Пу1_{\text{Тетраметр}} = 100 \text{ гол.} \cdot 0,45 \cdot 35,5 \text{ кг} \cdot 270 \text{ руб.} - 366724,3 \text{ руб.} = 64600,7 \text{ руб.}$

Экономический эффект ветеринарных мероприятий рассчитывали по формуле:

$$Эв = Пу - Зв \quad (13)$$

где, Пу – предотвращенный ущерб, вследствие проведения ветеринарных манипуляций, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$\text{Эв}_{\text{Арговит-Д}} = 315137,6 \text{ руб.} - 24004 \text{ руб.} = 291133,6 \text{ руб.}$

$\text{Эв}_{\text{Тетраметр}} = 64600,7 \text{ руб.} - 55593,4 \text{ руб.} = 9007,3 \text{ руб.}$

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, потраченных на лечение маститов у коров.

$$\text{Эр} = \text{Эв} : \text{Зв} \quad (14)$$

где, Эв – Экономический эффект, проводимых ветеринарных мероприятий, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$\text{Эр}_{\text{Арговит-Д}} = 291113 \text{ руб.} : 24004 \text{ руб.} = 12,1 \text{ руб.}$

$\text{Эр}_{\text{Тетраметр}} = 9007,3 \text{ руб.} : 55593,4 \text{ руб.} = 0,16 \text{ руб.}$

Экономическая эффективность проведенных ветеринарных мероприятий при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д на один рубль затрат составила 12,1 руб., что в 75,6 раза больше по сравнению с препаратом Тетраметр.

2.2.3.2 Разработка рациональных схем лечения мастита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра и определение их терапевтической и экономической эффективности

2.2.3.2.1 Определение оптимальных терапевтических доз при лечении мастита у коров с помощью лекарственных средств на основе серебра

Для определения оптимальной терапевтической дозы Арговита по принципу аналогов были сформированы группы коров черно-пестрой породы, больных субклиническим, серозным и катаральным маститом. Животным вводили интрацистернально препарат Арговит в дозе от 2 до 15 мл на одно животное один раз в сутки с концентрацией действующих веществ от 5 до 15% (табл. 60).

Таблица 60 – Оптимальная терапевтическая доза препарата Арговит при лечении различных форм мастита коров

Концентрация действующего вещества	Доза, мл	Результат лечения различных форм маститов коров								
		субклинический			серозный			катаральный		
		выздоровело		срок лечения, сут	выздоровело		срок лечения, сут	выздоровело		срок лечения, сут
		гол.	%		гол.	%		гол.	%	
2% (0,26 мкг/мл)	2	5	100	5,6±0,1	5	100	6,2±0,1	5	100	7,8±0,1
	5	5	100	5,4±0,3	5	100	6,0±0,1	5	100	6,7±0,2
	10	5	100	5,3±0,1	5	100	5,8±0,3	5	100	6,2±0,1
	15	5	100	5,2±0,3	5	100	5,6±0,2	5	100	5,9±0,1
5% (0,65 мкг/мл)	2	5	100	5,1±0,1	5	100	5,5±0,1	5	100	5,7±0,3
	5	5	100	5,0±0,1	5	100	4,8±0,2	5	100	5,5±0,1
	10	5	100	4,7±0,3	5	100	4,6±0,1	5	100	5,4±0,1
	15	5	100	4,2±0,1	5	100	4,4±0,1	5	100	5,3±0,1
10% (1,3 мкг/мл)	2	5	100	4,2±0,2	5	100	4,3±0,1	5	100	5,1±0,1
	5	5	100	3,5±0,3	5	100	3,8±0,1	5	100	4,9±0,1
	10	5	100	3,2±0,4	5	100	4,1±0,2	5	100	4,8±0,1
	15	5	100	3,1±0,1	5	100	4,0±0,1	5	100	4,7±0,1
15% (1,95 мкг/мл)	2	5	100	3,0±0,3	5	100	3,9±0,1	5	100	4,6±0,1
	5	5	100	2,9±0,1	5	100	3,7±0,1	5	100	4,4±0,1
	10	5	100	2,8±0,2	5	100	3,5±0,3	5	100	4,2±0,1
	15	5	100	2,7±0,1	5	100	3,4±0,2	5	100	4,0±0,3

Перед введением препарата Арговит молоко из пораженных долей вымени выдаивали, соски дезинфицировали 70,0% спиртом. Терапевтическую эффективность препарата Арговит определяли по количеству дней лечения, окончательный срок которого устанавливали по отрицательной пробе отстаивания, а также подсчета количества соматических и бактериальных клеток.

Применение Арговита в 2 и 5%-ных концентрациях действующих веществ в дозах от 2 до 15 мл показало у коров наименьший терапевтический эффект при лечении субклинического, серозного и катарального мастита. Так, при терапии субклинического мастита у коров 2%-ным водным раствором Арговита выздоровление наступало на 5,2±0,1-5,6±0,1, серозного – на 5,6±0,2-6,2±0,1, катарального – на 5,9±0,1-7,8±0,1 сутки. Применение Арговита с 5%-ной концентрацией действующего вещества в дозах 2-15 мл на одно животное характеризуется сходными

показателями сроков выздоровления, что и его применение в 2%-ной концентрации.

Использование Арговита с 10%-ной концентрацией действующих веществ в дозе 10 мл на одно животное показало наибольший терапевтический эффект при субклиническом, серозном, катаральном маститах коров при наименьшем сроке лечения $3,2 \pm 0,4$; $4,1 \pm 0,2$; $4,9 \pm 0,1$ суток, соответственно. Однако его применение с 15%-ной концентрацией действующих веществ в дозах от 2 до 15 мл на одно животное не выявило значительного повышения терапевтической эффективности и приводило к перерасходу действующих веществ, входящих в состав Арговита.

Для определения наиболее оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции Арговит-Д по принципу аналогов были сформированы три группы коров черно-пестрой породы, больных маститом. Перед введением препарата, содержащего наночастицы серебра и ДМСО, молоко из пораженных долей вымени выдаивали, соски дезинфицировали 70% спиртом ректификатом. Терапевтическую эффективность определяли по количеству дней лечения, срок которого устанавливали по отрицательной пробе отстаивания молока, а также подсчета количества соматических и бактериальных клеток.

Животным вводили лекарственную композицию, содержащую Арговит в виде 5, 10 и 15%-ных водных растворов и ДМСО в виде 5%-ного водного раствора интрацистернально в дозах 5, 10, 15 мл 1 раз в сутки.

Применение в первой группе лекарственной композиции Арговит-Д с концентрацией действующих веществ (5%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозах от 2 до 15 мл, показали наименьшие результаты терапевтического эффекта при лечении субклинического мастита у коров.

Использование лекарственной композиции Арговит-Д во второй группе с концентрацией действующих веществ (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО), вводимой интрацистернально

в дозе 10 мл 1 раз в сутки, показало наилучший терапевтический эффект при лечении субклинического мастита коров, при котором выздоровление происходило на $2,1 \pm 0,1$ сутки.

Применение лекарственной композиции Арговит-Д в первой группе с концентрацией действующих веществ (5%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозах от 5 до 15 мл 1 раз в сутки, показало наименьший терапевтический эффект при лечении серозного мастита коров. Выздоровление в среднем наступало на $3,2 \pm 0,1$ - $3,4 \pm 0,1$ сутки.

Использование лекарственной композиции Арговит-Д во второй группе с концентрацией действующих веществ (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в сутки, показало наилучший терапевтический эффект при лечении серозного мастита коров, при котором выздоровление происходило на $2,9 \pm 0,1$ сутки.

Применение лекарственной композиции Арговит-Д в третьей группе с концентрацией действующего вещества (15%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозах от 5 до 15 мл 1 раз в сутки, характеризуется сходными показателями сроков выздоровления, что и применение препарата во второй группе (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) в дозе 10 мл.

Применение лекарственной композиции Арговит-Д в первой группе с концентрацией действующих веществ (5%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозах от 5 до 15 мл 1 раз в сутки, показало наименьший терапевтический эффект при лечении катарального мастита коров. Выздоровление в среднем наступало на $4,5 \pm 0,1$ - $4,6 \pm 0,1$ сутки (табл. 61).

Таблица 61 – Определение оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции Арговит-Д

Концентрация действующего вещества	Доза, мл	Результат лечения различных форм маститов коров								
		субклинический			серозный			катаральный		
		выздоровело		срок лечения, сут	выздоровело		срок лечения, сут	выздоровело		срок лечения, сут
		гол.	%		гол.	%		гол.	%	
Группа 1 Арговит 5% (0,65 мкг/мл) + 5% р-р ДМСО (500 мкг/мл)	5	5	100	3,3±0,2	5	100	3,4±0,1	5	100	4,6±0,1
	10	5	100	3,1±0,1	5	100	3,3±0,1	5	100	4,5±0,1
	15	5	100	2,8±0,1	5	100	3,2±0,1	5	100	4,5±0,1
Группа 2 Арговит 10% (1,3 мкг/мл) + 5% р-р ДМСО (500 мкг/мл)	2	5	100	2,6±0,1	5	100	3,1±0,2	5	100	4,2±0,2
	5	5	100	2,3±0,1	5	100	3,1±0,1	5	100	4,1±0,1
	10	5	100	2,1±0,1	5	100	2,9 ±0,1	5	100	3,9±0,1
Группа 3 Арговит 15% (1,95 мкг/мл) + 5% р-р ДМСО (500 мкг/мл)	2	5	100	2,0±0,1	5	100	2,8±0,1	5	100	3,8±0,1
	5	5	100	1,9±0,1	5	100	2,7±0,1	5	100	3,7±0,1
	10	5	100	1,7±0,1	5	100	2,6±0,1	5	100	3,6±0,1

Использование лекарственной композиции Арговит-Д во второй группе с концентрацией действующих веществ (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в сутки, показало наилучший терапевтический эффект при лечении катарального мастита коров, при котором выздоровление происходило на 3,9±0,1 сутки.

Применение лекарственной композиции Арговит-Д в третьей группе с концентрацией действующего вещества (15%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозах от 5 до 15 мл 1 раз в сутки, характеризуется сходными показателями сроков выздоровления, что и применение препарата (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) в дозе 10 мл.

Таким образом, использование лекарственной композиции Арговит-Д с концентрацией действующих веществ (10%-ный водный раствор Арговита + 5%-ный водный раствор ДМСО) интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в сутки, показало наилучший терапевтический эффект при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров.

2.2.3.2.2 Влияние лекарственных средств на основе серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных маститом с оценкой эффективности лечения

Материалом для исследования служила кровь животных до и после применения препаратов. Для эксперимента сформировали три группы коров по 30 голов в каждой: контрольную, состоящую из здоровых особей, и две опытные, включающие коров больных серозной формой мастита. Животным первой опытной группы вводили 10%-ный водный раствор Арговита в дозе 10 мл один раз в сутки до исчезновения клинических признаков болезни. Коровам второй опытной группы вводили препарат Лактобай в дозе 10 мл, два раза в день в соответствии с инструкцией по его применению. Выбор антимикробного средства был сделан на основании результатов определения антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов из секрета молочной железы больных животных.

При лечении серозного мастита у коров Арговитом средний срок терапии составил $3,1 \pm 0,3$ суток, что в два раза меньше, по сравнению со второй опытной группой. При этом отмечено снижение воспалительных процессов в вымени, характеризующееся выраженным снижением лейкоцитов в первой опытной группе животных с $13,7 \pm 0,6$ до $7,8 \pm 0,4 \times 10^9$ кл/л (на 56,9%). Во второй опытной группе животных, где для лечения серозного мастита применяли препарат Лактобай, также отмечено снижение этого показателя с $14,1 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 0,6 \times 10^9$ кл/л (на 22,3%). Содержание гемоглобина, эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов в крови животных первой и второй опытных группах до и после лечения мастита у коров изменялось незначительно (табл. 62).

Таблица 62 – Морфологические показатели крови коров до и после лечения мастита у коров

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Гемоглобин, г/л	98,7±1,1	<u>95,7±0,6</u> 96,4±0,9*	<u>98,4±0,7</u> 101,5±0,4*
Эритроциты, 10 ¹² кл/л	6,7±0,13	<u>5,8±0,7</u> 5,7±0,3*	<u>6,3±0,9</u> 5,8±0,2*
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	7,6±0,12	<u>13,7±0,6</u> 7,8±0,4*	<u>14,1±0,8</u> 11,1±0,6*
Гранулоциты, 10 ⁹ кл/л	2,3±0,3	<u>1,4±0,1</u> 1,3±0,01*	<u>1,5±0,1</u> 1,4±0,1*
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	1,9±0,1	<u>5,3±0,2</u> 5,2±0,1*	<u>5,6±0,3</u> 5,5±0,1*
Моноциты, %	2,8±0,1	<u>5,9±0,2</u> 5,7±0,4*	<u>6,1±0,4</u> 6,0±0,2*

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – $p < 0,05$

Необходимо отметить, что до лечения клинического мастита содержание фермента АЛТ в сыворотке крови у коров первой и второй опытных групп превышало верхнюю границу нормы на 6,0 и 3,4% соответственно. После терапии в первой опытной группе отмечали снижение величины этого показателя, относительно уровня до лечения, на 8,4%. В то время как во второй опытной группе она оставалась выше контрольных значений на 29,1%, а по сравнению с исходной величиной, рост составил 3,0%. Понижение уровня фермента АЛТ в опытной группе свидетельствует о нормализации функционального состояния печени и, следовательно, об отсутствии токсического эффекта лекарственного препарата Арговит на ее клетки, что подтверждается исследованиями (А.М. Кацева, 2012).

После терапии Арговитом у коров отмечено достоверное повышение содержания в крови кальция (на 4,3%), билирубина (на 1,1%), фосфора (на 5,5%), альбумина (на 8,5%) и мочевины (на 14,7%) по сравнению с величинами этих показателей до лечения (табл. 63).

Таблица 63 – Биохимические показатели сыворотки крови коров до и после лечения мастита у коров

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,5±0,03	<u>1,8±0,1</u> 1,9±0,1*	<u>2,1±0,2</u> 2,2±0,1*
Кальций, ммоль/л	2,7±0,02	<u>2,3±0,3</u> 2,4±0,1*	<u>2,4±0,2</u> 2,1±0,1*
Белок, г/л	72,3±1,82	<u>65,6±0,7</u> 66,7±0,3*	<u>66,5±0,3</u> 65,1±0,4*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	61,0±0,1	<u>32,4±0,4</u> 32,7±0,3*	<u>33,4±1,1</u> 31,7±0,4*
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,01	<u>2,6±0,1</u> 2,5±0,2*	<u>2,7±0,1</u> 2,6±0,2*
Билирубин общий, мкмоль/л	7,8±0,3	<u>8,8±0,7</u> 8,9±0,4*	<u>8,6±0,2</u> 8,9±0,5*
АЛТ, Ед/л	28,9±1,1	<u>37,1±0,9</u> 34,2±0,7*	<u>36,2±0,3</u> 37,3±0,6*
АСТ, Ед/л	43,7±1,5	<u>59,7±0,4</u> 58,1±0,1*	<u>58,5±0,2</u> 58,1±0,7*
Мочевина, ммоль/л	6,9±0,3	<u>3,4±0,1</u> 3,9±0,1*	<u>4,1±0,2</u> 4,3±0,1*
Холестерин, ммоль/л	4,0±0,1	<u>4,62±0,3</u> 4,7±0,1*	<u>4,4±0,1</u> 4,3±0,2*
Креатинин, мкмоль/л	93,2±0,5	<u>98,7±0,5</u> 97,5±0,7*	<u>97,7±0,1</u> 96,5±0,3*
Альбумин, г/л	46,1±0,4	<u>44,8±0,3</u> 48,6±0,1*	<u>43,1±0,2</u> 47,8±0,4*
α-глобулины, %	19,4±0,3	<u>21,4±0,1</u> 19,3±0,1*	<u>22,3±0,1</u> 20,4±0,1*
β-глобулины, %	14,9±0,1	<u>15,9±0,1</u> 15,3±0,1*	<u>15,6±0,1</u> 14,9±0,1*
γ-глобулины, %	28,2±0,3	<u>17,9±0,1</u> 16,8±0,07*	<u>17,3±0,01</u> 16,9±0,03*

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – $p < 0,05$

В первой и второй опытных группах до лечения серозного мастита у коров установлено повышение α-глобулинов, по сравнению с контролем, соответственно на 10,3 и 14,9%, что отмечается во время воспалительного процесса из-за раздражения кроветворных органов в результате реакции организма на первичную травму, вызванную физическим, механическим, химическим и биологическим влиянием, вследствие выброса из кровеносного

русла в пораженные ткани вымени с последующим поступлением в молоко большого количества лейкоцитов. После лечения мастита у коров в сыворотке крови коров первой опытной группы отмечено повышение уровня ЛАСК, по сравнению с исходным на 5,6%, БАСК – на 4,5%, что указывает на повышение иммунного статуса животных (табл. 64).

Таблица 64 – Показатели неспецифической резистентности до и после лечения мастита коров

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
БАСК, %	62,3±0,3	$\frac{58,3 \pm 1,4}{62,8 \pm 3,2^*}$	$\frac{56,4 \pm 0,3}{54,1 \pm 2,1^*}$
ЛАСК, %	20,9±0,1	$\frac{12,1 \pm 0,9}{17,7 \pm 0,6^*}$	$\frac{13,4 \pm 0,7}{13,6 \pm 1,1^*}$
ФИ, ед	7,6±0,2	$\frac{5,2 \pm 0,1}{5,4 \pm 0,3^*}$	$\frac{5,1 \pm 0,4}{5,3 \pm 0,3^*}$
ФА, %	69,4±0,2	$\frac{68,7 \pm 3,2}{84,3 \pm 2,1^*}$	$\frac{65,2 \pm 1,8}{67,4 \pm 3,4^*}$
ФЧ, ед	8,7±0,1	$\frac{7,1 \pm 1,4}{9,5 \pm 0,3^*}$	$\frac{6,8 \pm 1,7}{7,1 \pm 1,9^*}$

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – $p < 0,05$

Во второй опытной группе у коров до и после терапии мастита выявлено снижение уровня ЛАСК, по сравнению с контролем, на 35,8% и 34,9% соответственно. Кроме того, по окончании терапии, величина БАСК снизилась, по сравнению с уровнем до лечения, на 4,1%. После лечения мастита у коров в первой опытной группе отмечено повышение уровня ФИ, относительно величины этого показателей до начала терапии, на 3,8%, ФА – на 22,7%, ФЧ – на 33,8%. Во второй группе животных эти показатели составили 4,4%, 3,9% и 3,3% соответственно.

Увеличение активности фагоцитоза можно рассматривать как положительный признак, свидетельствующий об эффективности клеточного иммунитета. В целом результаты гематологических и биохимических

исследований крови у коров при лечении мастита Арговитом свидетельствуют об отсутствии его отрицательного воздействия на основные физиологические показатели. На основании результатов исследований разработан способ лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит, содержащим наночастицы серебра, позволяющий сократить срок лечения в 1,9 раз.

После лечения мастита у коров Арговитом отмечается повышение уровня ЛАСК в сыворотке крови на 5,6%, БАСК – на 4,5%, что указывает на стимулирующее его воздействие на неспецифический иммунитет.

По результатам анализа морфологических, биохимических и иммунологических показателей крови у коров, больных серозной формой мастита, токсические эффекты препарата, содержащего наночастицы серебра, не установлены.

При изучении влияния лекарственной композиции Арговит-Д на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови у коров, больных маститом по принципу аналога сформировали три группы животных по 30 голов в каждой: контрольную, состоящую из здоровых особей, и две опытные. Контрольная группа состояла из здоровых животных, две опытные группы, включали коров, больных серозной формой мастита. Животным первой опытной группы вводили интрацистернально лекарственную композицию Арговит-Д в дозе 10 мл 1 раз в сутки, коровам второй опытной группы – препарат Спектромаст в дозе 10 мл, 1 раз в сутки согласно инструкции по его использованию. Выбор антимикробного средства был сделан на основании предварительных результатов бактериологического исследования секрета молочной железы больных животных. Препараты вводили интрацистернально, предварительно вымя обмывали теплой мыльной водой, соски протирали антибактериальными салфетками.

В результате проведенных исследований у животных отмечено снижение воспалительного процесса в организме, характеризующего выраженным снижением лейкоцитов в первой опытной группе с $14,5 \pm 0,3$ до $7,2 \pm 0,1 \times 10^9$ кл/л

(на 50,7%). В то время как во второй опытной группе снижение лейкоцитов отмечено с $14,7 \pm 0,3$ до $10,3 \pm 0,1 \times 10^9$ кл/л (на 29,9%).

Содержание гемоглобина, эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов в крови животных первой и второй опытных группах до и после лечения мастита коров изменялось незначительно (табл. 65).

Таблица 65 – Морфологические показатели крови у коров до и после лечения мастита

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Гемоглобин, г/л	$98,9 \pm 0,9$	$\frac{94,2 \pm 0,2}{97,4 \pm 0,7^*}$	$\frac{93,7 \pm 0,4}{98,1 \pm 0,1^*}$
Эритроциты, 10^{12} кл/л	$6,9 \pm 0,1$	$\frac{5,6 \pm 0,2}{6,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{6,1 \pm 0,2}{5,8 \pm 0,1^*}$
Лейкоциты, 10^9 кл/л	$7,3 \pm 0,1$	$\frac{14,5 \pm 0,3}{7,2 \pm 0,1^*}$	$\frac{14,7 \pm 0,1}{10,3 \pm 0,4^*}$
Гранулоциты, 10^9 кл/л	$2,1 \pm 0,1$	$\frac{1,3 \pm 0,1}{1,8 \pm 0,01^*}$	$\frac{1,1 \pm 0,1}{1,4 \pm 0,1^*}$
Лимфоциты, 10^9 кл/л	$1,7 \pm 0,1$	$\frac{5,2 \pm 0,2}{3,1 \pm 0,1^*}$	$\frac{5,4 \pm 0,1}{3,4 \pm 0,1^*}$
Моноциты, %	$2,6 \pm 0,1$	$\frac{5,5 \pm 0,1}{5,1 \pm 0,1^*}$	$\frac{5,7 \pm 0,1}{5,0 \pm 0,2^*}$

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата достоверны при $p < 0,05$

До лечения клинического мастита содержание фермента АЛТ в сыворотке крови у коров первой и второй опытных групп превышало аналогичный показатель в контрольной группе на 30,4 и 25,9% соответственно. После лечения мастита у коров в первой опытной группе отмечали снижение АЛТ относительно уровня до лечения на 22,5%, в то время как во второй опытной группе уровень АЛТ оставался выше контрольных значений на 25,9%. Понижение уровня АЛТ (табл. 66) в первой опытной группе после терапии мастита у коров свидетельствует о нормализации функционального состояния печени и, следовательно, об отсутствии токсического эффекта лекарственной композиции Арговит-Д на ее клетки (А.М. Кацев, 2012).

Таблица 66 – Биохимические показатели сыворотки крови у коров до и после лечения мастита

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,4±0,03	<u>1,7±0,1</u> 1,9±0,1*	<u>2,0±0,1</u> 1,9±0,1*
Кальций, ммоль/л	2,6±0,02	<u>2,4±0,2</u> 2,5±0,1*	<u>2,2±0,1</u> 2,1±0,2*
Белок, г/л	72,3±1,82	<u>63,2±0,4</u> 68,9±0,1*	<u>65,5±0,3</u> 65,1±0,1*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	61,0±0,1	<u>33,5±0,2</u> 32,1±0,1*	<u>33,1±1,1</u> 32,2±0,1*
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,01	<u>2,6±0,1</u> 3,4±0,1*	<u>2,7±0,1</u> 3,3±0,2*
Билирубин общий, мкмоль/л	7,8±0,3	<u>8,6±0,3</u> 8,0±0,1*	<u>8,5±0,1</u> 8,9±0,5*
АЛТ, Ед/л	28,9±1,1	<u>37,7±0,2</u> 29,2±0,1*	<u>36,4±0,3</u> 38,7±0,2*
АСТ, Ед/л	43,7±1,5	<u>58,6±0,1</u> 44,1±0,1*	<u>58,9±0,2</u> 57,3±0,1*
Мочевина, ммоль/л	6,9±0,3	<u>3,4±0,1</u> 6,6±0,1*	<u>4,0±0,1</u> 6,9±0,1*
Холестерин, ммоль/л	4,0±0,1	<u>4,62±0,3</u> 4,1±0,1*	<u>4,5±0,1</u> 4,2±0,2*
Креатинин, мкмоль/л	93,2±0,5	<u>98,9±0,1</u> 94,1±0,3*	<u>98,1±0,1</u> 96,7±0,3*
Альбумин, г/л	46,1±0,4	<u>45,8±0,1</u> 48,9±0,1*	<u>44,2±0,2</u> 47,2±0,1*
α-глобулины, %	19,4±0,3	<u>22,3±0,1</u> 19,3±0,1*	<u>23,1±0,1</u> 20,7±0,1*
β-глобулины, %	14,9±0,1	<u>15,7±0,1</u> 15,1±0,1*	<u>15,8±0,1</u> 14,7±0,1*
γ-глобулины, %	28,2±0,3	<u>18,7±0,1</u> 25,9±0,1*	<u>17,5±0,01</u> 23,7±0,1*

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата достоверны при $p < 0,05$

После лечения коров лекарственной композицией Арговит-Д, отмечено достоверное повышение содержания кальция в крови на 4,2%, белка – на 9, альбумина – на 7,2, фосфора – на 11,8%, по сравнению с величинами этих показателей до лечения. В первой и второй опытных группах до терапии серозного мастита у коров отмечали повышение α-глобулинов, по сравнению с

контролем, соответственно на 14,9 и 19,1%, что случается во время воспалительного процесса из-за раздражения кроветворных органов в результате бурной реакции организма на первичную травму, вызванную физическим, механическим, химическим и биологическим влиянием, вследствие выброса из кровеносного русла в пораженные ткани вымени с последующим поступлением в молоко большого числа лейкоцитов. После лечения мастита в сыворотке крови у коров первой опытной группы отмечали повышение уровня ЛАСК, по сравнению с контрольной группой, на 8,2%, БАСК – на 2,9%, что указывает на повышение иммунного статуса животных (табл. 67).

Таблица 67 – Показатели неспецифической резистентности до и после лечения мастита у коров

Показатель	Контроль	Группа	
		опытная I	опытная II
БАСК, %	62,1±0,1	$\frac{58,0 \pm 11}{63,9 \pm 2,1^*}$	$\frac{56,4 \pm 0,1}{54,2 \pm 0,1^*}$
ЛАСК, %	20,7±0,1	$\frac{12,3 \pm 0,2}{22,4 \pm 0,2^*}$	$\frac{13,3 \pm 0,2}{16,7 \pm 0,1^*}$
ФИ, ед	7,6±0,1	$\frac{5,1 \pm 0,1}{7,2 \pm 0,2^*}$	$\frac{5,0 \pm 0,2}{5,2 \pm 0,1^*}$
ФА, %	69,4±0,1	$\frac{62,1 \pm 0,1}{70,3 \pm 0,1^*}$	$\frac{63,2 \pm 0,1}{65,9 \pm 0,1^*}$
ФЧ, ед	8,7±0,1	$\frac{7,1 \pm 0,3}{8,7 \pm 0,1^*}$	$\frac{6,9 \pm 0,1}{7,1 \pm 0,3^*}$

Примечание: В числителе – до введения препарата, в знаменателе – после введения;

* – различия между величинами показателя до и после введения препарата достоверны при $p < 0,05$

Во второй опытной группе до и после лечения мастита у коров выявлено снижение уровня ЛАСК, относительно контроля на 35,7 и 19,3% соответственно. Кроме того, по окончании терапии величина БАСК снизилась, по сравнению с уровнем до лечения, на 3,9%.

После лечения мастита коров в первой опытной группе отмечено повышение уровня ФИ, относительно величины этого показателя до терапии

маститов коров, на 14,2%, ФА – на 13,2, ФЧ – на 22,5%, во второй группе – на 4,4%, 4,2 и 2,9%, соответственно

Увеличение активности фагоцитоза можно рассматривать как положительный признак, свидетельствующий об эффективности неспецифического звена клеточного иммунитета. В целом результаты гематологических и биохимических исследований крови у коров при лечении мастита препаратом Арговит свидетельствуют об отсутствии его отрицательного воздействия на основные физиологические показатели.

2.2.3.2.3 Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных до и после лечения маститов у коров лекарственными средствами на основе серебра

В результате проведенных исследований установлена разнонаправленная закономерность роста и снижения устойчивости микрофлоры выделенной из молока коров с субклиническим, серозным и катаральным маститом у коров (приложение С).

После лечения субклинического мастита у коров препаратом Лактобай (рис. 32) установлен рост чувствительности выделенных изолятов от 5,5 до 14,4% к 2-м препаратам (офлоксацину, карбенициллину), с одновременным их снижением к 17-ти (85,0%).

В то время как при терапии серозного мастита коров этим же препаратом выявлено снижение антибиотикочувствительности к 19-ти препаратам (95,0%), катарального – к 17-ти препаратам (85,0%). Полная резистентность наблюдалась после терапии субклинического мастита коров у одного препарата (5,0%), серозного – у одного препарата (5,0%) и катарального – у 3-х препаратов (15,0%). Частичная резистентность изолятов установлена к стрептомицину, энрофлоксацину при лечении субклинического мастита; к неомицину, офлоксацину, левомицетину, полимиксину при катаральном мастите (рис. 32-33).

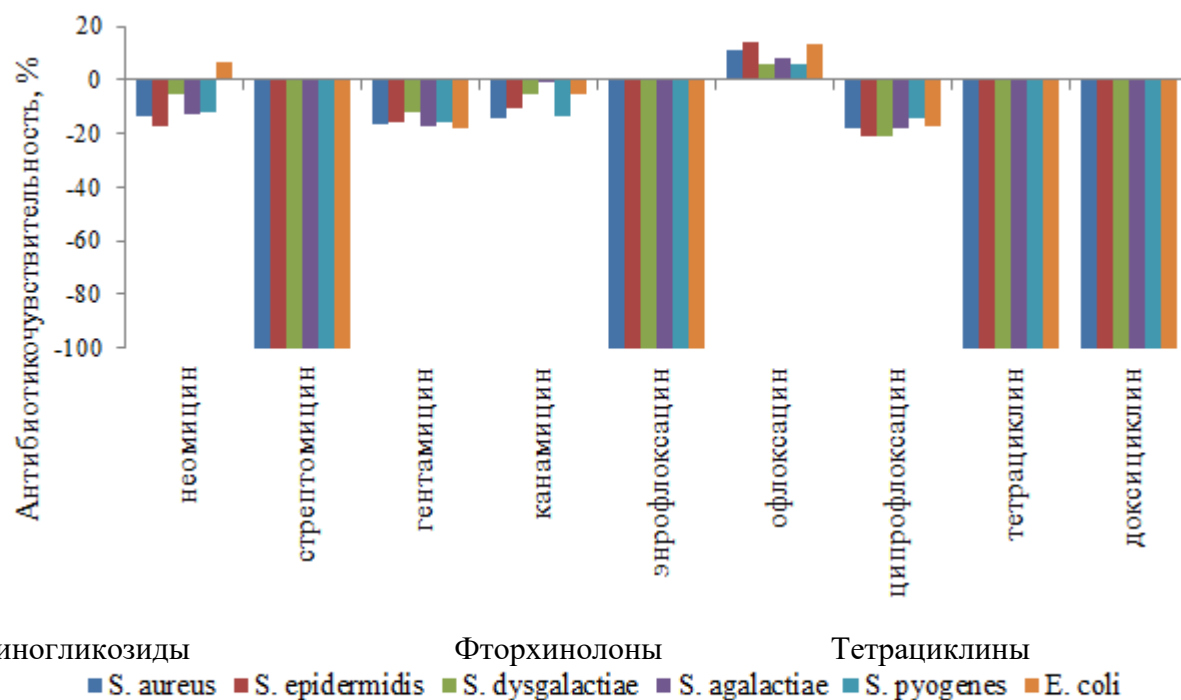


Рисунок 32 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

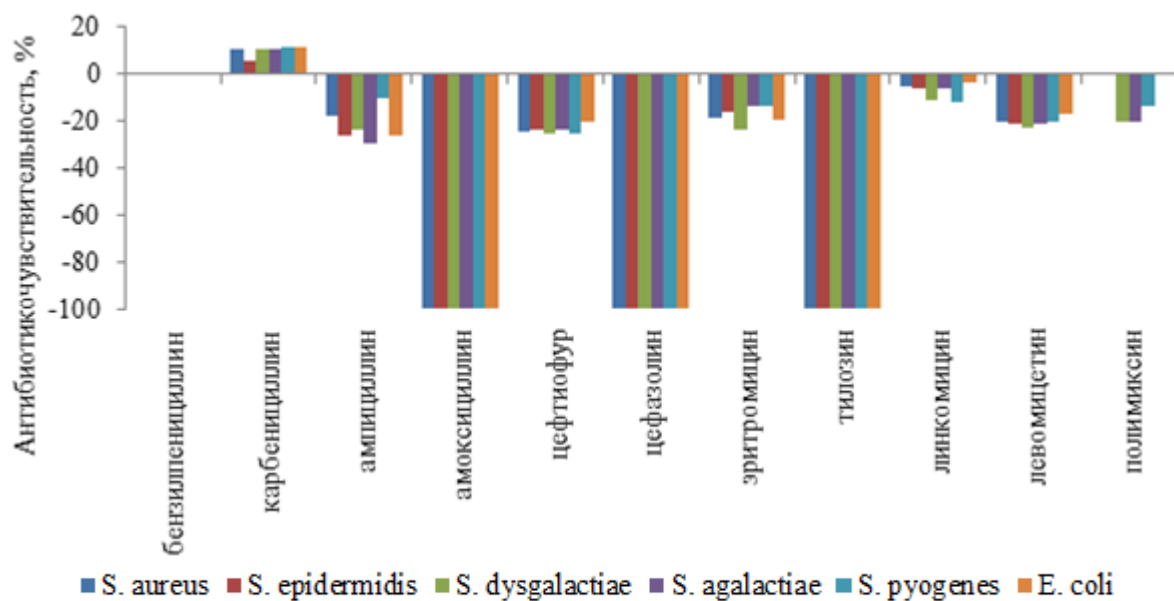


Рисунок 33 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

Разнонаправленное изменение чувствительности наблюдали у *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *E. coli* к офлоксацину, карбециллину после лечения различных форм мастита. Из ранее представленных

рисунков 19-20 следует, что при субклиническом мастите коров отмечен рост чувствительности у микроорганизмов рода *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus ssp.*, *Enterobacteriaceae ssp.* к офлоксацину (от 6,0 до 14,0%) и карбенициллину (от 5,5 до 11,5%).

При серозном мастите у коров отмечено снижение чувствительности изолированной микрофлоры (рис. 34-35) к офлоксацину (от 2,4 до 11,0%) и карбенициллину (от 5,2 до 12,0%).

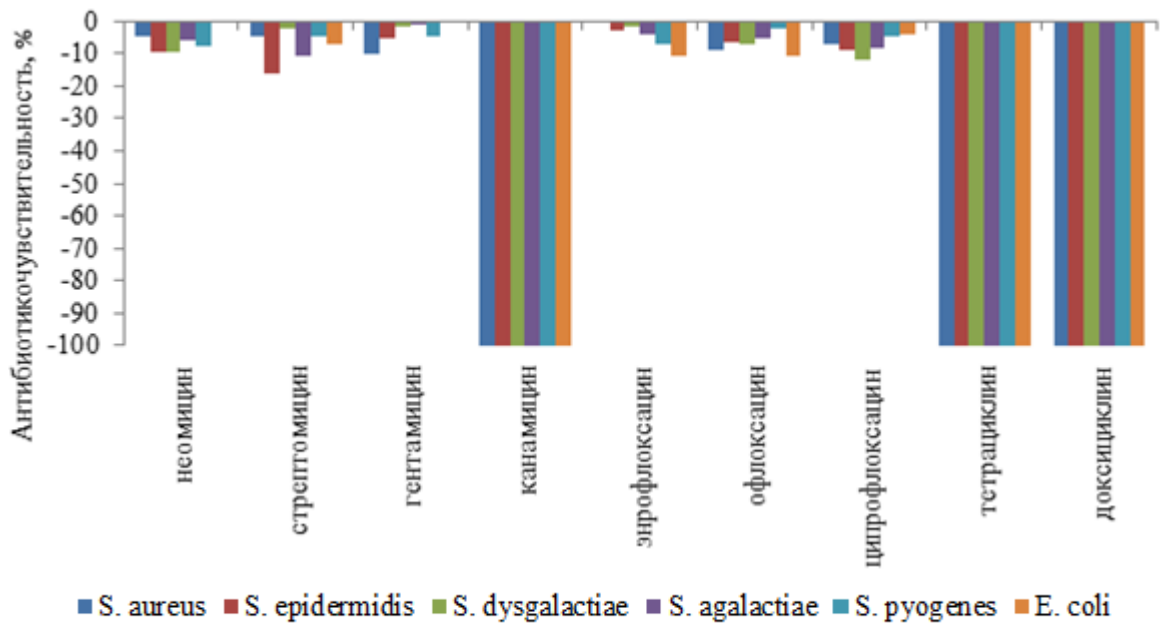


Рисунок 34 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

Так, после терапии различных форм маститов коров антибактериальным препаратом Лактобай, установлено снижение чувствительности (рис. 32-37) у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes* и *E.coli* к антибиотикам аминогликозидного ряда (к неомицину от 0,6 до 100,0%, стрептомицину от 4,5 до 100,0%, гентамицину от 0,6 до 18,3%, канамицину от 0,6 до 100,0%), фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 0,5 до 100,0%, ципрофлоксацину от 1,1% до 21,2%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 0,6 до 100,0%, доксициклину от 0,6 до 100,0%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 0,6 до 100,0%), макролидного (эритромицину от 2,1 до 23,9%) и других рядов (левомицетину от 2,3 до 20,7%, полимиксину от 4,0 до 20,4%).

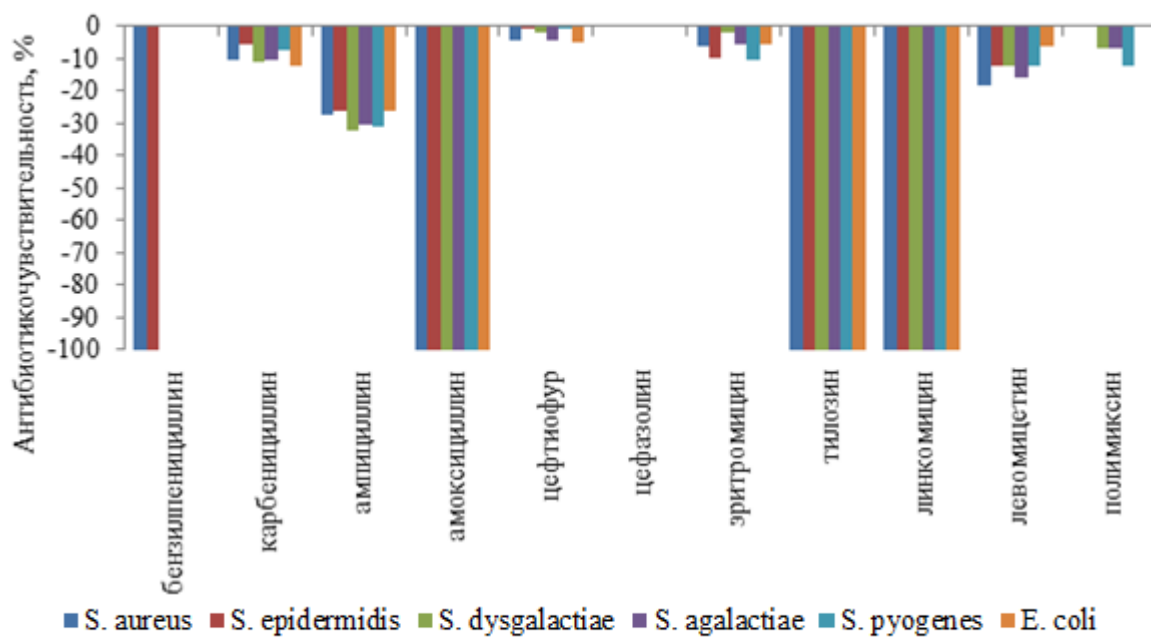


Рисунок 35 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

Установлено разнонаправленное изменение антибиотикочувствительности микрофлоры после лечения различных форм мастита у коров препаратом Арговит к амоксициклину, эритромицину (приложение Т).

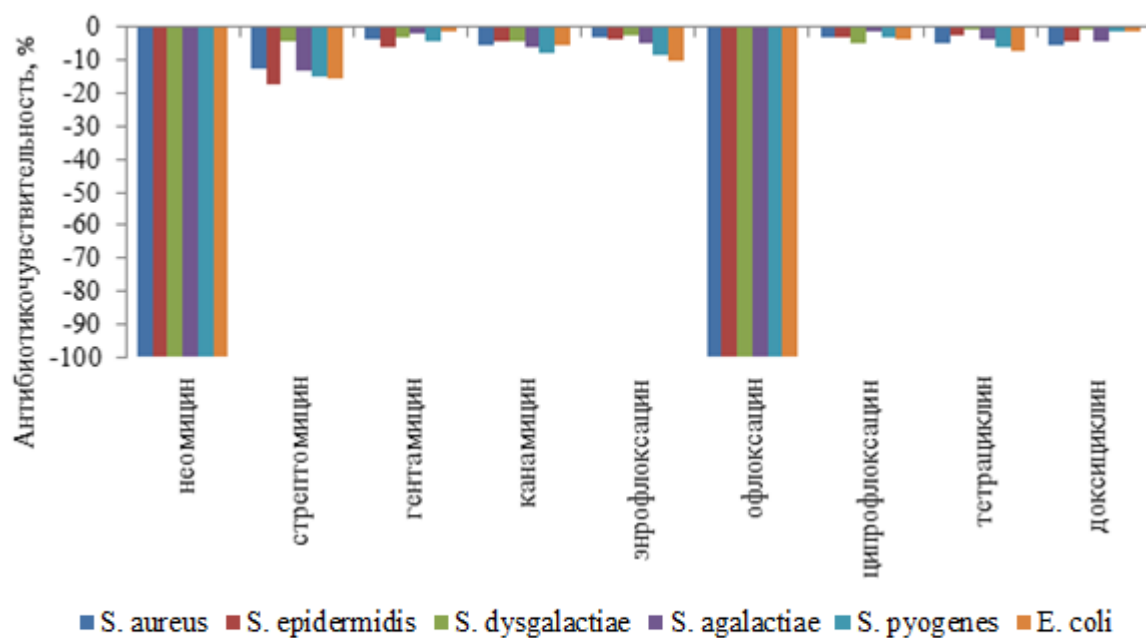


Рисунок 36 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

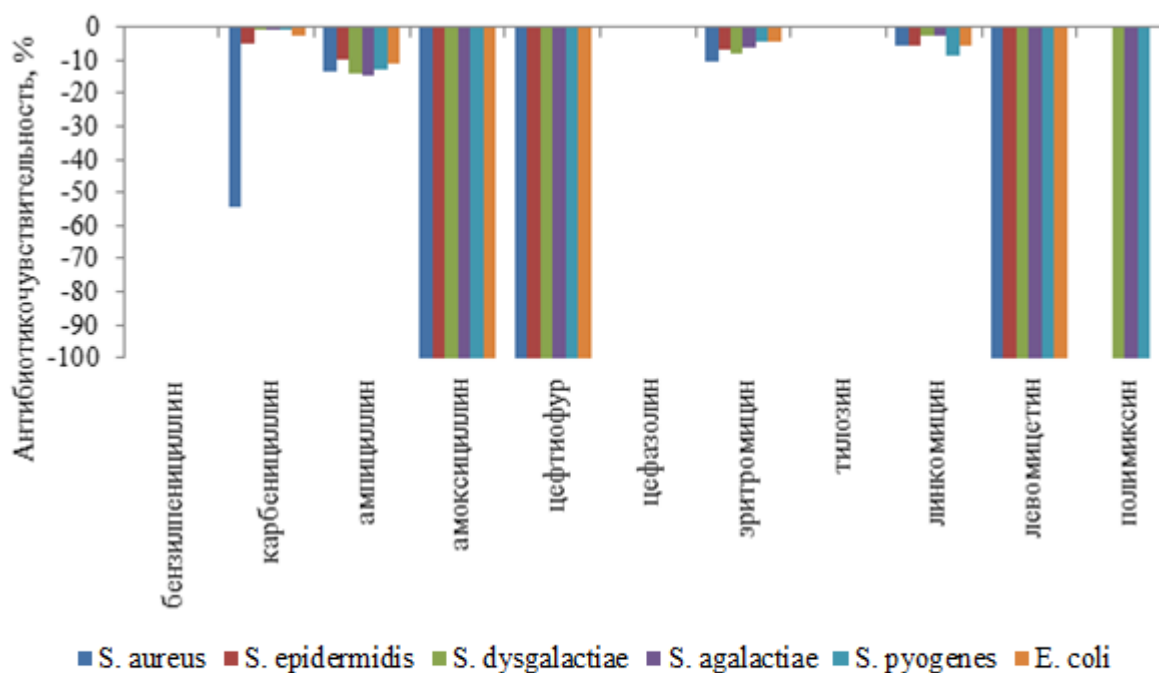


Рисунок 37 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Лактобаем

При субклиническом мастите у коров (рис. 38-39) отмечено снижение чувствительности у микроорганизмов рода *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus ssp.*, *Enterobacteriaceae ssp.* к амоксициллину (от 2,0 до 8,8%) и эритромицину (от 1,5 до 5,4%).

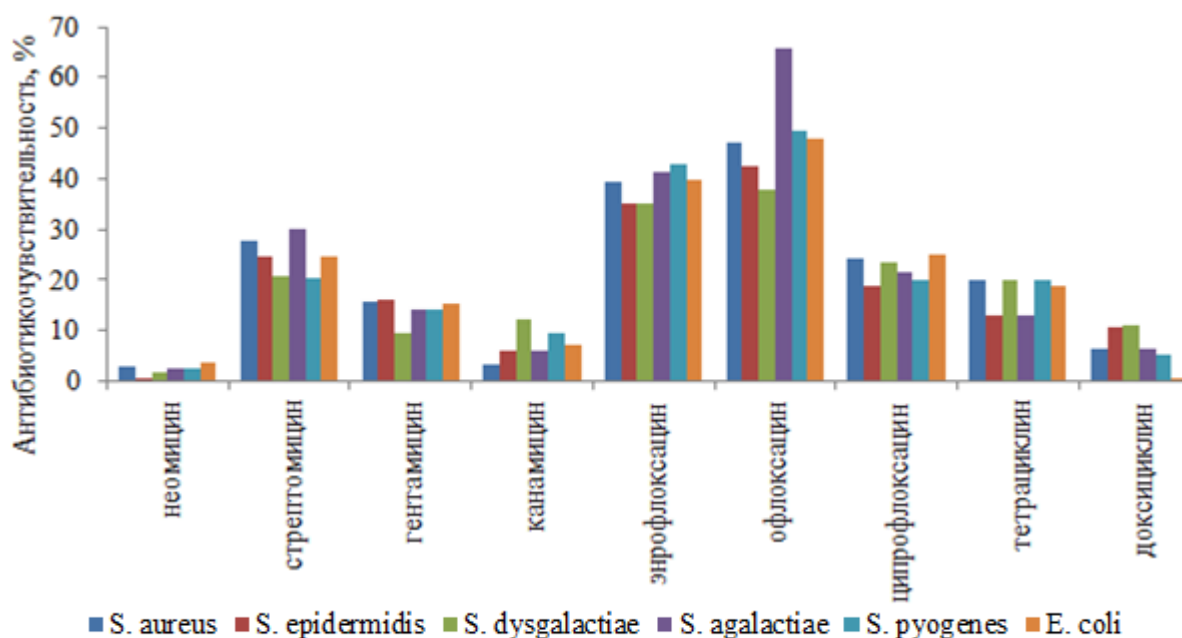


Рисунок 38 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом

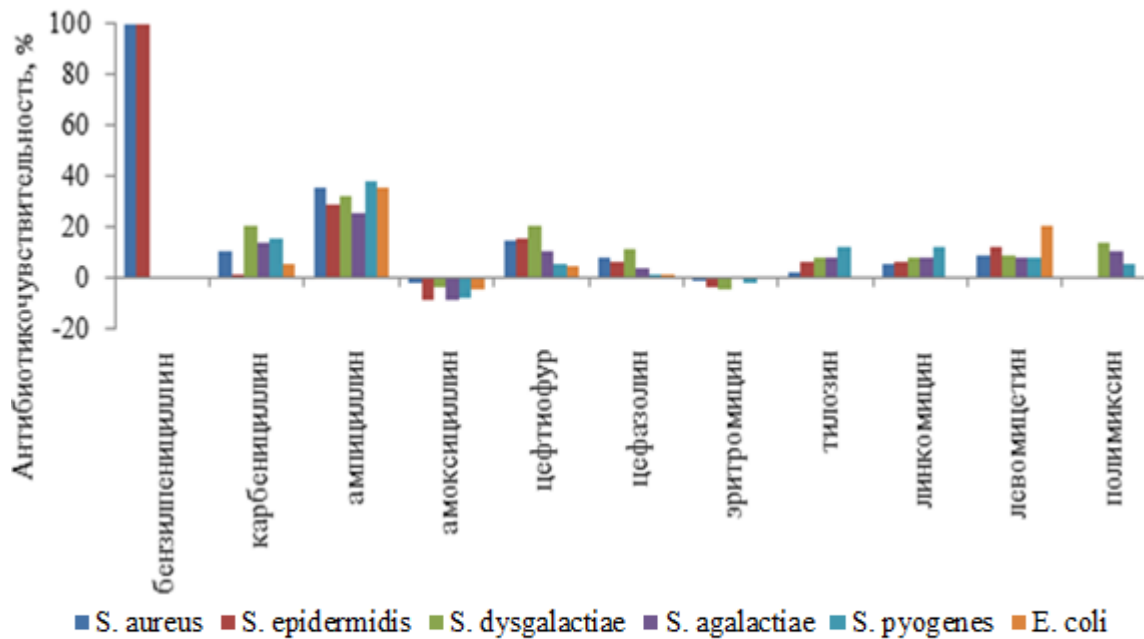


Рисунок 39 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом

После терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров (рис. 38-42) препаратом Арговит установлен выраженный рост чувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к антибиотикам аминогликозидного ряда (к неомицину от 0,6 до 6,6%, стрептомицину от 1,2 до 27,6%, гентамицину от 0,6 до 16,2%, канамицину от 0,6 до 12,8%), фторхинолонового ряда (к энролоксацину от 12,6 до 43,0%, ципрофлоксацину от 19,0 до 46,1%, офлоксацину от 0,6 до 49,6%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 5,7 до 20,1%, доксициклину от 0,6 до 100,0%), пенициллинового ряда (к ампициллину от 0,9 до 35,7%, карбенициллину от 0,5 до 100,0%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру от 4,0 до 20,8%, цефазолину от 0,6 до 11,0%), макролидного (к тилозину от 1,9 до 100,0%) и других ряды (линкомицину от 1,1 до 100,0%, левомицетину от 1,2 до 20,5%, полимиксину от 1,9 до 13,4%).

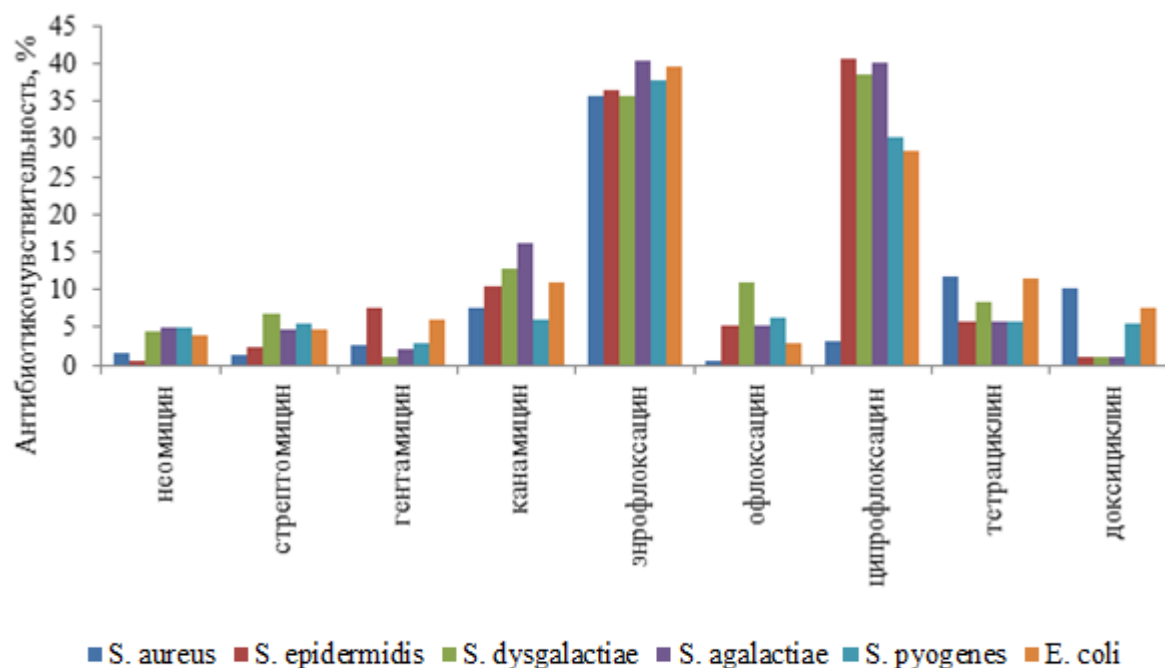


Рисунок 40 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом

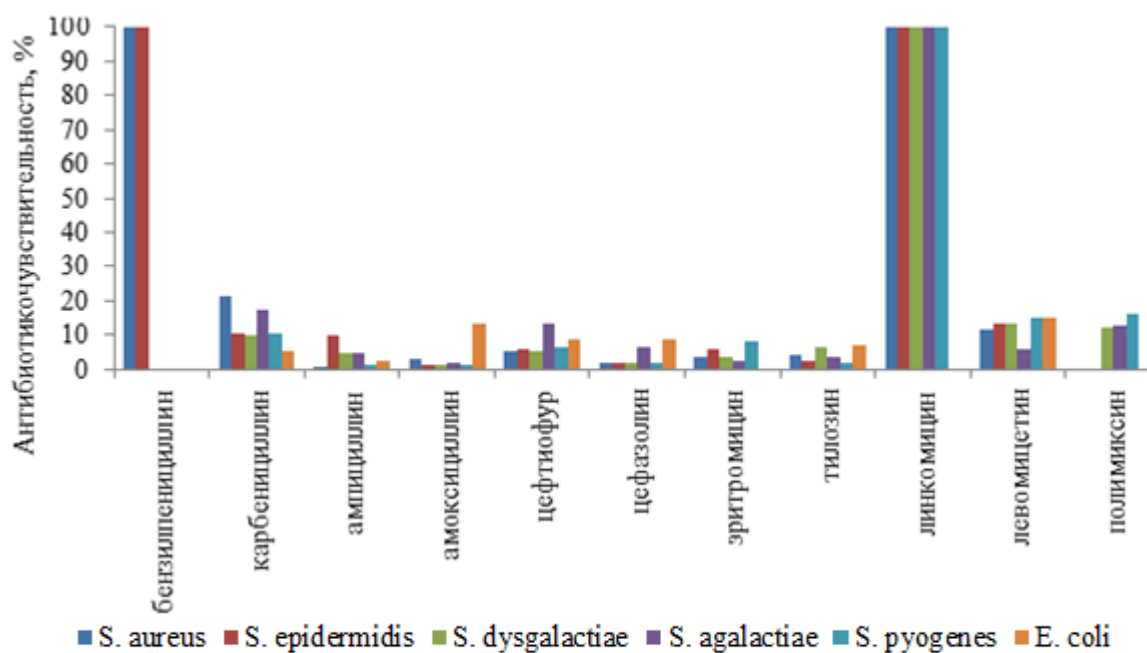


Рисунок 41 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом

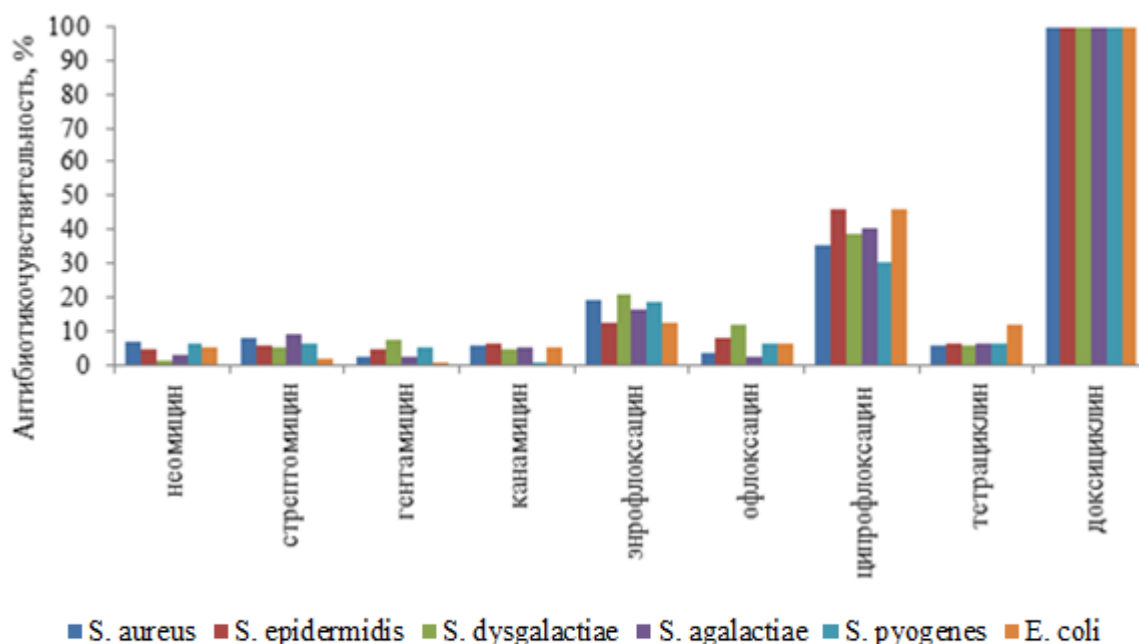


Рисунок 42 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Арговитом

Разносторонний анализ изменения антибиотикочувствительности микроорганизмов при лечении субклинического, серозного, катарального маститов у коров антибиотиком показал снижение чувствительности после терапии препаратом Лактобай к действующему веществу (ампициллин) у *Staphylococcus ssp.* (от 22,6 до 54,9%), у *Streptococcus ssp.* (от 30,0 до 53,1%), у *Enterobacteriaceae ssp.* (от 40,0 до 64,3%).

Проведённые исследования подтверждают результаты, полученные Мамоновой И.А. (2013) о способности наночастиц металлов переходной группы восстанавливать чувствительность микроорганизмов к антибактериальным средствам.

После терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Лактобай отмечено снижение антибиотикочувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к неомицину, стрептомицину, гентамицину, канамицину, энрофлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину, доксициклину, ампициллину, амоксициллину, цефтиофуру, эритромицину, тилозину, линкомицину, левомецитину и полимиксину от 0,5 до 100%.

Применение препарата Арговит, содержащего наночастицы серебра, вызывало рост чувствительности у выделенной микрофлоры после лечения субклинического, серозного и катарального маститов у коров к большинству изучаемых препаратов. Так, при терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Арговит установлен рост чувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к неомицину, стрептомицину, гентамицину, канамицину, энрофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, цефтиофуру, цефазолину, тилозину, линкомицину и левомицетину от 0,6 до 100%.

Применение препарата Арговит при лечении мастита у коров вызывало увеличение диаметра задержки роста микроорганизмов при изучении дискодиффузионным методом, увеличение количества проб молока, из которых выделены микроорганизмы, чувствительные к изучаемым антибактериальным препаратам, а также рост степени чувствительности изолятов бактерий после лечения.

При изучении изменения антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных до и после лечения маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д, установлена разнонаправленная закономерность роста и снижения устойчивости в зависимости от тяжести заболевания.

После лечения субклинического мастита у коров препаратом Спектромаст установлен рост чувствительности выделенных изолятов к 4-м препаратам от 0,8 до 21,2%, с одновременным их снижением к 10-ти препаратам от 0,5 до 28,0% (приложение У). Полная резистентность (рис. 43, 44) наблюдалась после терапии субклинического мастита крупного рогатого скота антибактериальным средством у 3-х препаратов (15,0%), катарального – у 3-х препаратов (15,0%) и серозного – у 2-х препаратов (10,0%).

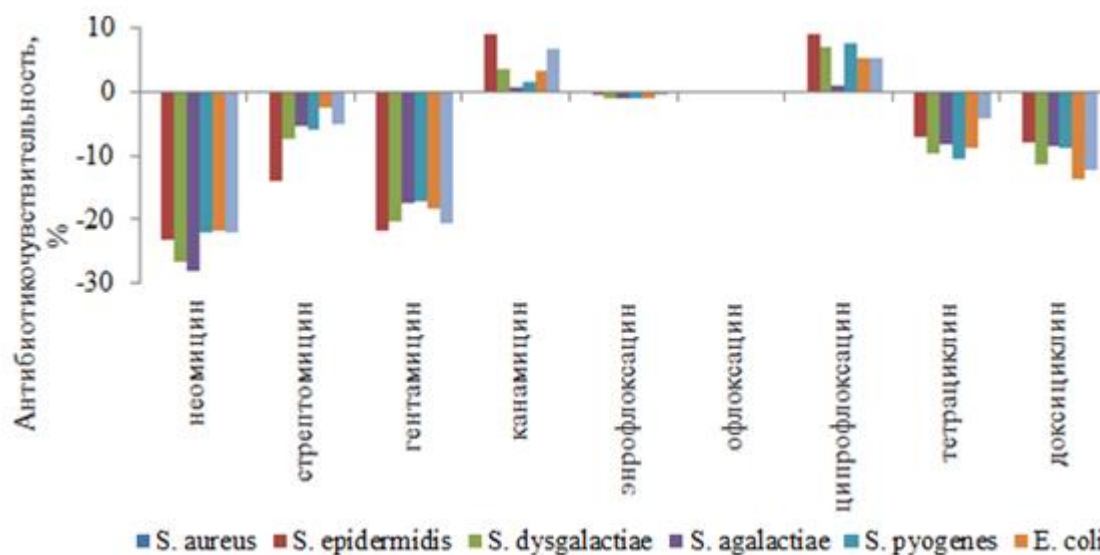


Рисунок 43 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектромастом

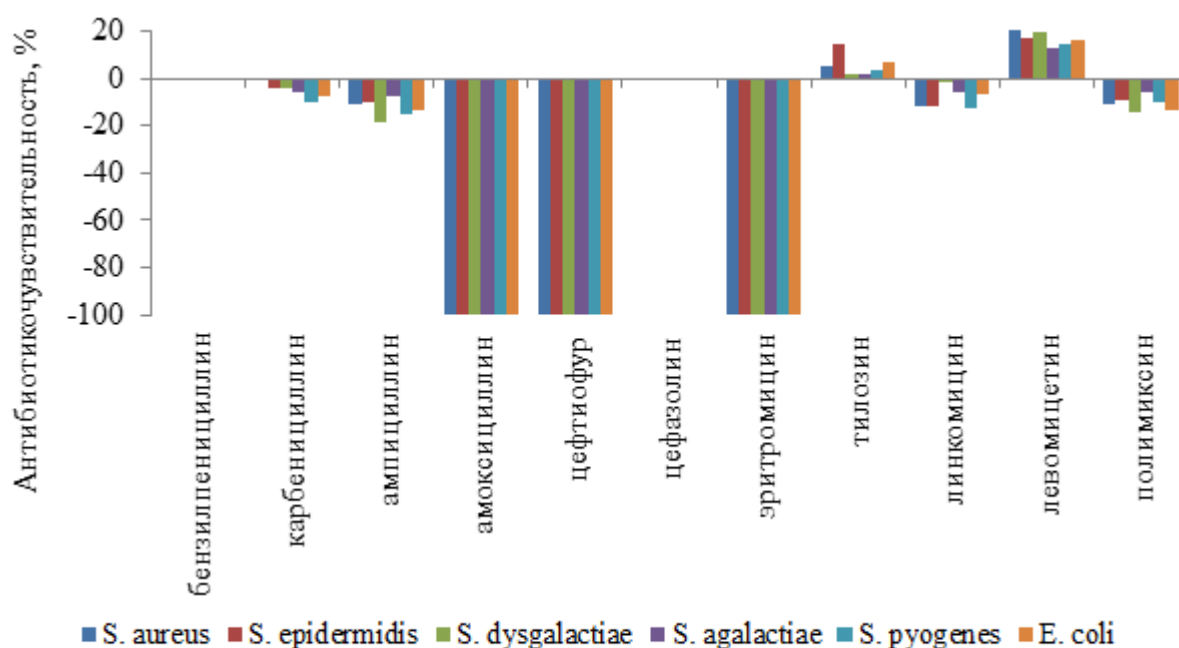


Рисунок 44 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектромастом

Снижение чувствительности выделенной микрофлоры после терапии субклинического мастита у коров препаратом Спектромаст была отмечена у представителей аминогликозидного ряда: у неомицина (от 21,7 до 28,0%),

стрептомицина (от 2,5 до 13,9%), гентамицина (от 17,0 до 21,6%); фторхинолонового ряда: у энрофлоксацина (от 0,6 до 1,1%), тетрациклинового ряда: у тетрациклина (от 4,2 до 10,5%), доксициклина (от 8,0 до 13,8%), пенициллинового ряда: у карбенициллина (от 1,2 до 9,9%), ампициллина (от 7,9 до 18,5%), полипептидного ряда: у полимиксина (от 5,7 до 14,4%).

При терапии серозного мастита у коров Спектрмастом выявлено снижение антибиотикочувствительности к 11-ти препаратам от 1,6 до 30,3%, с одновременным их ростом к 4-м препаратам от 0,6 до 32,0% (рис. 45-46).

Уменьшение антибактериальной чувствительности изолированной микрофлоры после лечения серозного мастита у коров Спектрмастом выявлено к антибиотикам аминогликозидного ряда (к неомицину от 24,4 до 30,3%, гентамицину от 9,7 до 15,6%), фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 11,4 до 19,3%, офлоксацину от 2,9 до 14,9%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 7,9 до 13,8 %, доксициклину от 17,6 до 24,4%), пенициллинового ряда (к карбенициллину от 10,7 до 14,8%, ампициллину от 21,6 до 31,9%), макролидного ряда (тилозину от 13,4 до 20,4%) и полипептидного ряда (к полимиксину от 22,0 до 29,0%).

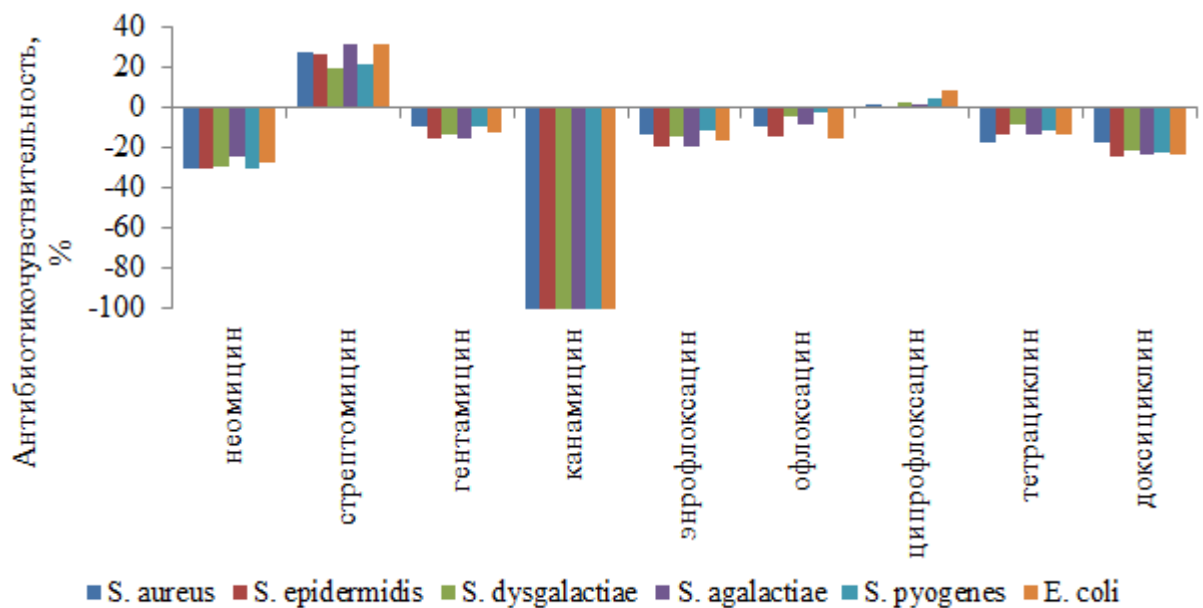


Рисунок 45 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектрмастом

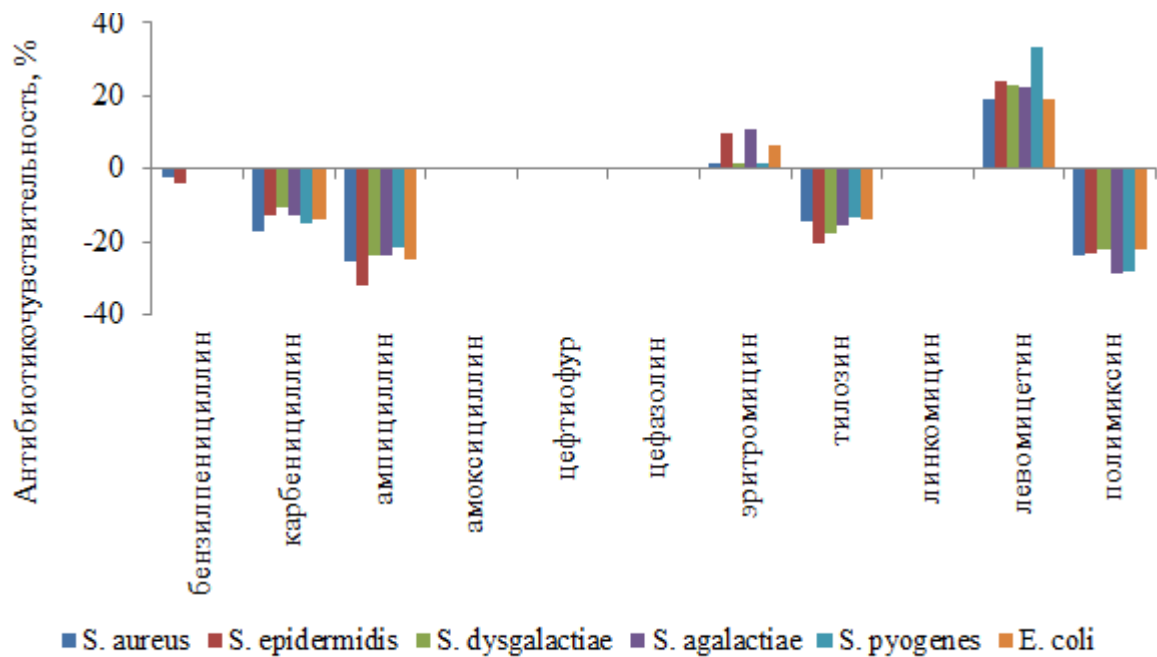


Рисунок 46 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектромастом

В ходе проведенных лечебных мероприятий при катаральном мастите у коров препаратом Спектромаст снижение антибиотикочувствительности микрофлоры установлено к 11-ти препаратам от 1,5 до 32,5%, в то время как рост чувствительности был отмечен к одному препарату от 0,7 до 7,7%. Снижение чувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* также наблюдалось после лечения катарального мастита у коров Спектромастом к антибактериальным препаратам (рис. 47, 48) аминогликозидного ряда: у неомицина (от 23,0 до 32,5%), у стептомицина (от 10,8 до 19,0%), у гентамицина (от 14,0 до 21,3%), фторхинолового ряда: у энрофлоксацина (от 17,1 до 25,5%), у цiproфлоксацина (от 10,1 до 11,8%), тетрациклинового ряда: у тетрациклина (от 1,7 до 3,3%), у доксициклина (от 15,9 до 20,9%), макролидного ряда: у тилозина (от 1,5 до 3,6%), полипептидного ряда: у полимиксина (от 15,6 до 20,1%).

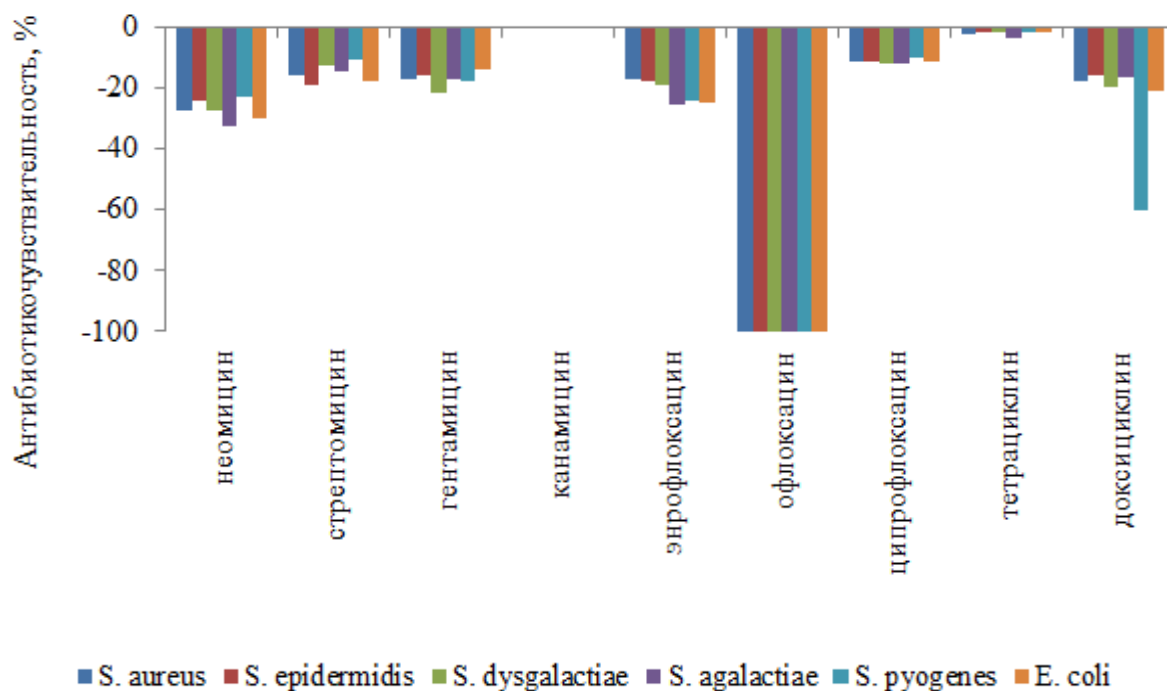


Рисунок 47 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектромастом

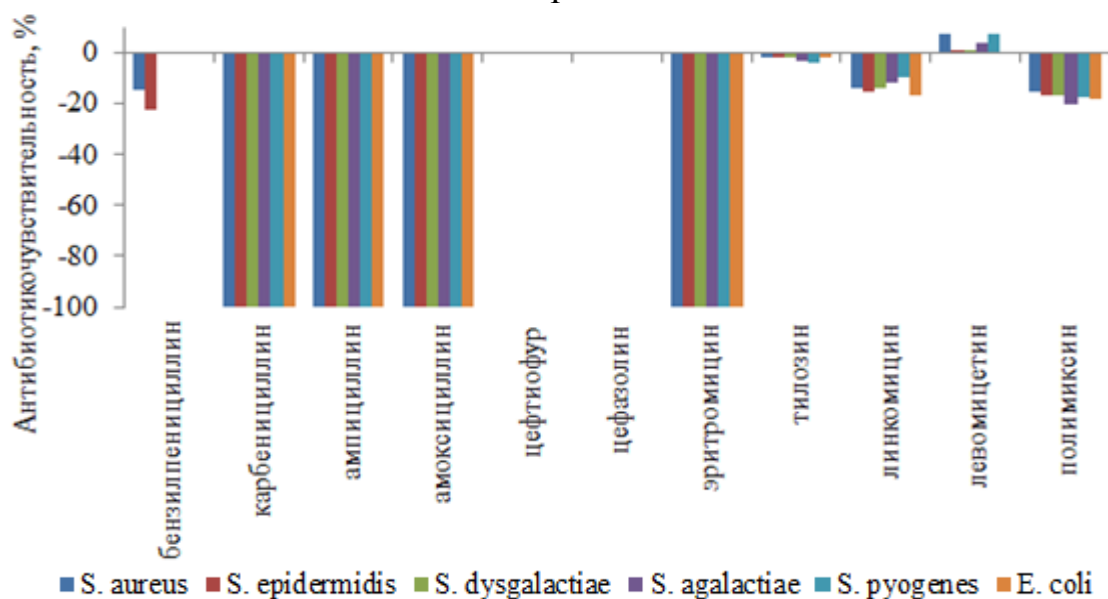


Рисунок 48 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения Спектромастом

После терапии различных форм маститов у коров антибактериальным препаратом Спектромаст установлено снижение чувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к антибиотикам

аминогликозидного ряда (к неомицину от 21,7 до 32,5%, стрептомицину от 4,5 до 17,0, гентамицину от 9,7 до 21,6%), фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 0,6 до 25,5%, офлоксацину от 2,9 до 14,9%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 1,7 до 17,5%, доксициклину от 8,0 до 24,4%), пенициллинового ряда (к бензилпенициллину от 1,6 до 22,2%, ампициллину от 7,9 до 31,9%, карбенициллину от 1,2 до 14,8%) и полипептидного ряда (к полимиксину от 5,7 до 29,0%).

Разнонаправленное изменение чувствительности наблюдали у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к стрептомицину, канамицину, ципрофлоксацину, эритромицину, тилозину после лечения различных форм мастита у коров препаратом Спектромаст.

После лечения субклинического мастита у коров Спектромастом установлен рост чувствительности у микроорганизмов рода *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus ssp.*, *Enterobacteriaceae ssp.* к канамицину (от 0,8 до 13,2%), к ципрофлоксацину (от 1,1 до 9,0%), к тилозину (от 1,3 до 14,6%), к левомицетину (от 13,0 до 19,4%). После терапии серозного мастита у коров также наблюдался рост антибиотикочувствительности выделенных изолятов к стрептомицину (от 19,8 до 32,0%), ципрофлоксацину (от 0,6 до 4,4%), эритромицину (от 1,5 до 9,7%), к левомицетину (от 19,0 до 33,6%).

После лечения субклинического мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д установлен рост чувствительности выделенных изолятов к 18-ти препаратам от 0,5 до 100,0%. При терапии серозного мастита у коров этим же препаратом выявлено увеличение антибиотикочувствительности к 19-ти препаратам от 0,5 до 100,0%. В ходе проведенных лечебных мероприятий при катаральном мастите у коров снижение антибиотикочувствительности установлено к 2-м препаратам от 2,0 до 11,0%, в то время как её повышение было отмечено к 17-ти препаратам от 0,6 до 100,0%.

Уменьшение антибактериальной чувствительности изолированной микрофлоры после лечения катарального мастита у коров отмечалось к

антибиотикам тетрациклинового ряда у тетрациклина (от 2,0 до 4,5%) и амфениколового ряда у левомицетина (от 2,5 до 11,0 %) (приложение Ф).

Увеличение чувствительности у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* наблюдалось после терапии субклинического мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (рис. 49, 50) к препаратам аминогликозидного ряда – у неомицина (от 0,5 до 10,4%), стрептомицина (от 15,7 до 25,6%), гентамицина (от 21,7 до 30,1%), фторхинолонового ряда – у энрофлоксацина (от 1,5 до 11,3%), офлоксацина 100,0%, тетрациклинового ряда – у тетрациклина (от 14,9 до 29,9%), доксициклина (от 1,0 до 4,1%), пенициллинового ряда – у бензилпенициллина (от 18,6 до 29,2%), карбенициллина (от 24,8 до 44,4%), ампициллина (от 1,1 до 8,2%), амоксициллина (от 10,8 до 24,8%), цефалоспоринового ряда – у цефазолина (от 3,7 до 12,6%), макролидного ряда – у эритромицина (от 21,0 до 29,2%), тилозина (от 0,6 до 6,8%), линкозамидного ряда – у линкомицина (от 2 до 11,3%), амфениколового ряда – у левомицетина (от 8,9 до 22,3%) и полипептидного ряда – у полимиксина (от 6,2 до 13,8%).

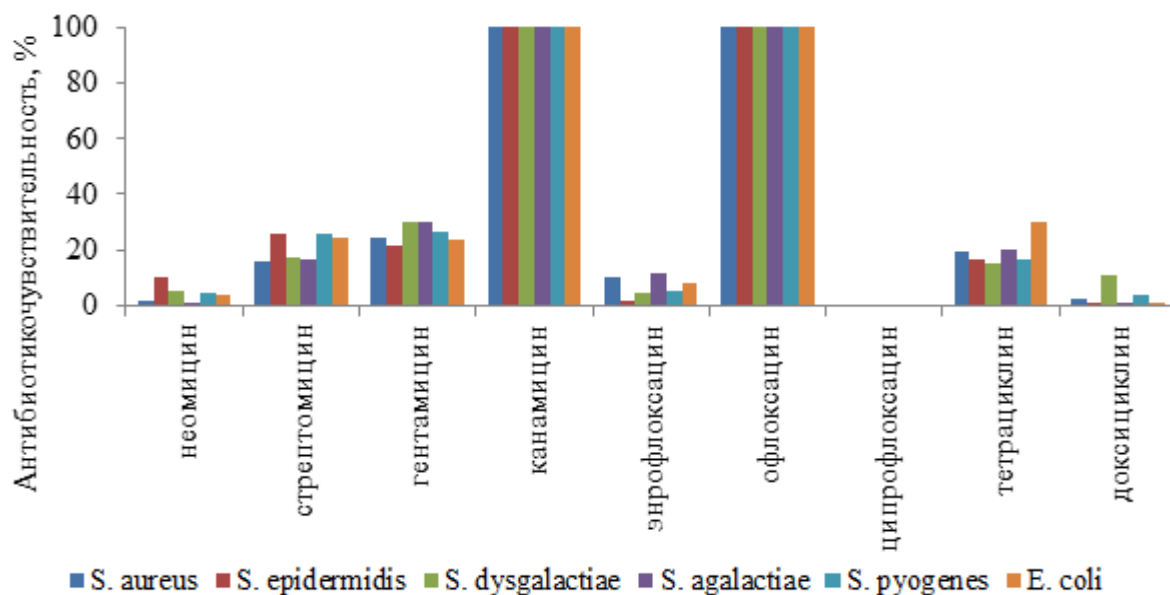


Рисунок 49 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

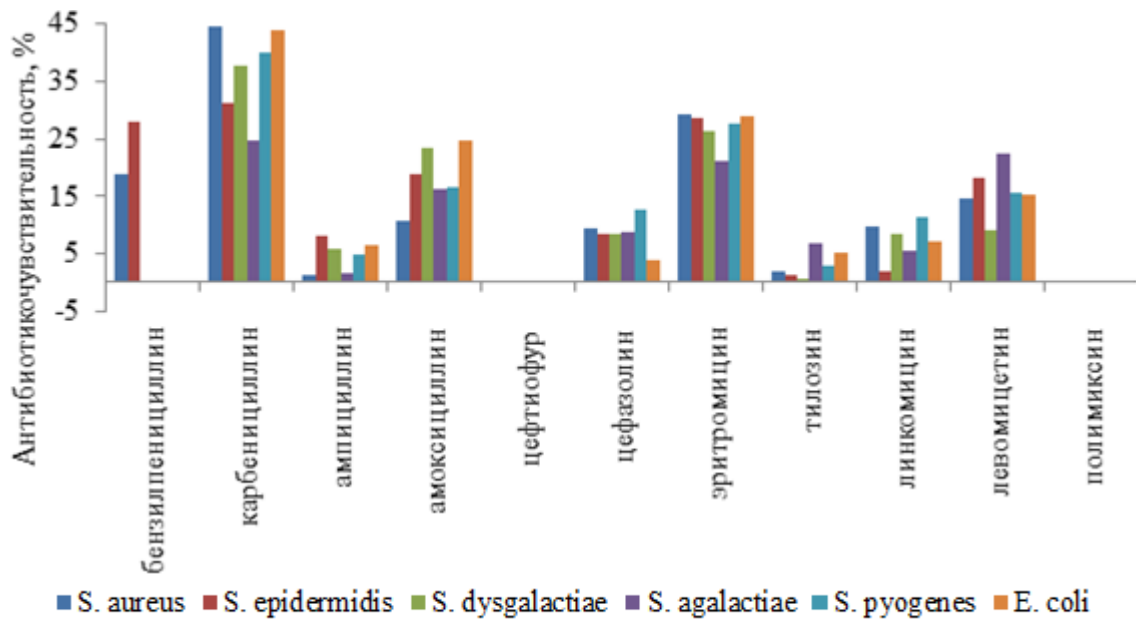


Рисунок 50 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих субклинический мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

Рост антибиотикочувствительности выделенных изолятов был отмечен после терапии серозного мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (рис. 51-52) к препаратам аминогликозидного ряда (к неомицину от 2,1 до 7,5%, стрептомицину от 7,9 до 24,8, гентамицину от 5,4 до 14,5%, канамицину 100,0%), фторхинолонового ряда (к энрофлоксацину от 2,3 до 18,8%, офлоксацину от 3,3 до 6,9, цiproфлоксацину от 5,4 до 17,9%), цефалоспоринового ряда (к цефтиофуру 100,0%), тетрациклинового ряда (к тетрациклину от 1,4 до 15,7%, доксициклину от 1,6 до 2,1%), пенициллинового ряда (к бензилпенициллину от 1,3 до 6,1%, карбенициллину от 0,5 до 12,1%, ампициллину от 1,3 до 8,4%, амоксициллину от 15,8 до 23,7%), макролидного ряда (к эритромицину от 14,5 до 28,5%, тилозину от 1,3 до 7,9%), линкозамидного ряда (к линкомицину от 22,0 до 34,6%), амфениколового ряда (к левомецетину от 2,4 до 12,3%), полипептидного ряда (к полимиксину от 20,9 до 24,4%).

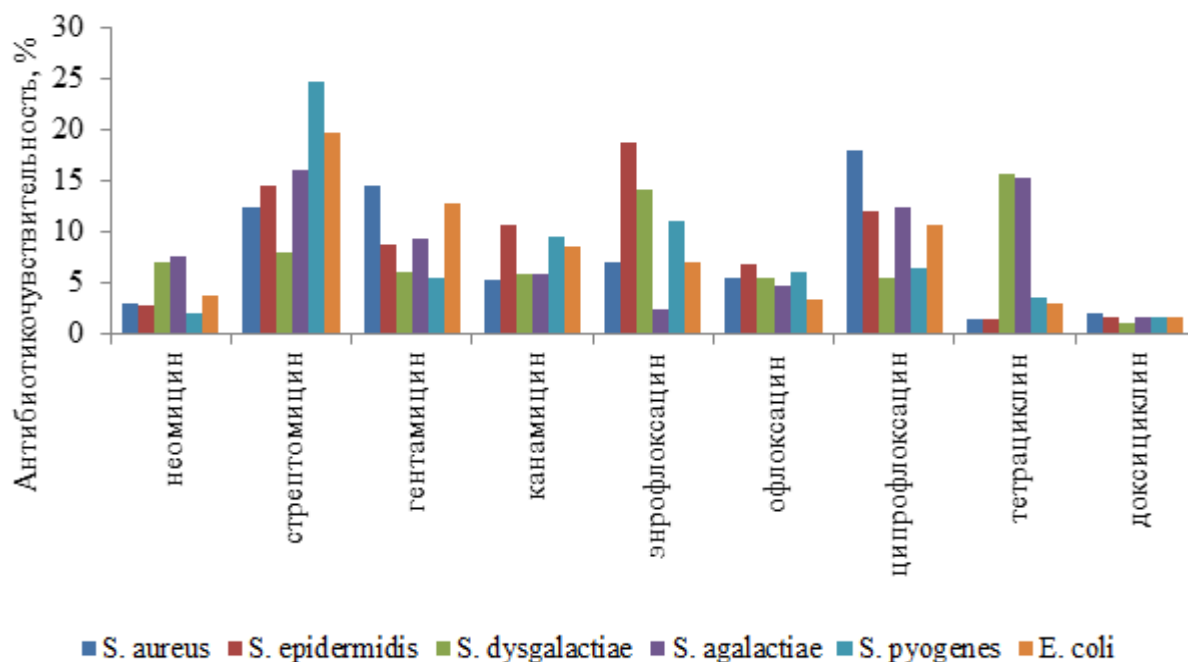


Рисунок 51 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

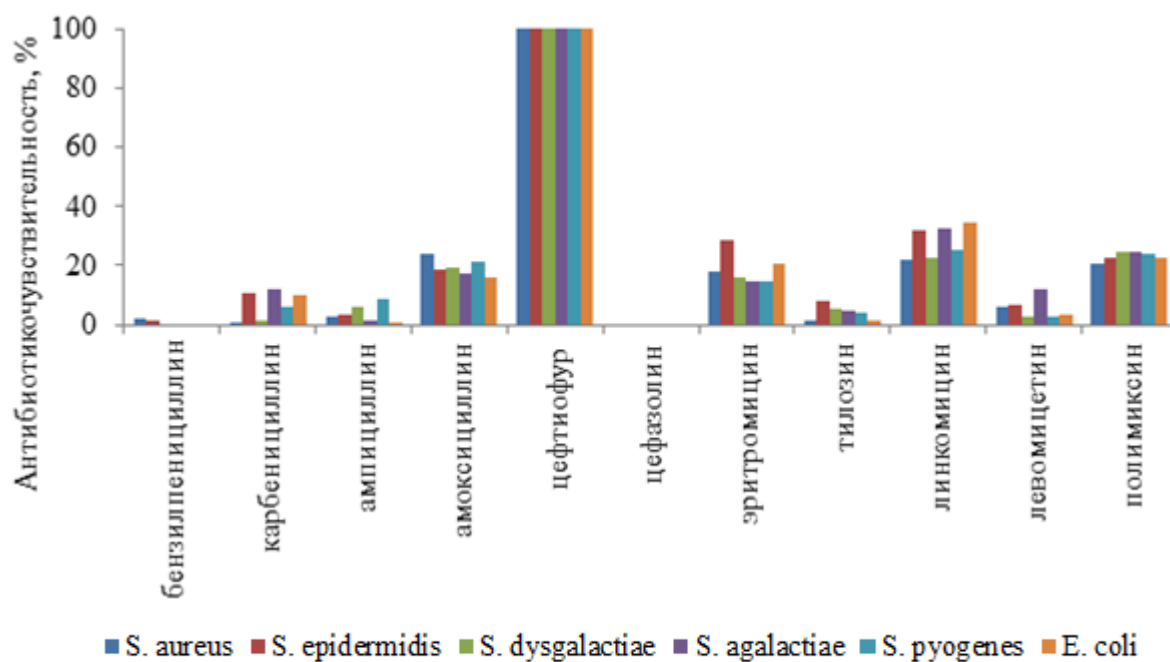


Рисунок 52 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих серозный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

Повышение антибиотикочувствительности выделенных изолятов было выявлено после терапии катарального мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (рис. 53, 54) к препаратам аминогликозидного ряда – у неомицина (от 2,2

до 7,7%), у стрептомицина (от 2,0 до 9,3%), у канамицина (100,0%), фторхинолонового ряда – у энрофлоксацина (от 7,8 до 22,4%), у офлоксацина (от 37,6 до 50,4%), у ципрофлоксацина (от 12,6 до 18,1%), цефалоспоринового ряда – у цефазолина (от 0,7 до 7,3%), тетрациклинового ряда – у доксициклина (от 1,0 до 5,1%), пенициллинового ряда – у бензилпенициллина (от 33,0 до 41,4%), карбенициллина (от 10,2 до 19,2%), ампициллина (от 15,3 до 34,2%), амоксициллина (от 1,4 до 10,1%), макролидного ряда – у эритромицина (100,0%), у тилозина (от 6,5 до 18,7%), линкозамидного ряда у линкомицина (от 1,3 до 9,2%), полипептидного ряда у полимицина (от 6,2 до 13,8%).

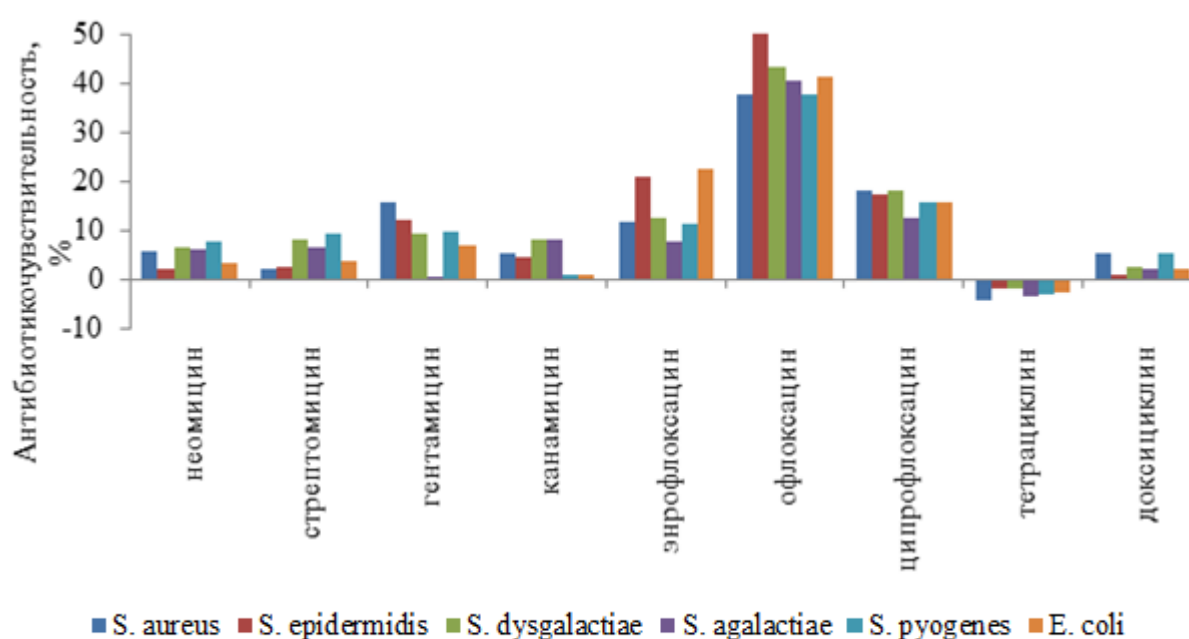


Рисунок 53 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

В результате исследований установлено, что после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Спектрамаст отмечено снижение антибиотикочувствительность у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к 14-ти антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, гентамицину, энрофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, амоксициллину, цефтиофуру, линкомицину, полимиксину от 0,5 до 100%.

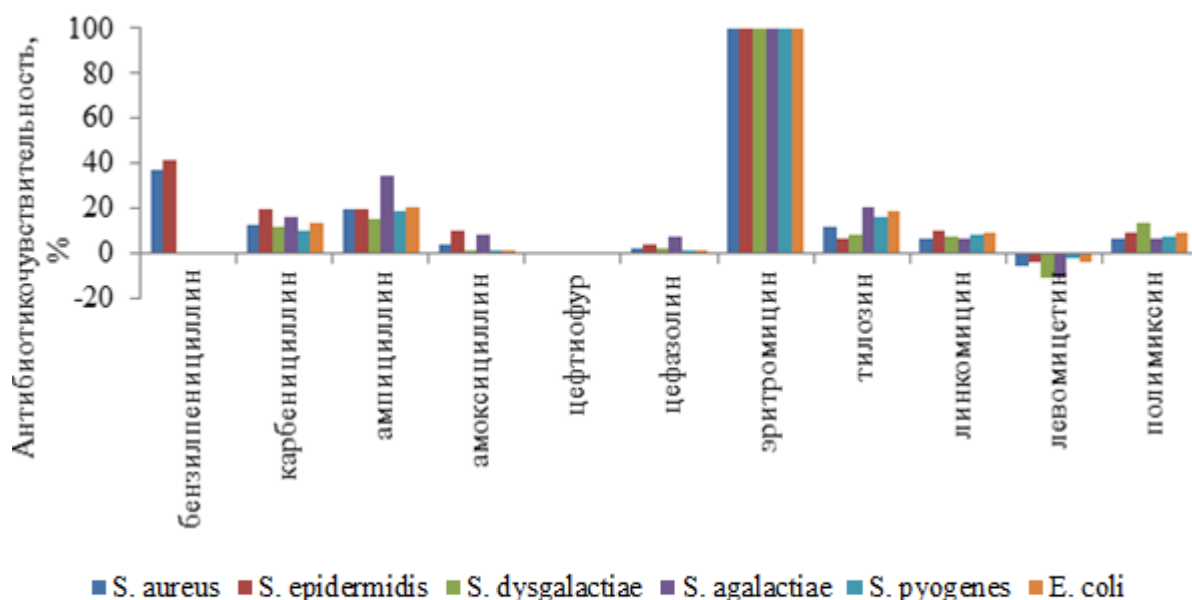


Рисунок 54 – Изменение чувствительности полевых изолятов, вызывающих катаральный мастит, к антибактериальным препаратам после лечения лекарственной композицией Арговит-Д

В то время как после лечения этих же маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д (приложение Ф) установлен рост антибиотикочувствительности у *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* к 17-ти антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, гентамицину, канамицину, энрофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, доксициклину, бензилпенициллину, карбенициллину, ампициллину, амоксициллину, цефтиофуру, цефазолину, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину от 0,6 до 100%.

2.2.3.2.4 Влияние лекарственных средств на основе серебра на экологические характеристики микрофлоры при лечении мастита у коров

В результате исследования установлено, что при лечении мастита у коров препаратом Лактобай отмечено снижение АА микроорганизмов от 2,7 до 6,59%, с одновременным ростом от 1,98 до 18,26%. Препарат Лактобай снижает АА у *S.pyogenes* на 6,59%, у *E.coli* – на 4,96%, у *S.epidermidis* – на 3,86%, у *P.aeruginosa* – на 2,7%, с одновременным ростом АА у *S.aureus* – на 18,26%, у *S.dysgalactiae* – на 7,83%, у *S.agalactiae* – на 1,98% (рис. 55).

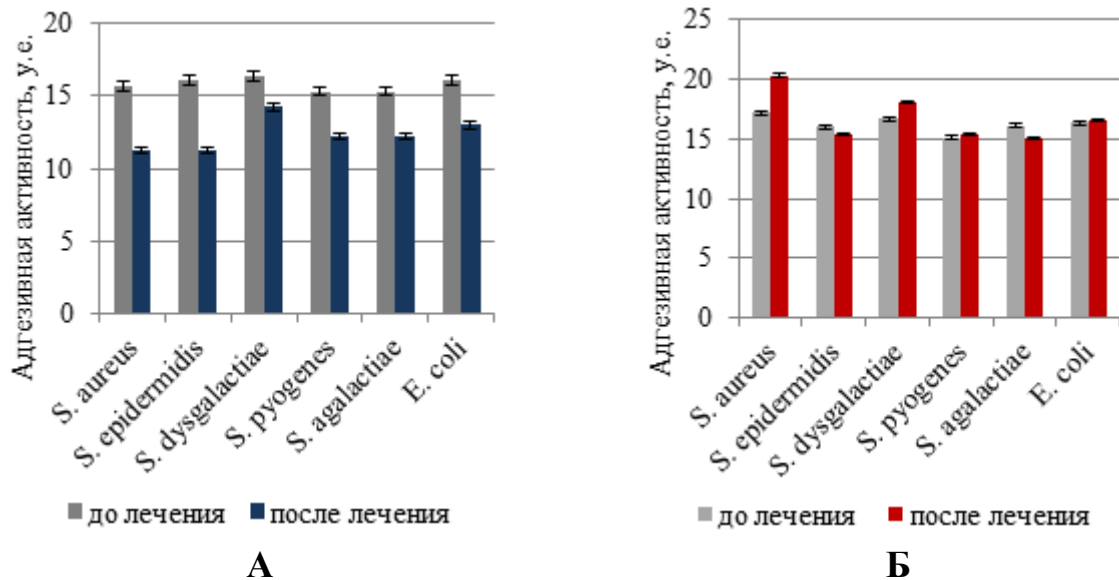
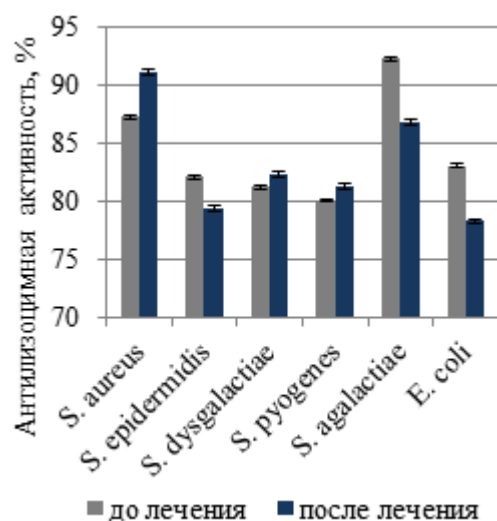


Рисунок 55 – Адгезивная активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии мастита у коров препаратами Арговит (А), Лактобай (Б)

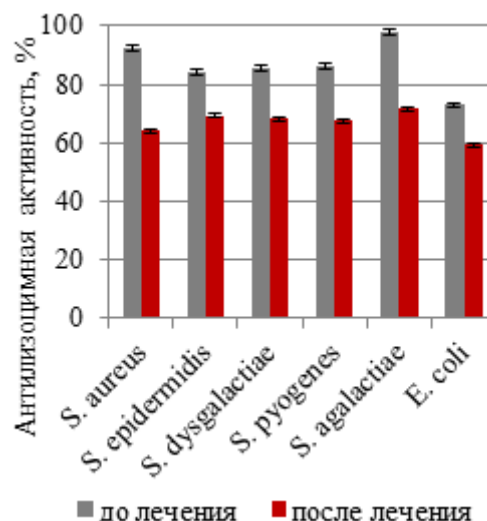
При лечении мастита у коров препаратом Арговит отмечено снижение АА микроорганизмов от 13,0 до 29,8%. Препарат Арговит снижал АА у *S.epidermidis* на 29,8%, у *S.aureus* – на 28,6%, у *P.aeruginosa* – на 25,7%, у *S.pyogenes* – на 24,9%, у *S.agalactiae* – на 20,2%, у *E.coli* – на 19,2%, у *S.dysgalactiae* – на 13,0%.

Использование Лактобая при терапии мастита у коров вызывало снижение АЛА у *S.epidermidis* на 3,28%, у *P.aeruginosa* – на 5,77%, у *S.pyogenes* – на 5,85%, у *E.coli* – на 7,31%, с одновременным ростом у *S.agalactiae* – на 1,49%, у *S.aureus* – на 4,35%, у *S.dysgalactiae* – на 1,35%.

При терапии мастита коров препаратом Лактобай отмечено снижение АЛА от 3,28 до 7,31%, с одновременным ростом АЛА у *S.aureus* на 4,35%, у *S.agalactiae* – на 1,49% и у *S.dysgalactiae* – на 1,35%. Применение Арговита при лечении мастита у коров вызывало снижение АЛА выделенных изолятов у *S.aureus* на 30,3%, у *S.pyogenes* – на 26,9%, у *P.aeruginosa* – на 22,3%, у *S.agalactiae* – на 21,6%, у *S.dysgalactiae* – на 20,2%, у *E.coli* – на 19,7%, у *S.epidermidis* – на 17,8%. Таким образом, применение препарата Арговит при лечении мастита у коров вызвало снижение АА у *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa*, *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae*, *E.coli* от 13,0 до 29,8% и АЛА – от 17,8 до 30,3% соответственно (рис. 56).



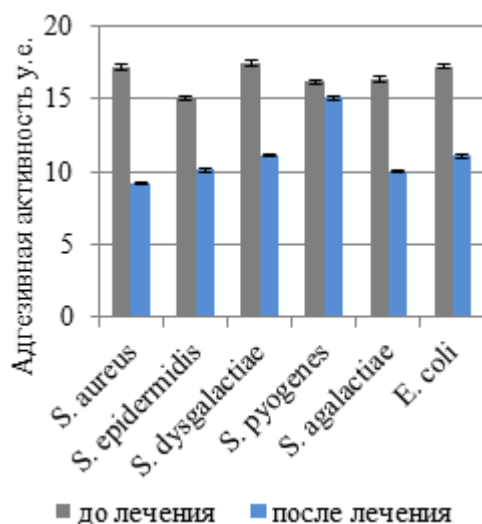
А



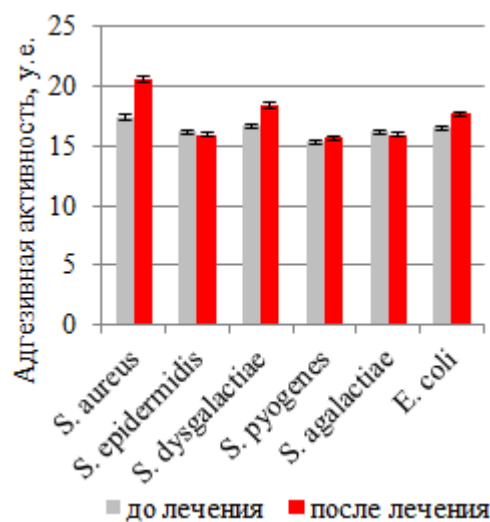
Б

Рисунок 56 – Антилизосимная активность микроорганизмов, выделенных до и после терапии мастита у коров препаратами (А) Арговит, (Б) Лактобай

Применение лекарственной композиции Арговит-Д при терапии мастита у коров вызывало снижение АА микроорганизмов у *S.aureus* на 46,5%, у *S.agalactiae* – на 38,8%, у *S.dysgalactiae* – на 36,0%, у *E.coli* – на 35,5%, у *S.epidermidis* – на 33,0% и у *S.pyogenes* – на 7,2% (рис. 57).



А

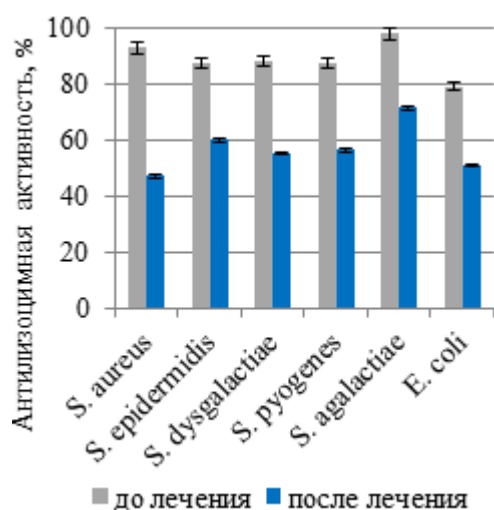


Б

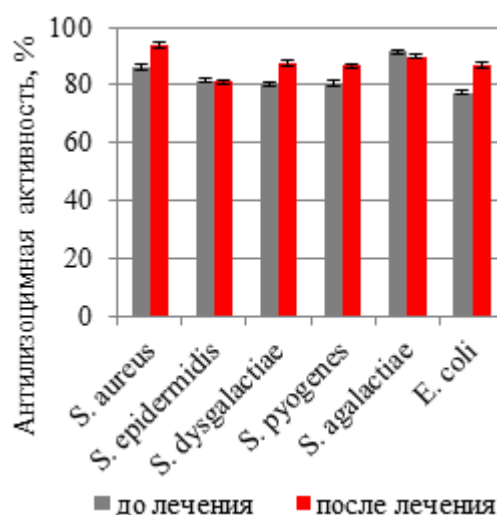
Рисунок 57 – Адгезивная активность микроорганизмов, выделенных при терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (А), препаратом Спектромаст (Б)

При лечении мастита у коров Спектромастом установлен рост АА микроорганизмов у *S.aureus* на 15,5%, у *S.dysgalactiae* – на 9,2, у *E. coli* – на 6,8%, у *S.agalactiae* – на 2,6%, также отмечено незначительное снижение АА у *S.epidermidis* и у *S.pyogenes* – на 1,88%.

Использование лекарственной композиции Арговит-Д при лечении мастита у коров вызывало снижение АЛА выделенных изолятов у *S.aureus* – на 49,3%, у *S.dysgalactiae* – на 37,2%, у *S.agalactiae*, *E.coli* – на 35,4%, у *S.epidermidis* – на 31,1%, у *S.pyogenes* – на 26,9%. При терапии мастита у коров Спектромастом установлен рост АЛА микроорганизмов у *E. coli* на 10,9%, у *S.aureus* – на 8,2%, у *S.dysgalactiae* – на 8,1%, у *S.agalactiae* – на 7%, также отмечено незначительное снижение АЛА у *S.epidermidis* и у *S.pyogenes* – на 1% (рис. 58).



А



Б

Рисунок 58 – Антилизотимная активность микроорганизмов, выделенных при терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (А), препаратом Спектромаст (Б)

Таким образом, применение лекарственной композиции Арговит-Д при лечении мастита у коров вызывало снижение АА микроорганизмов у *S.epidermidis*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *E.coli* от 46,5 до 7,2% и АЛА у *E.coli*, *S.aureus*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae* от 49,3 до 26,9% соответственно. В то время как при терапии мастита у коров препаратом Спектромаст

зарегистрирован рост АА у *S.aureus*, *S.dysgalactiae*, *E.coli*, *S.agalactiae* от 2,6 до 15,5% и АЛА у *E.coli*, *S.aureus*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae* от 7,0 до 10,9%.

2.2.3.2.5 Влияние лекарственных средств на основе серебра на формирования микробных биопленок при терапии маститов у коров

В результате исследования установлен рост биопленкообразования после лечения мастита у коров антибактериальным препаратом Лактобай у *E.coli* на 170,2%, у *S.aureus* – на 159,1%, у *S.epidermitis* – на 142,7%, у *S.pyogenes* – на 139,2% у *S.dysgalactiae* – на 108,7%, у *S.agalactiae* – на 83,8% по сравнению с аналогичными результатами до лечения мастита (рис. 59).

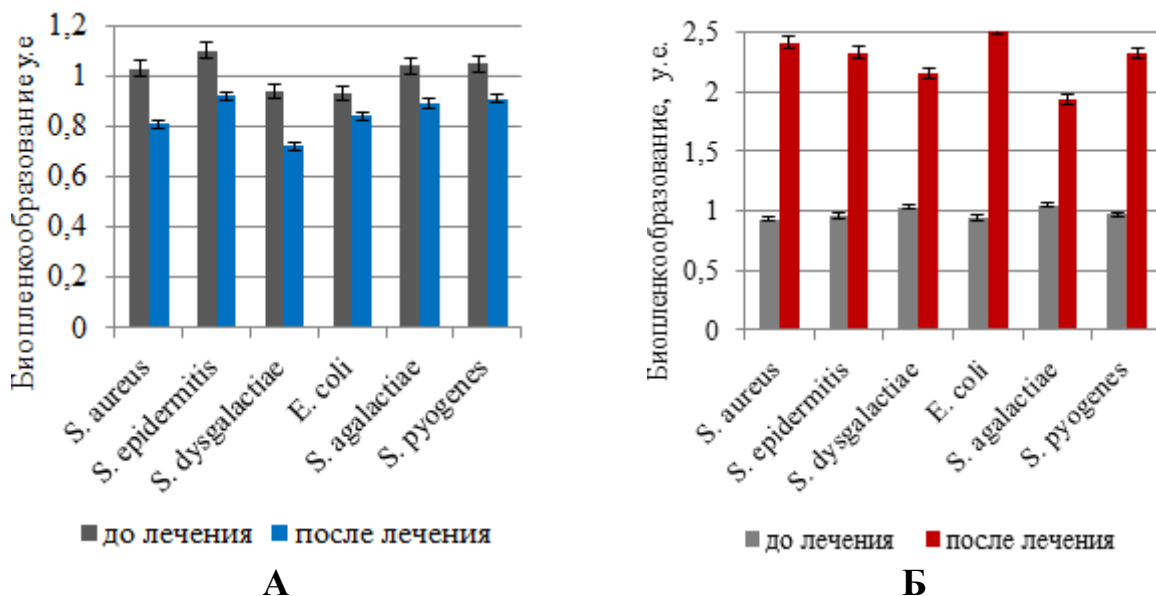


Рисунок 59 – Биопленкообразование микроорганизмов до и после терапии мастита коров препаратами Арговит (А), Лактобай (Б)

После терапии мастита у коров Арговитом отмечено снижение процесса биопленкообразования по сравнению с аналогичными результатами до начала лечения. Так, из полученных результатов на следует, что у *S.dysgalactiae* после лечения Арговитом отмечено снижение биопленкообразование на 23,4%, у *S.aureus* – на 20,4%, у *S.epidermitis* – на 16,4%, у *S.agalactiae* – на 14,4%, у *S.pyogenes* – на 13,3% и у *E.coli* – на 9,7%. Таким образом, при лечении мастита у коров препаратом Арговит отмечено снижение процесса биопленкообразования

у *S.dysgalactiae*, *S.aureus*, *S.epidermitis*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes* и *E.coli* от 9,7 до 23,4%. В то время как при терапии мастита коров препаратом Лактобай отмечен рост биопленкообразования у изолированных изолятов от 83,8 до 170,2%.

После лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д выявлено снижение процесса биопленкообразования в сопоставлении с аналогичными результатами исследований до лечения. В результате проведенных исследований установлен рост биопленкообразования после лечения мастита у коров комплексным антибактериальным препаратом Спектромаст у *S.aureus* на 283,3%, у *S.epidermidis* – на 189,3%, у *S.dysgalactiae* – на 154,8%, у *S.agalactiae* – на 149,5%, у *E.coli* – на 171,9%, у *S.pyogenes* – на 117,6% по сравнению с аналогичными результатами до лечения мастита у коров (рис. 60).

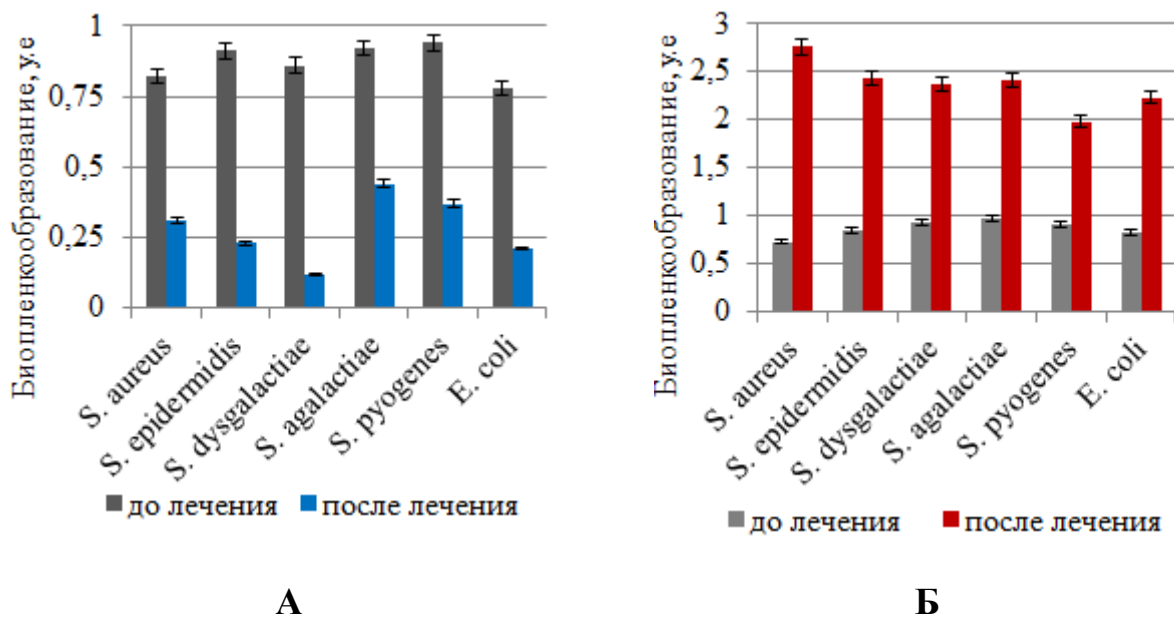


Рисунок 60 – Биопленкообразование микроорганизмов до и после терапии мастита коров лекарственной композицией Арговит-Д (А), препаратом Спектромаст (Б)

В результате исследования выявлено снижение процесса биопленкообразования после лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д у *S.dysgalactiae* на 86,0%, у *S.epidermidis* – на 74,7%, у *E.coli* – на 73,1%, у *S.aureus* – на 62,1%, у *S.pyogenes* – на 60,6%, у *S.agalactiae* – на 52,2%.

Таким образом, установлено, что после лечения мастита у коров Спектромастом, отмечен рост биопленкообразования изолятов у *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae* и *S.epidermidis* от 117 до 283,3%. В то время как после терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д зафиксировано снижение биопленкообразования у *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *S.dysgalactiae*, *S.agalactiae* и *S.epidermidis* от 52,2 до 86,0%.

2.2.3.2.6 Влияние лекарственных средств на основе серебра на фенотипическую резистентность микроорганизмов, выделенных от коров больных маститом

При изучении влияния антибактериального препарата Лактобай на лекарственную устойчивость *S.aureus* после лечения серозного мастита у коров, отмечено снижение антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры на 25,0% как в группе с эффлюкс эффектом, так и без него. Так после терапии серозного мастита коров препаратом Лактобай отмечено отсутствие чувствительности к 6-ти антибактериальным препаратам: стрептомицину, рифампицину, цефалексину, тилозину, тобромицину, цефазолину (рис. 61).

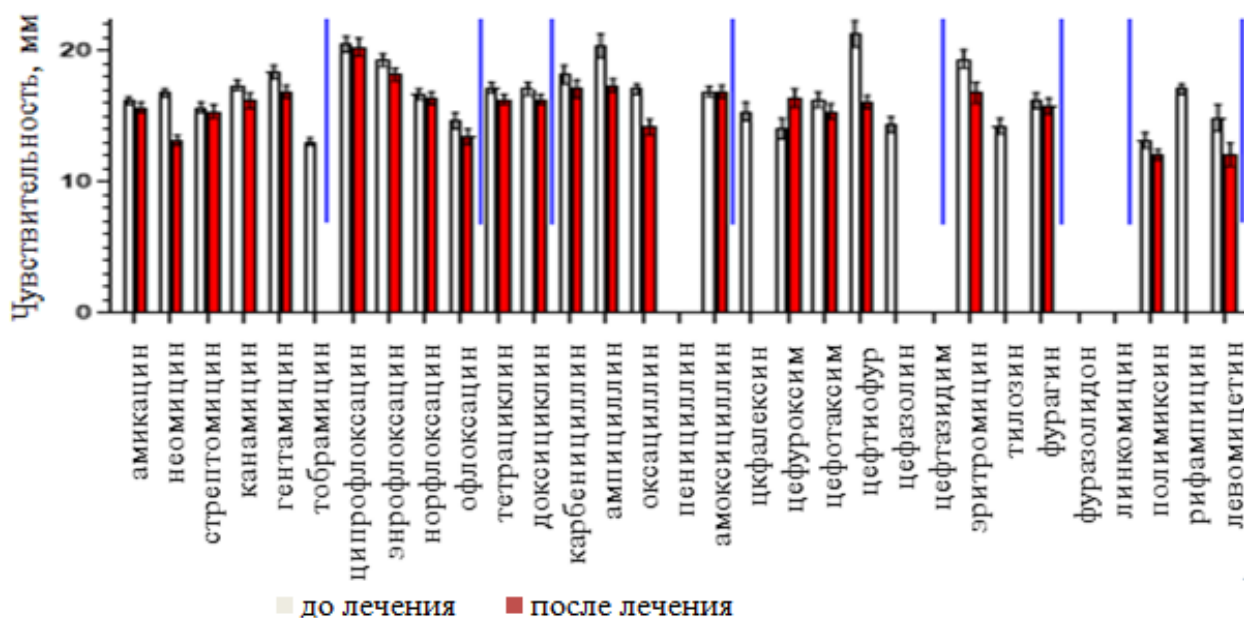


Рисунок 61 – Чувствительность изолятов *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

После терапии мастита у коров препаратом Лактобай отмечено увеличение количества изолятов с эффлюкс эффектом на 15,0% (от 60 до 75%) (рис. 66). В то время как после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит отмечен рост антибиотикочувствительности у *S.aureus* с эффлюкс эффектом на 3,0%, а без эффлюкс эффекта – на 20,0% (рис. 62, 63).

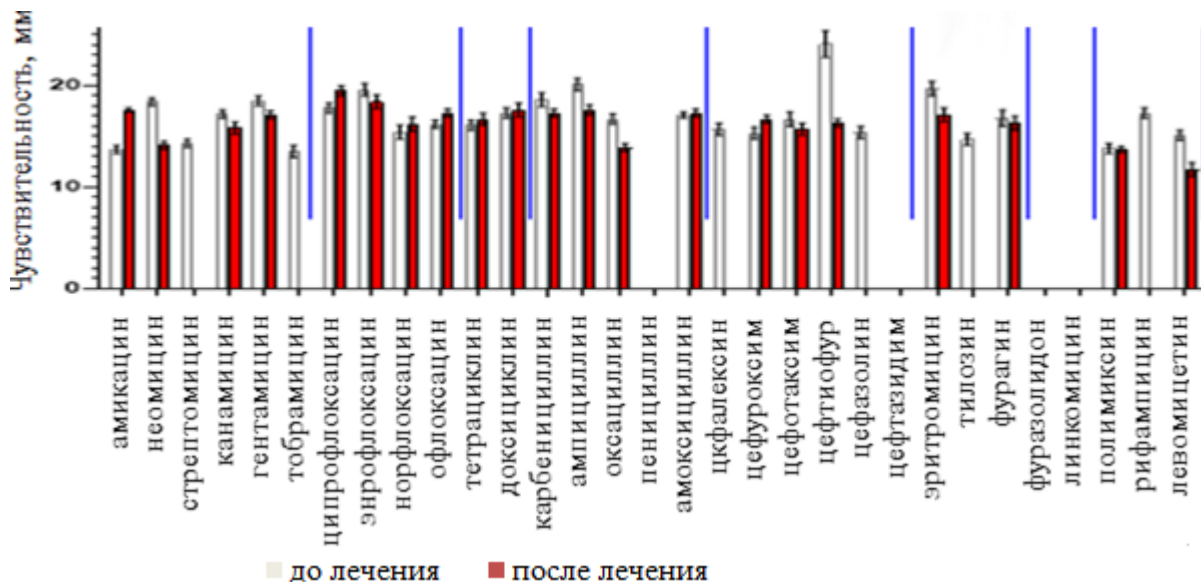


Рисунок 62 – Чувствительность изолятов *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

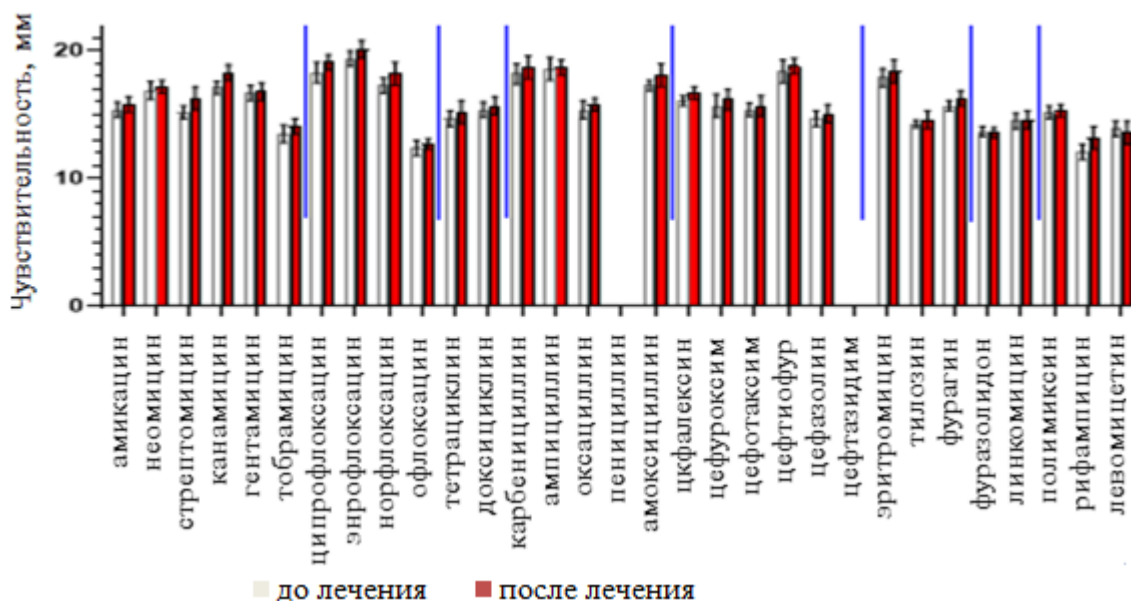


Рисунок 63 – Чувствительность изолятов *S.aureus* без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

Результаты исследований показывают, что после терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай количество *S.aureus* с эффлюкс эффектом увеличилась на 15,0%, а после терапии мастита коров препаратом Арговит отмечено снижение изолятов с эффлюкс эффектом, способных элиминировать антибиотики из *S.aureus*, – на 17,5% (рис. 64).

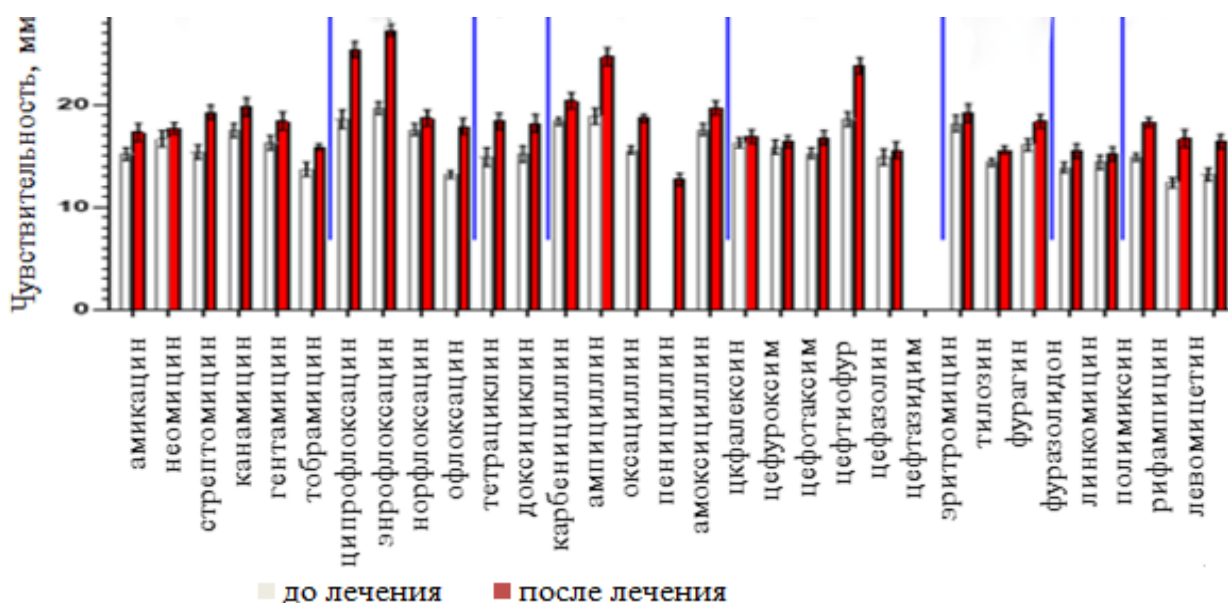


Рисунок 64 – Чувствительность изолятов *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

Следует отметить, доля изолятов с эффлюкс эффектом, приводящая к элиминации антибиотиков из *S.aureus* после лечения серозного мастита коров препаратом Лактобай увеличилась в среднем на 15% (с 60 до 75%) и снизилась после лечения препаратом Арговит на 17,5% (с 60 до 42,5%) .

Результаты исследований указывают на то, что наночастицы серебра, способны повышать антибиотикочувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп, что частично объясняется уменьшением количества изолятов с эффлюкс эффектом после терапии серозного мастита коров препаратом Арговит *in vivo*. Наночастицы AgNP могут подавлять активность откачивающих насосов и, таким образом, восстанавливать активность лекарств, снижая устойчивость микроорганизмов к ним.

При изучении влияния наночастиц серебра на антибиотикоустойчивость *S.dysgalactiae* при терапии серозного мастита у коров, отмечено увеличение количества изолятов с эффлюкс и без эффлюкс эффекта на 8,9 и 17,2% (рис. 65, 66).

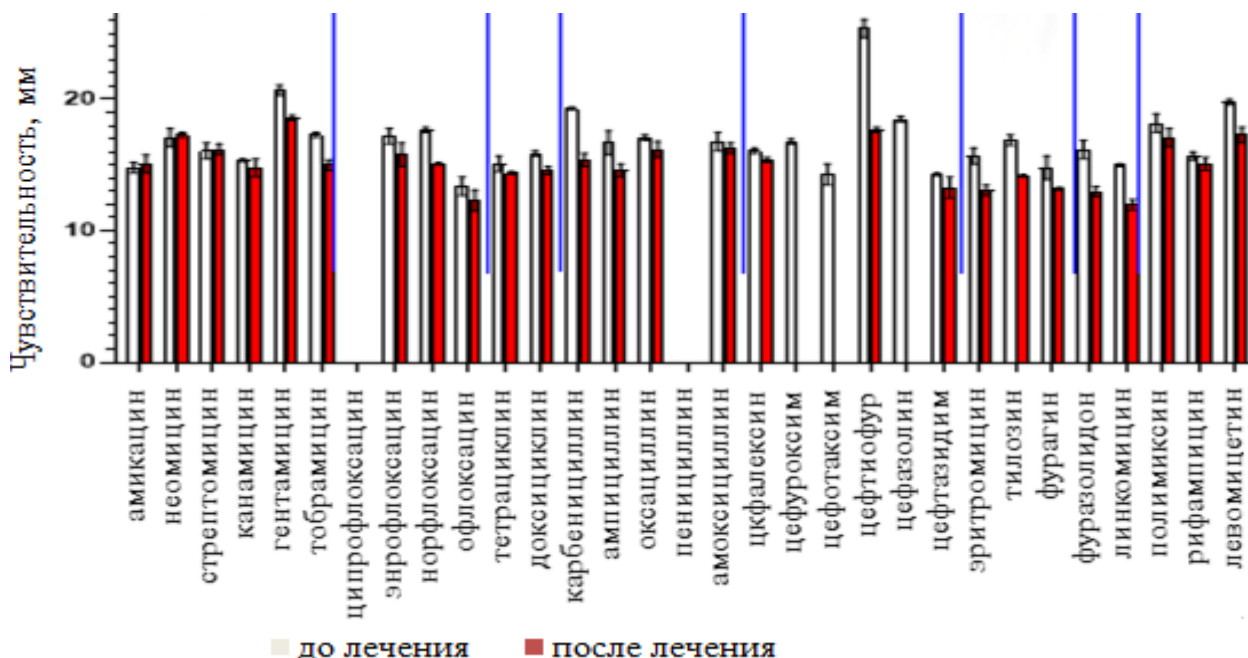


Рисунок 65 – Чувствительность изолятов *S.dysgalactiae*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

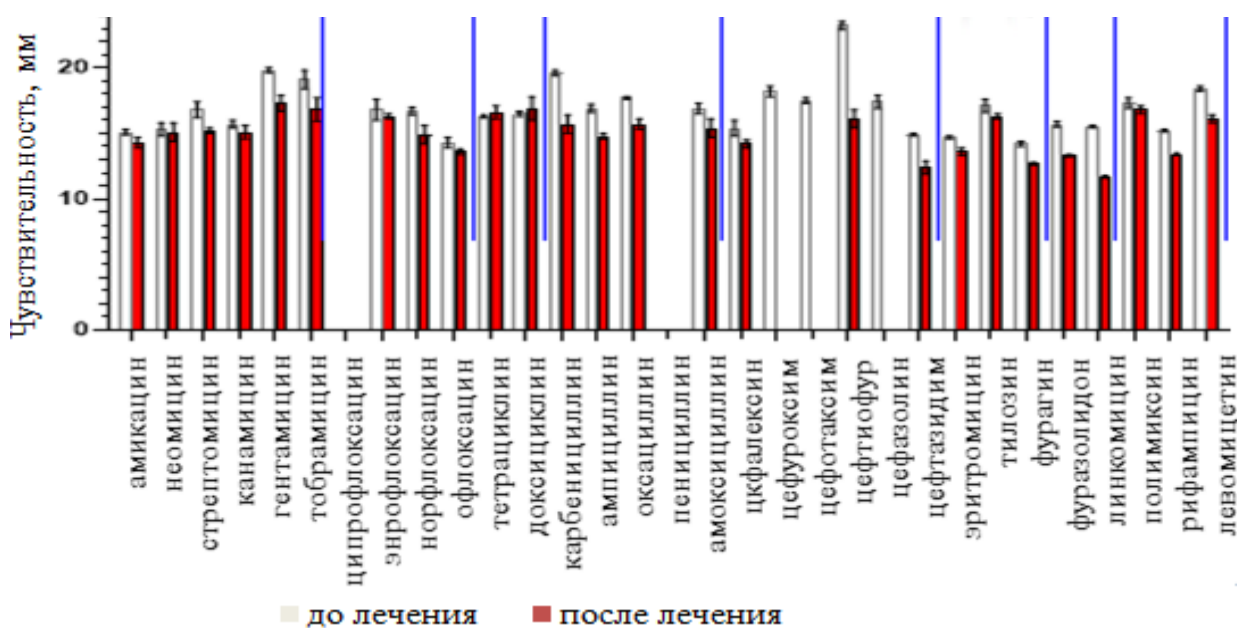


Рисунок 66 – Чувствительность изолятов *S.dysgalactiae*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

После лечения серозного мастита у коров Лактобаем чувствительность *S.dysgalactiae* к антибиотикам снизилась в среднем на 22,9%, а при терапии этого же мастита у коров препаратом Арговит отмечен рост чувствительности на 13,1%. После лечения мастита коров препаратом Лактобай отмечается отсутствие чувствительности к трем антибиотикам цефалоспоринового ряда (цефуроксиму, цефотаксиму, цефазолину) как для изолятов с эффлюкс эффектом, так и без него (рис. 67, 68).

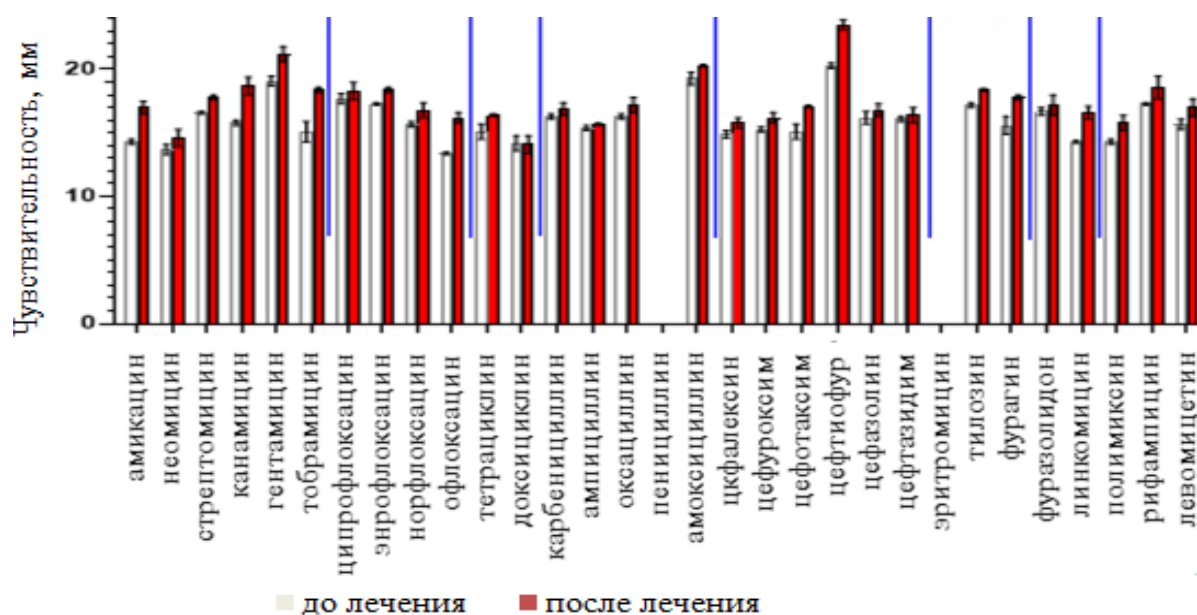


Рисунок 67 – Чувствительность изолятов *S.dysgalactiae*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

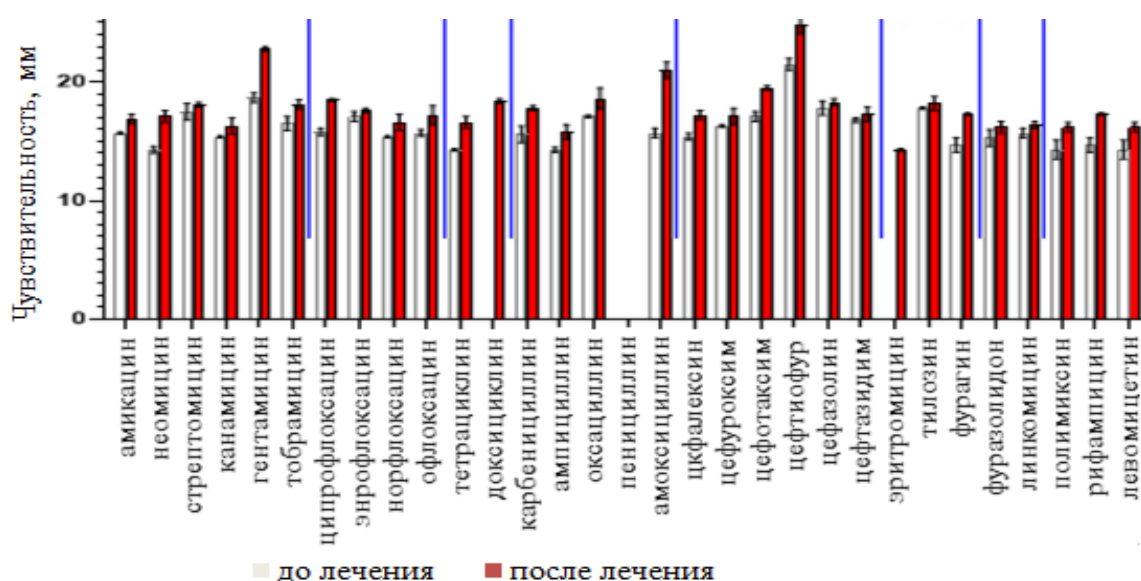


Рисунок 68 – Чувствительность изолятов *S.dysgalactiae*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

В ходе исследования установлено, что после терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай доля изолятов с эффлюкс эффектом увеличилась на 8,0%, в то время как после лечения мастита у коров препаратом Арговит отмечалось снижения количества изолятов *S.dysgalactiae* с эффлюкс эффектом на 19,0%. Это может быть связано с тем, что после терапии серозного мастита коров препаратом Арговит отмечено увеличение антибиоткочувствительности изолятов *S.dysgalactiae* на 13,1% и уменьшение количества изолятов с эффлюкс эффектом на 19,0% в эксперименте *in vivo*. В то время как, после терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай антибиоткочувствительность изолята *S.dysgalactiae* к антибактериальным препаратам снизилась на 22,9%, а процент изолятов с эффлюкс эффектом увеличился на 8,0%.

При изучении влияния антибактериального препарата Лактобай на лекарственную устойчивость *E.coli* до и после терапии мастита у коров установлено отсутствие чувствительности к четырем антибиотикам (тобрамицину, пенициллину, фурагину и фуразолидону). После терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай отмечено снижение чувствительности изолятов *E. coli* в группах с эффлюкс эффектом и без него на 24,4% и 30,2%. В группе без эффлюкс эффекта у изолятов *E.coli* наблюдается утрата чувствительности к четырем антибиотикам (неомицину, доксициклину, цефотаксиму и эритромицину), в то время как у изолятов с эффлюкс эффектом утрата чувствительности отмечалось к шести антибиотикам (неомицину, норфлоксацину, оксациллину, амоксициллину, цефотаксиму и эритромицину).

Следует отметить, что антибиотикорезистентность после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай встречалась у 7 препаратов: неомицина, норфлоксацина, доксициклина, оксациллина, амоксициклина, цефотаксима, эритромицина. В то время как при терапии серозного мастита у коров препаратом Арговит данного феномена не отмечалось (рис. 69, 70).

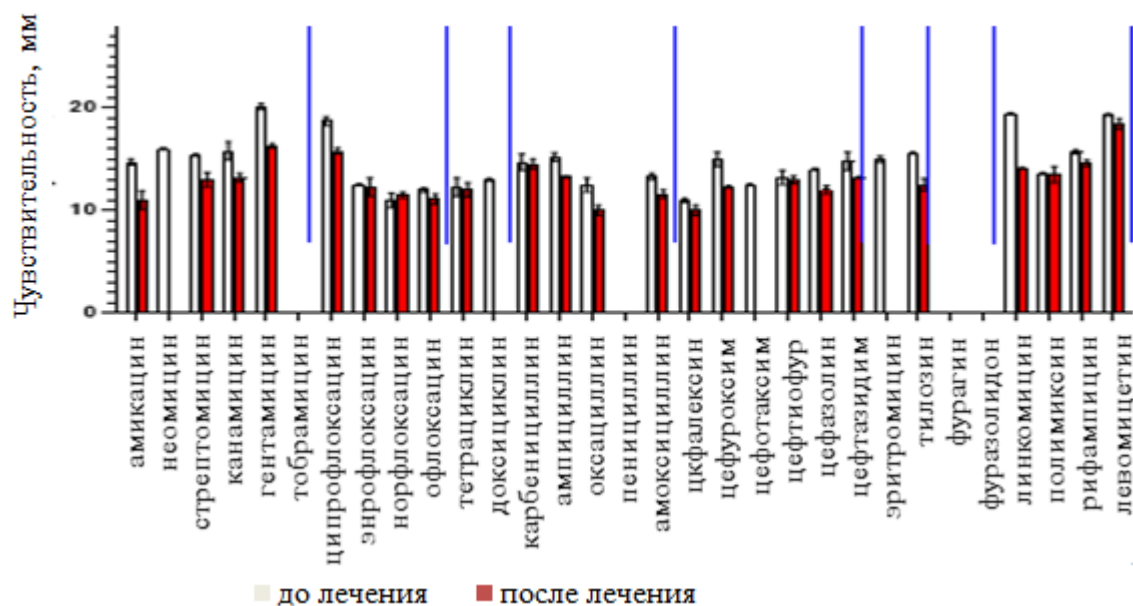


Рисунок 69 – Чувствительность изолятов *E.coli* без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

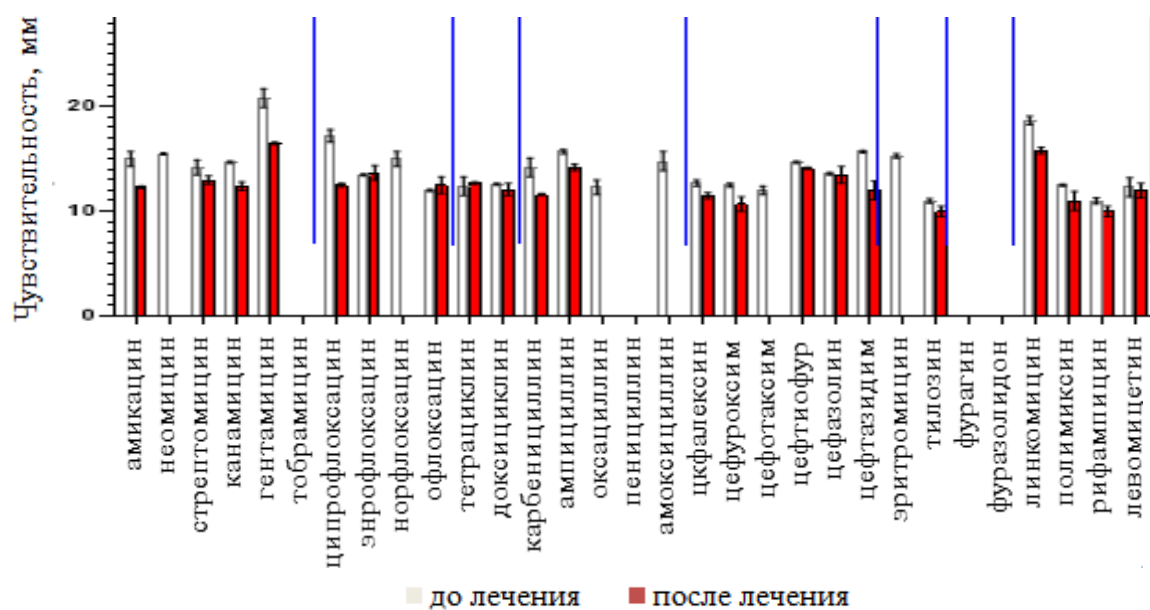


Рисунок 70 – Чувствительность изолятов *E.coli*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

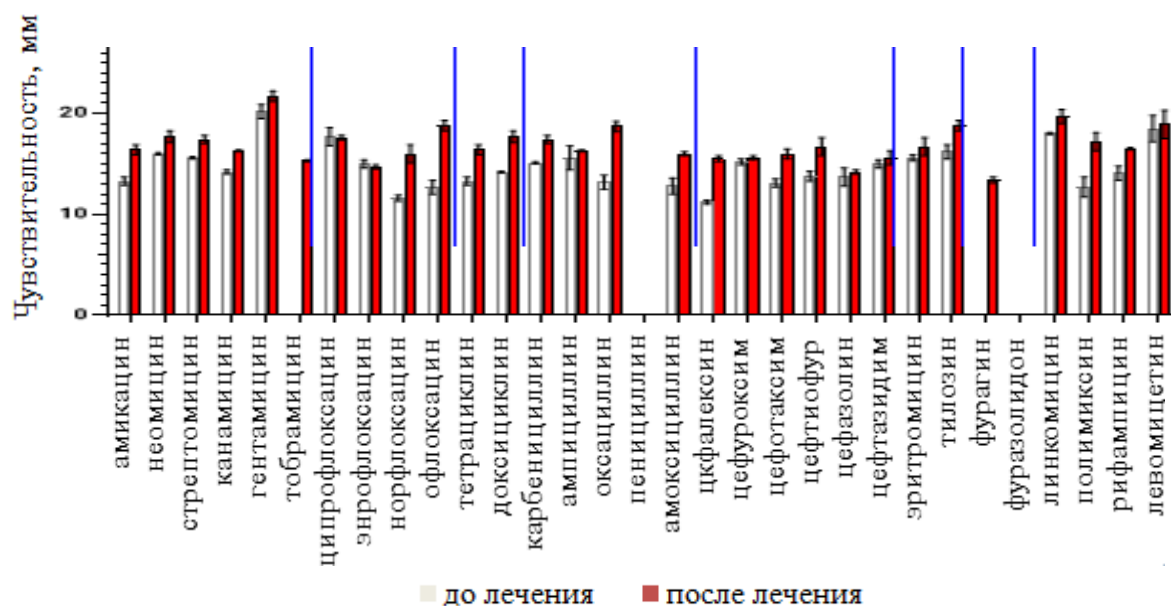


Рисунок 71 – Чувствительность изолятов *E.coli*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

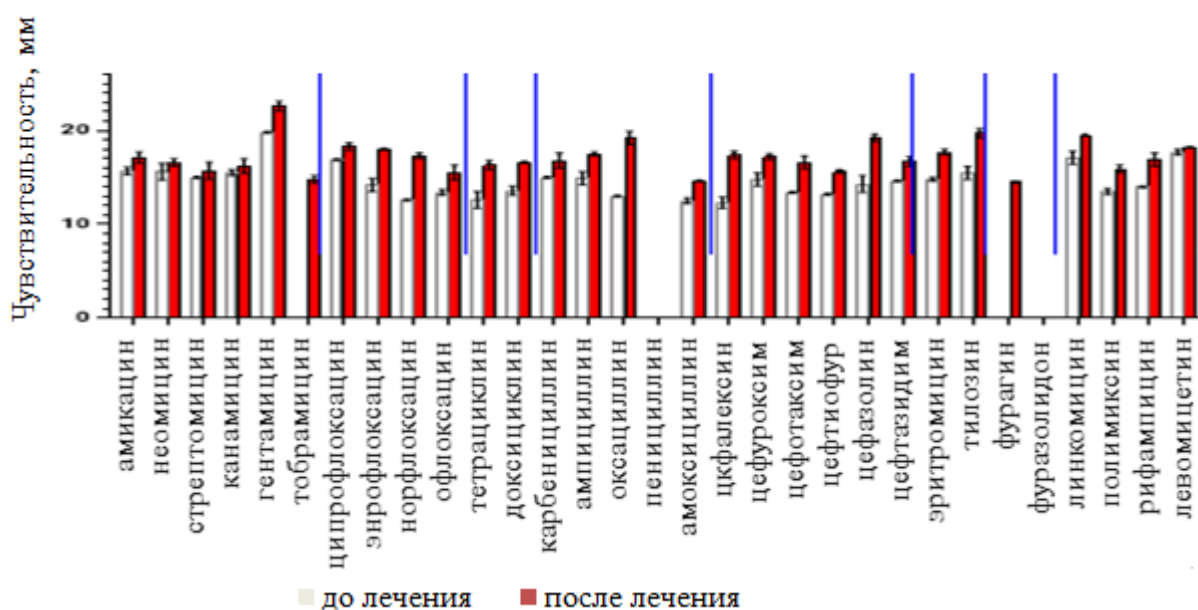


Рисунок 72 – Чувствительность изолятов *E.coli*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

После терапии серозного мастита коров препаратом Лактобай доля изолятов, проявляющих эффлюкс эффект, выросла на 8,9% и наоборот, снизилась на 16,0% после терапии этого же мастита препаратом Арговит.

После лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит чувствительность *E.coli* к антибиотикам повысилась (для изолятов с эффлюкс

эффектом и без эффлюкс эффекта) в среднем на 21,2%. Обобщив материалы исследования можно сделать вывод, что после терапии серозного мастита у коров способность бактерий *E.coli* выводить антибиотики увеличилась после лечения препаратом Лактобай и снизилась после лечения Арговитом.

При изучении влияния антибактериального препарата Лактобай (рис.73) на антибиотикоустойчивость *S.epidermidis* при терапии серозного мастита у коров, отмечено, отсутствие чувствительности у изолятов к четырем антибактериальным препаратам (тобромицину, пенициллину, фурагину, фуразолидону).

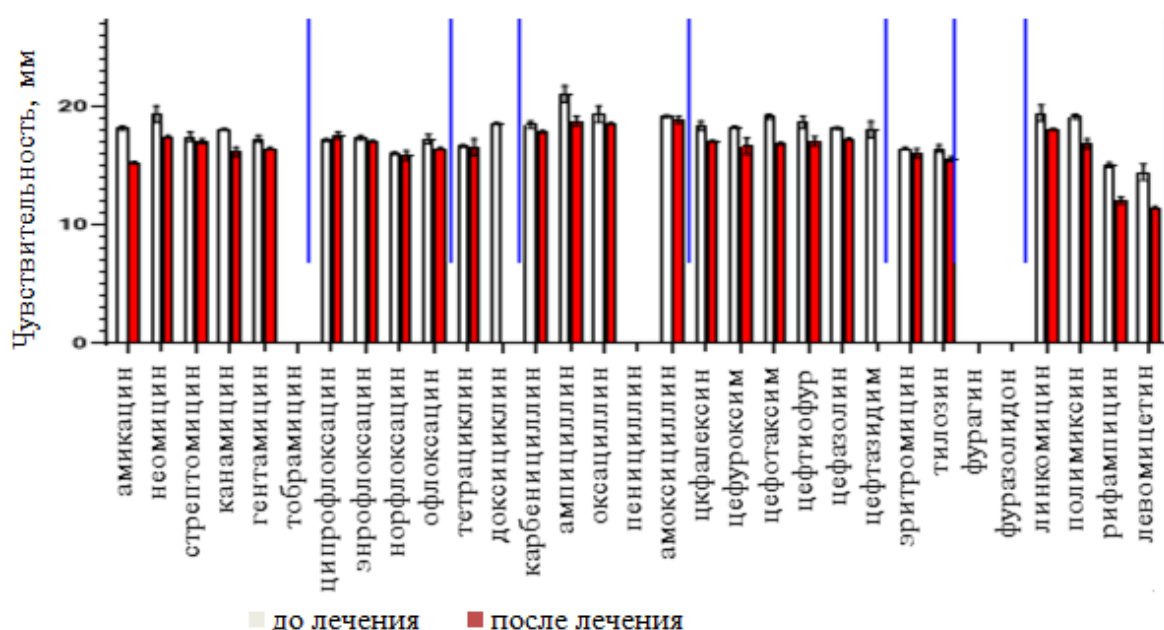


Рисунок 73 – Чувствительность изолята *S.epidermidis*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

После терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай отмечено снижение чувствительности у *S.epidermidis* (в группе с эффлюкс эффектом) к 26-ти антибактериальным препаратам: амикацину, неомицину, стрептомицину, канамицину, гентамицину, энрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, карбенициллину, ампициллину, оксациллину, амоксициллину, цефалексину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтиофуру, цефазолину, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомицетину от 0,6 до 100,0% .

Также после лечения Лактобаем отмечено снижение чувствительности *S.epidermidis* в группе с эффлюкс эффектом к 23-м (74,2%) антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, канамицину, гентамицину, энрофлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, оксациллину, амоксициклину, цефалексину, цефуроксиму, цефтиофуру, цефазолину, цефтазидиму, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, рифампицину, левомицетину от 0,5 до 100,0%, с одновременным ростом чувствительности к 4-м препаратам: амикацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину от 1,7 до 4,2% (рис. 74).

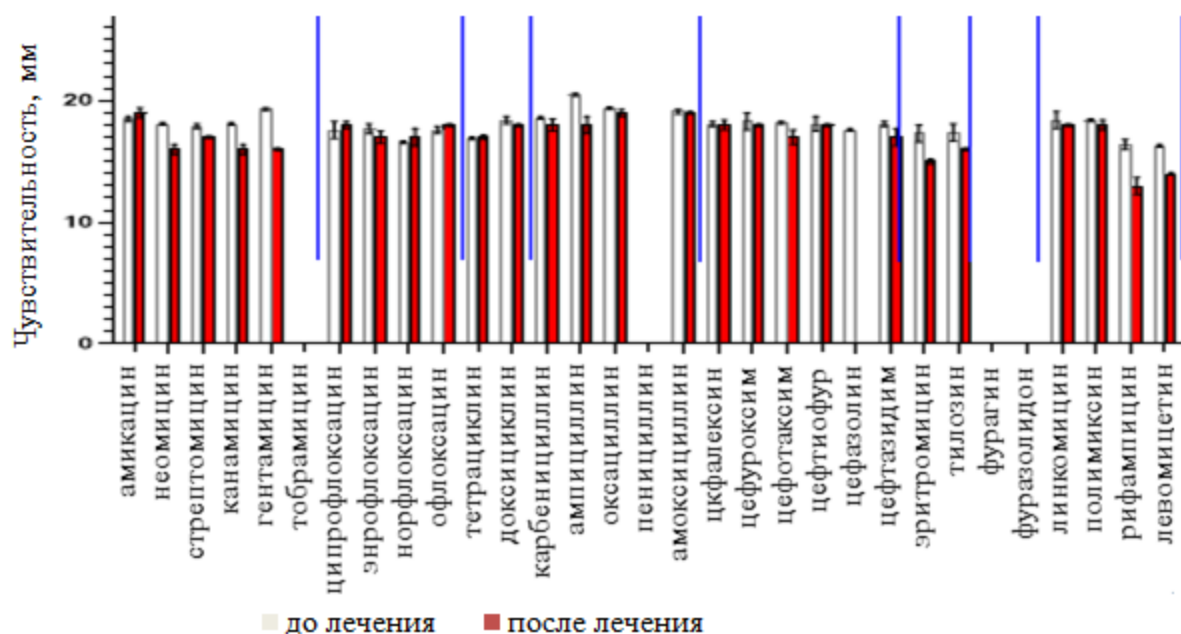


Рисунок 74 – Чувствительность изолята *S.epidermidis*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Лактобай

После терапии серозного мастита у коров Арговитом зарегистрирован рост чувствительности *S.epidermidis* (в группе с эффлюкс эффектом) к 27-ми препаратам от 0,5 до 20,7%, в группе без эффлюкс эффекта также отмечен рост чувствительности к 29-ти препаратам от 1,1 до 100,0% (рис. 75, 76).

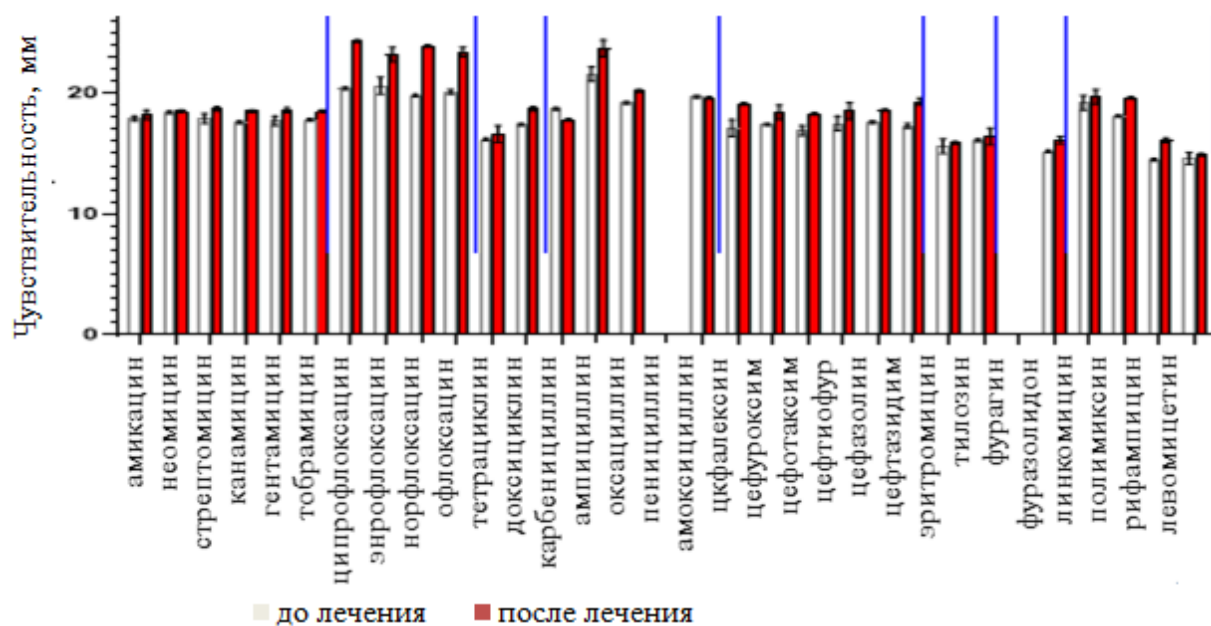


Рисунок 75 – Чувствительность изолята *S.epidermidis*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

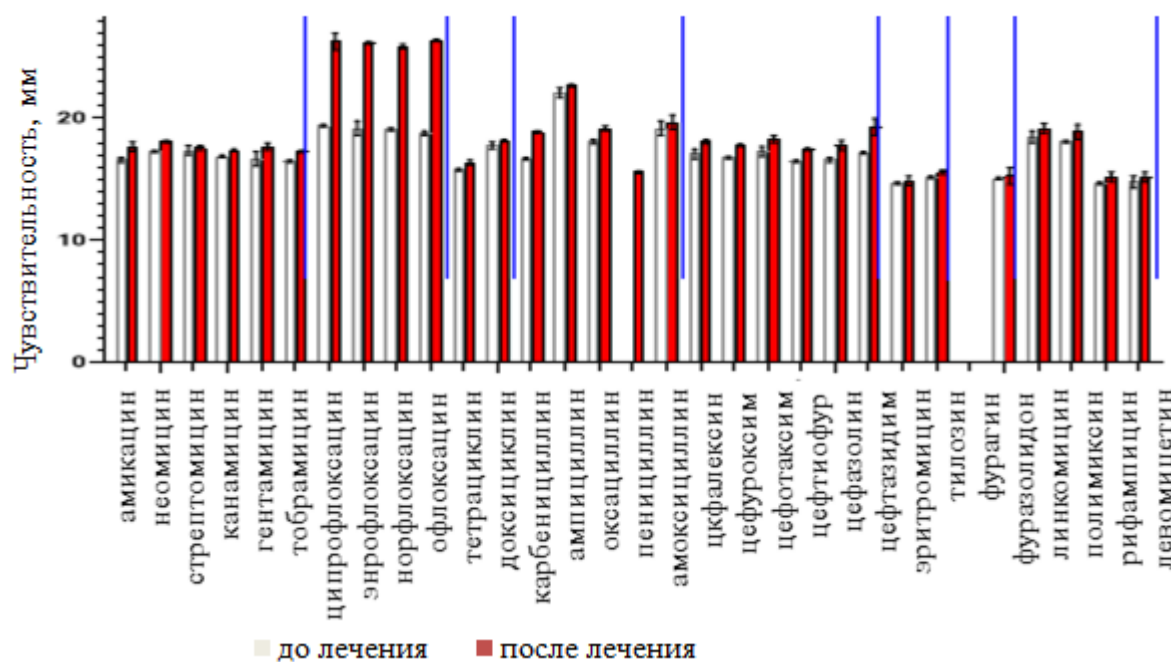


Рисунок 76 – Чувствительность изолята *S.epidermidis* с эффлюкс эффектом, до и после лечения серозного мастита у коров препаратом Арговит

Таким образом, результатами исследования установлено, что после лечения мастита коров препаратом Арговит отмечено повышение чувствительности у *E. coli*, *S.dysgalactiae*, *S.aureus*, *S.epidermidis* (9,5-21,2%) к 31

антибиотику, в то время как после лечения препаратом Лактобай чувствительность снизилась (11,3-27,3%).

При изучении влияния препарата Спектромаст на антибиотикочувствительность *S.aureus* при терапии мастита у коров в группе с эффлюкс эффектом (рис. 77) отмечено снижение чувствительности изолятов у *S.aureus* к 14-ти (70,0%) антибактериальным препаратам (неомицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, энрофлоксацин, тетрациклин, доксициклин, карбенициллин, ампициллин, амоксициллин, цефтиофур, эритромицин, линкомицин, полимиксин). В группе без эффлюкс эффекта (рис. 78) после терапии мастита у коров препаратом Спектромаст установлено снижение чувствительности изолятов у *S.aureus* к 13-ти (65,0%) антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, гентамицину, энрофлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, амоксициллину, цефтиофуру, эритромицину, линкомицину, полимиксину.

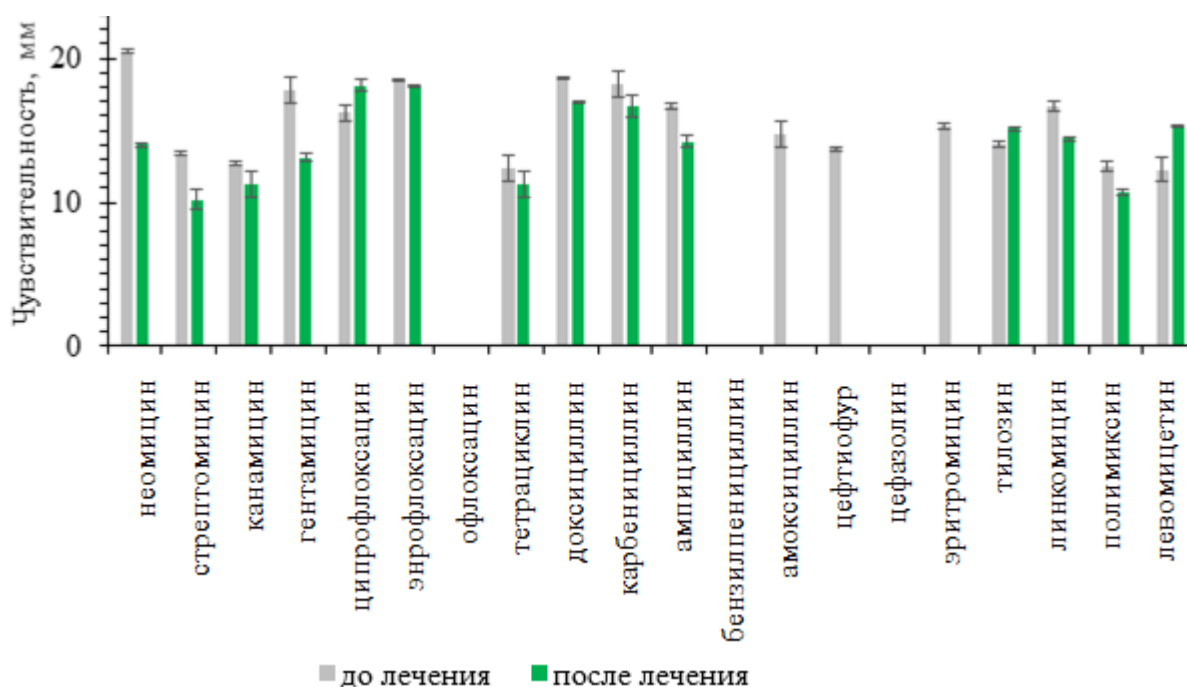


Рисунок 77 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения мастита у коров препаратом Спектромаст

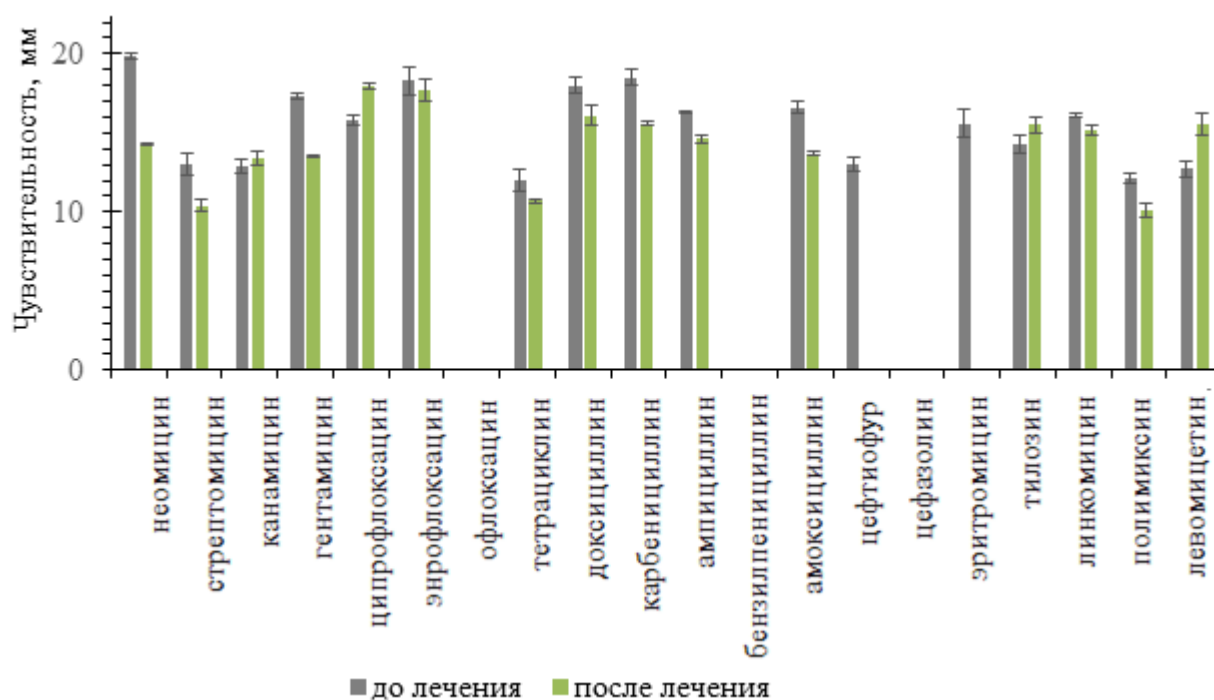


Рисунок 78 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения мастита у коров препаратом Спектрмаст

В результате исследования установлено, что в группе с эффлюкс эффектом после терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (рис. 79) отмечен рост чувствительности изолятов у *S.aureus* к 17-ти (85,0%) антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, гентамицину, энрофлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, бензилпенициллину, амоксициллину, цефазолину, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, левомецетину.

В группе без эффлюкс эффекта после терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д (рис. 80) отмечен рост чувствительности изолятов у *S.aureus* к 18-ти (90,0%) антибактериальным препаратам: неомицину, стрептомицину, канамицину, гентамицину, энрофлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, доксициклину, карбенициллину, ампициллину, бензилпенициллину, амоксициллину, цефазолину, эритромицину, тилозину, линкомицину, полимиксину, левомецетину.

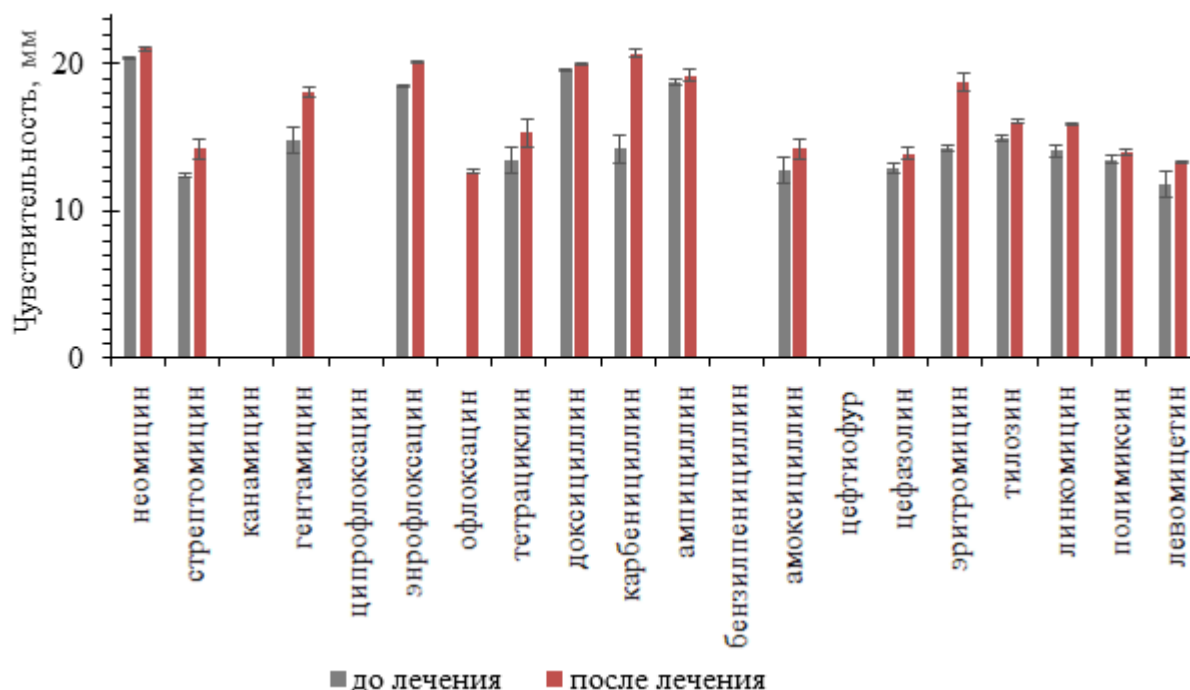


Рисунок 79 – Чувствительность изолята *S.aureus*, с эффлюкс эффектом, до и после лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д

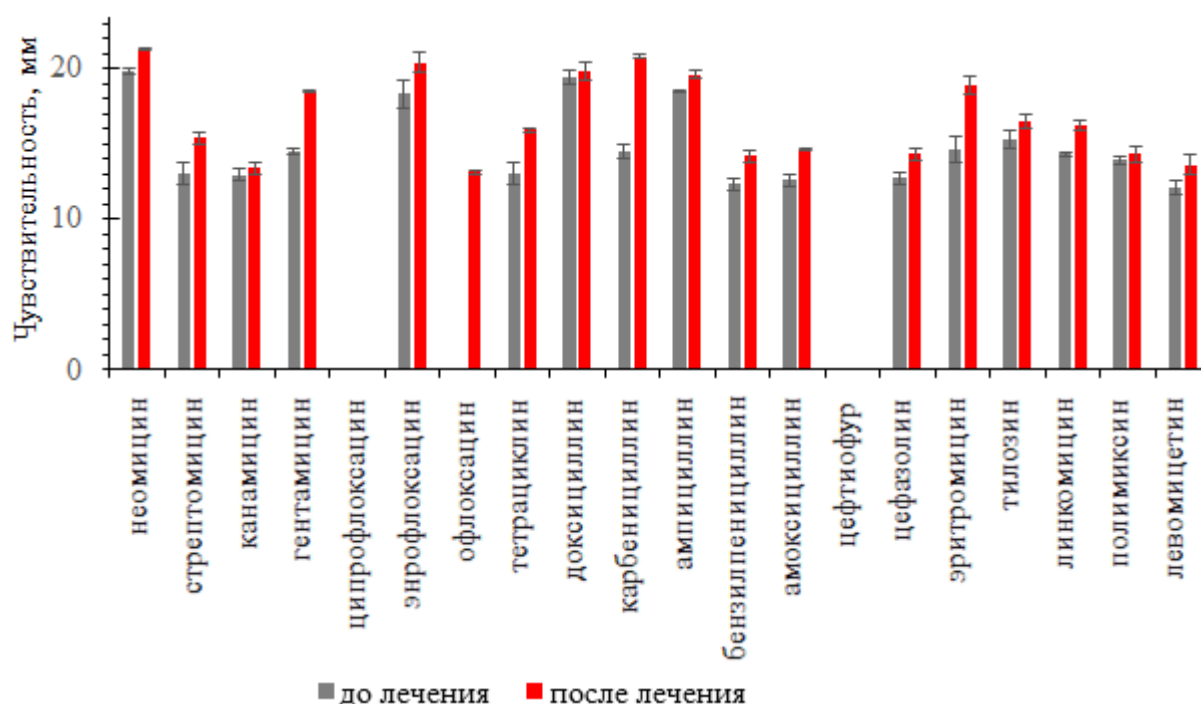


Рисунок 80 – Чувствительность изолята *S.aureus*, без эффлюкс эффекта, до и после лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д

Таким образом, после терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д в группе без эффлюкс эффекта отмечено увеличение чувствительности изолятов на 5,0%. Результаты исследований указывают на то, что наночастицы серебра, входящие в состав лекарственной композиции, способны повышать чувствительность *S.aureus* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп, что частично объясняется уменьшением количества изолятов с эффлюкс эффектом после терапии мастита у коров.

2.2.3.2.7 Влияние генетических маркеров резистентности микроорганизмов, изолированных у коров, больных маститом при лечении лекарственными средствами на основе серебра

При идентификации генетических детерминант резистентности микроорганизмов изолированных из секрета молочной железы у коров до лечения мастита препаратом Лактобай выявили ген *MecA* в 25,8% проб *S.aureus*. В то время как после лечения наличие гена *MecA* обнаружили в 38,5% проб *S.aureus*. Зайцевым А.А. (2003) установлено, что резистентность *Staphylococcus spp.* связана с наличием на генной кассете гена *MecA*, кодирующего пенициллин, связывающий белок 2а, обладающий низкой аффинностью к β -лактамам. Карпов И.А. (2010) указывает на то, что наличие данного белка говорит о резистентности ко всем β -лактамным антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы), с последующей непредсказуемой клинической эффективностью данного класса препаратов.

До лечения мастита коров антибактериальным препаратом Лактобай распространение ДНК гена *blaGES*, определяющего резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам, установлено в 7,5% проб, выделенных из секрета молочной железы (табл. 68). В то время как после терапии выявлено присутствие гена *blaGES* в 13,8% проб. Установлено, что устойчивость *Enterobacteriaceae* связана с наличием гена *GES* у групп ферментов 2be и 2f бета-лактамаз расширенного спектра (на основе серина (ESBL)), принадлежащих к молекулярному классу А, способных гидролизовать пенициллины,

цефалоспорины, монобактамы (Н. Knothe, 1983; С. Kliebe, 1985; С. Brun-Buisson, 1989; P.A. Bradford, 2001; D.L. Paterson, 2005; J. Walther-Rasmussen, 2007; К. Bush, 2010).

Таблица 68 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов выделенных из молока от коров, больных маститом до и после терапии препаратом Лактобай

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	25,8	29,2
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	7,5	9,6
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	5,4	9,6

До лечения мастита коров антибактериальным препаратом Лактобай выявлено наличие гена blaDHA, обуславливающего резистентность *E.coli* к пенициллинам и цефалоспорином у 5,4% проб. После терапии мастита коров препаратом Лактобай обнаружено присутствие гена blaDHA в 9,6% проб. Wolter D.J. (2013), Nakaye M. (2014) установили, что наличие устойчивости *Enterobacteriaceae* связана с присутствием *AmpC*-β лактамаз гена DHA, опосредующего устойчивость к цефалоспорином, пенициллином и комбинациям ингибиторов β-лактамам / β-ингибиторам, а их избыточная экспрессия придает устойчивость к цефалоспорином широкого спектра действия, включая цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон.

Определение генетических детерминант резистентности микроорганизмов, изолированных из секрета молочной железы коров до лечения мастита препаратом Арговит, показало наличие гена MecA в 29% проб *S.aureus*. В то время как после терапии мастита коров препаратом Арговит установлено наличие гена MecA в 22,0% проб *S.aureus*. До лечения мастита коров препаратом Арговит выявлено наличие гена blaGES, определяющего резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам, в 9,6% пробах, в то время как

после терапии мастита коров препаратом Арговит ген blaGES обнаружен всего лишь в 6,4% проб (табл. 69).

Таблица 69 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов выделенных из молока от коров, больных маститом до и после терапии препаратом Арговит

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	29,0	21,5
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	9,6	6,4
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	6,4	4,2

В результате исследований установлено, что после терапии мастита у коров препаратом Лактобай отмечено увеличение удельной доли изолятов у *S.aureus* на 3,4%, несущих ген MecA. Так же установлено увеличение количества выявляемых генов blaGES, blaDHA у *E. coli* на 2,1 и 4,5% соответственно. В то время как после терапии мастита у коров препаратом Арговит отмечено снижение удельной доли изолятов гена MecA у *S.aureus* на 7,5%, генов blaGES, blaDHA у *E. coli* – на 3,2 и 2,2% соответственно.

При изучении влияния генетических маркеров резистентности микроорганизмов, изолированных из секрета молочной железы у коров до лечения мастита препаратом Спектромаст, установлено наличие гена MecA в 20,1% *S.aureus*. В то время как после терапии мастита у коров антибактериальным препаратом Спектромаст наличие гена MecA установлено в 37,7% пробах *S.aureus* (табл. 70).

До лечения мастита у коров Спектромастом распространение ДНК генов blaGES и blaDHA, определяющих резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам, обнаружены в 13,8 и 10,8 % проб, выделенных из секрета молочной железы. В то время как после лечения антибактериальным

препаратом выявлено присутствие генов blaGES и blaDHA в 32,8 и 25,7% проб соответственно. Определение генетических детерминант резистентности микроорганизмов из секрета молочной железы у коров до лечения мастита лекарственной композицией Арговит-Д показало наличие гена MecA в 21,4% проб ДНК *S.aureus*. В то время как после лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д установлено наличие гена MecA в 13,6% проб *S.aureus* (табл. 71).

Таблица 70 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов выделенных из молока от коров, больных маститом до и после терапии препаратом Спектромаст

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	20,1	37,7
<i>E.coli</i>	карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины	blaGES	13,8	32,8
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	10,8	25,7

Таблица 71 – Гены маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов выделенных из молока от коров, больных маститом до и после терапии лекарственной композиции Арговит-Д

Микроорганизм	Группа антибактериальных препаратов	Выявляемый ген	Удельная доля изолятов, несущих ген, %	
			до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	цефалоспорины-2	MecA	21,4	13,6
<i>E.coli</i>	карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам	blaGES	18,8	12,0
	пенициллины, цефалоспорины	blaDHA	16,9	8,0

В результате проведенного исследования установлено, что до лечения мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д выявлено наличие генов blaGES и blaDHA, определяющих резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином, пенициллинам в 18,8 и 16,9% проб, в то время как после

лечения мастита коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечено снижение генов blaGES и blaDNA на 6,8 и 8,9% проб соответственно.

2.2.3.2.8 Экономическая эффективность применения лекарственных средств на основе серебра при лечении мастита у коров

Оценку экономической эффективности препаратов Арговит и Лактобай проводили при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров, с учетом данных представленных в таблице 72.

Таблица 72 – Исходные данные и экономическая эффективность препаратов Арговит и Лактобай при терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров

Показатель	Форма мастита					
	субклиническая		серозная		катаральная	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
1	2	3	4	5	6	7
Число коров в группе	165	165	140	140	70	70
Вынужденный убой больных коров, гол	3	-	2	-	5	-
Закупочная цена 1 л молока, руб.	27					
Среднесуточный удой 1 здоровой коровы, л	19					
Среднесуточный удой 1 больной коровы, л	13		10		6,5	
Средний срок лечения 1 коровы, сут.	4,1±0,2	3,2±0,1	5,6±0,3	4,1±0,1	6,7±0,2	4,9±0,1
Средний срок выбраковки молока, сут.	7,1±0,1	4,2±0,1	8,6±0,4	5,1±0,2	9,7±0,4	5,9±0,3
Расход препарата на 1 введение, мл	10					
Стоимость 1 дозы препарата, руб.	73	4	73	4	73	4
Ваты, 100 групаковка	46					
Спирта 100 мл/уп.	50					
На курс лечения по группе, руб	63607,8	71430	48419,6	13207,9	14455,6	8583,5
Ущерб от снижения продуктивности, руб.	198061,2	112266	303264	175786,2	261900	139387,5
От браковки молока, руб.	248016,6	185328	219510	156978	94419	60196

1	2	3	4	5	6	7
Экономический эффект ветеринарных мероприятий, руб.	- 125354,4	63953,3	- 78142,8	740739,8	266721,4	359069,2
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 руб. затрат, руб.	- 0,96	4,8	0,4	51,2	6,8	41,8

Материальные затраты на лечение одной коровы препаратом Арговит составили 8 рублей. Материальные затраты на лечение одной коровы препаратом Лактобай составляют 73 руб.

Затраты на лечение больных субклиническим, серозным, катаральным маститом коров, определяли по формуле:

$$Зв = O_{мз} + O_{т} + O_{нф}, \text{ где} \quad (1)$$

$O_{мз}$ – стоимость препаратов, руб.;

$O_{т}$ – оплата труда ветеринарных специалистов, руб.;

$O_{нф}$ – налоговые отчисления.

Расчет материальных затрат при лечении субклинического, серозного, катарального маститов коров препаратами различных фармакологических групп, проводили согласно формуле:

$$O_{мз} = (Ц_{пр.} + H_{сп.} + Ц_{спирта}) + B \cdot C_{терапии} \quad (2)$$

где, $Ц_{пр.}$ – цена препарата (по группе), руб.;

$H_{сп.}$ – количество спирта ректификата, затраченного на обеззараживании вымени – 0,2 мл/гол.;

$Ц_{спирта}$ – цена спирта ректификата, затраченного на обработку вымени 0,5 руб./гол.;

B – вата хирургическая, не стерильная - 0,6 руб./гол.;

$C_{терапии}$ – срок терапии, сут.

Материальные затраты при терапии субклинического мастита у коров препаратами Лактобай и Арговит:

$$O_{мз \text{ Лактобай}} = (73 \text{ руб.} \cdot 165 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 165 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 165 \text{ гол.}) \cdot$$

· 4,1 сут. = 49858 руб.

При лечении субклинического мастита коров препаратом Лактобай у семи животных был отмечен рецидив Омз _{рецидив}, средний срок лечения заболевания составил 4,3 суток.

Омз _{рецидив Лактобай} = (73 руб. · 7 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 7 гол. + 0,6 руб. · 7 гол.) · 4,3 сут. = 2218,4 руб.

Омз _{общ·Лактобай} = 49858 руб. + 2218,4 руб. = 52076,4 руб.

Омз _{Арговит} = (8 руб. · 165 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 165 гол.) + 0,6 руб. · 165 гол. · 3,2 сут. = 4593,6 руб.

Материальные затраты при терапии серозного мастита коров препаратом Лактобай и Арговит:

Омз _{Лактобай} = (73 руб. · 140 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 140 гол.) + 0,6 руб. · 140 гол. · 5,6 сут. = 57780,8 руб.

При лечении серозного мастита коров препаратом Лактобай у пяти голов был обнаружен рецидив Омз _{рецидив}, средний срок лечения заболевания составил 5,8 суток.

Омз _{рецидив Лактобай} = (73 руб. · 5 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 5 гол.) + 0,6 руб. · 5 гол. · 5,8 сут. = 2137,3 руб.

Омз _{общ·Лактобай} = 57780,8 руб. + 2137,3 руб. = 59918,1 руб.

Омз _{Арговит} = (8 руб. · 140 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 140 гол.) + 0,6 руб. · 140 гол. · 4,1 сут. = 4993,8 руб.

При лечении серозного мастита коров Арговитом у двух животных был отмечен рецидив Омз _{рецидив}, средний срок лечения заболевания составил 3,7 суток.

Омз _{рецидивАрговит} = (8 руб. · 2 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 2 гол.) + 0,6 руб. · 2 гол. · 3,7 сут. = 64,4 руб.

Омз _{общ· Арговит} = 4993,8 руб. + 64,4 руб. = 5058,2 руб.

Материальные затраты при лечении катарального мастита у коров препаратами Лактобай и Арговит:

Омз _{Лактобай} = (73 руб. · 70 гол. + 0,2 мл · 0,5 руб. · 70 гол.) + 0,6 руб. · 70 гол. · 6,7 сут. = 3456,53 руб.

При лечении катарального мастита у коров препаратом Лактобай у десяти животных был обнаружен рецидив Омз _{рецидив}, средний срок лечения которых составил 6,9 суток.

$$\text{Омз}_{\text{рецидив Лактобай}} = (73 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.}) + 0,6 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.} \cdot 6,9 \text{ сут.} = 5085,3 \text{ руб.}$$

$$\text{Омз}_{\text{общ.Лактобай}} = 3456,53 \text{ руб.} + 5085,3 \text{ руб.} = 39648,6 \text{ руб.}$$

$$\text{Омз}_{\text{Арговит}} = (8 \text{ руб.} \cdot 70 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 70 \text{ гол.}) + 0,6 \text{ руб.} \cdot 70 \text{ гол.} \cdot 4,9 \text{ сут.} = 2984,1 \text{ руб.}$$

Расчет трудовых затрат для лечения субклинического, серозного, катарального мастита у коров препаратами различных фармакологических групп проводили по формуле:

$$\text{От} = \text{В}_0 \cdot \text{К з.ж.} \cdot \text{М} : \text{Ч} \quad (3)$$

где, В_0 – время, затраченное ветеринарным врачом на обработку одного животного, мин;

К з.ж. – количество заболевших животных, гол.;

М – срок терапии, сут.;

Ч – часовая ставка, мин;

Трудовые затраты (От) при лечении субклинического мастита у коров препаратами Лактобай и Арговит составили:

$$\text{От}_{\text{Лактобай}} = 5 \text{ мин/гол} \cdot 165 \text{ гол.} \cdot 4,1 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 56,4 \text{ ч}$$

При терапии субклинического мастита у коров препаратом Лактобай у семи животных обнаружен рецидив заболевания От _{рецидив}, срок лечения которого составил 4,3 сут.

$$\text{От}_{\text{рецидив Лактобай}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 7 \text{ гол.} \cdot 4,3 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 2,5 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{общий Лактобай}} = 56,4 \text{ ч} + 2,5 \text{ ч} = 58,9 \text{ ч.}$$

$$\text{От}_{\text{Арговит}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 165 \text{ гол.} \cdot 3,2 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 44 \text{ ч}$$

Трудовые затраты (От) при лечении серозного мастита у коров препаратами Лактобай и Арговит составили:

$$\text{От}_{\text{Лактобай}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 140 \text{ гол.} \cdot 5,6 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 56,4 \text{ ч}$$

При терапии серозного мастита у коров препаратом Лактобай у пяти животных обнаружен рецидив заболевания. От рецидива, срок лечения которых составил 5,8 сут.

$$\text{От рецидив Лактобай} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 5 \text{ гол.} \cdot 5,8 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 2,4 \text{ ч}$$

$$\text{От общий Лактобай} = 56,4 \text{ ч} + 2,4 \text{ ч} = 58,8 \text{ ч}$$

$$\text{От Арговит} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 140 \text{ гол.} \cdot 4,1 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 47,8 \text{ ч}$$

При терапии серозного мастита у коров Арговит у двух животных обнаружен рецидив заболевания. От рецидива, срок лечения которых составил 3,7 сут.

$$\text{От рецидив Арговит} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 2 \text{ гол.} \cdot 3,7 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 0,6 \text{ ч}$$

$$\text{От общий Арговит} = 47,8 \text{ ч} + 0,6 \text{ ч} = 48,4 \text{ ч}$$

Трудовые затраты (От) при терапии катарального мастита у коров препаратами Лактобай и Арговит составили:

$$\text{От Лактобай} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 70 \text{ гол.} \cdot 6,7 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 39,1 \text{ ч}$$

При лечении серозного мастита у коров препаратом Лактобай у десяти животных обнаружен рецидив заболевания. От рецидива, срок лечения которых составил 6,9 сут.

$$\text{От рецидив Лактобай} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 10 \text{ гол.} \cdot 6,9 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 5,7 \text{ ч}$$

$$\text{От общий Лактобай} = 39,1 \text{ ч} + 5,7 \text{ ч} = 44,8 \text{ ч}$$

$$\text{От Арговит} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 70 \text{ гол.} \cdot 4,9 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 28,6 \text{ ч}$$

Расчет оплаты труда (ОпТВ) ветеринарного врача за 1 час, определяли по формуле:

$$\text{ОпТВ} = \text{Мо} / \text{Рн} \quad (4)$$

где, Мо – месячный оклад ветеринарного специалиста, руб.;

Рн – рабочая неделя по 8 ч (166 ч)

$$\text{ОпТВ} = 25000 \text{ руб.} : 166 \text{ ч} = 150,6 \text{ руб. час}$$

Расчет заработной платы проводили по формуле:

$$\text{Зв.} = \text{ОпТВ} \cdot \text{От} \quad (5)$$

Где, ОпТВ – зарплата ветеринарного врача за 1 час;

От – затраты.

Зарплата ветеринарного врача при терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратами Лактобай и Арговит равнялась:

$$Зв_{\text{субкл. мастит преп. Лактобай}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 58,9 \text{ ч} = 8870,3 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 58,8 \text{ ч} = 8855,3 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 44,8 \text{ ч} = 6746,9 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{субкл. мастит преп. Арговит}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 44 \text{ ч} = 6626,4 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 48 \text{ ч} = 7228,8 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 28,6 \text{ ч} = 4307,2 \text{ руб.}$$

Расчет налоговых отчислений (Онф) от зарплаты ветеринарного врача за потраченное время при терапии различных форм маститов у коров.

$$\text{Онф} = Зв \cdot \text{ЕСН} (30 \%) : 100 \% \quad (6)$$

где, Зв – зарплата ветеринарного врача, руб.

ЕСН – налоговые отчисления

$$\text{Онфл}_{\text{субкл. мастит преп. Лактобай}} = 8870,3 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 2661,1 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 8855,3 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 2656,6 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 6746,9 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 2024,07 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{субкл. мастит преп. Арговит}} = 6626,4 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1987,9 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 7228,8 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 2168,6 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 4307,2 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1292,2 \text{ руб.}$$

Затраты на ветеринарные мероприятия при терапии различных форм маститов у коров рассчитывали согласно формуле 1.

$$Зв_{\text{субкл. мастит преп. Лактобай}} = 52076,4 \text{ руб.} + 8870,3 \text{ руб.} + 2661,1 \text{ руб.} = 63607,8 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 59918,1 \text{ руб.} + 8855,3 \text{ руб.} + 2656,6 \text{ руб.} = 71430 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 39648,6 \text{ руб.} + 6746,9 \text{ руб.} + 2024,07 \text{ руб.} = 48419,6 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{субкл. мастит преп. Арговит}} = 4593,6 \text{ руб.} + 6626,4 \text{ руб.} + 1987,9 \text{ руб.} = 13207,9 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 5058,2 \text{ руб.} + 7228,8 \text{ руб.} + 2168,6 \text{ руб.} = 14455,6 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 2984,1 \text{ руб.} + 4307,2 \text{ руб.} + 1292,2 \text{ руб.} = 8583,5 \text{ руб.}$$

Экономический ущерб при лечении различных форм мастита у коров, рассчитывали по формуле:

$$У_{\text{общий}} = У1 + У2 + У_{\text{лакт.}} + У6 \quad (7)$$

где, $У1$ – ущерб в результате снижения продуктивности в результате вынужденного убоя животных, руб.;

$У2$ – ущерб от снижения продуктивности, руб.;

$У$ лакт. – ущерб от выбраковки молока при субклиническом, серозном и катаральном маститах у коров, руб.;

$У6$ – ущерб от выбраковки молока, полученного от больных животных, руб.

Расчет экономического ущерба от снижения продуктивности животных, рассчитывали по формуле:

$$У2 = Мз \cdot (Вз - Вб) \cdot Т \cdot Ц, \quad (8)$$

где $Мз$ – количество заболевших животных, гол.;

$Вз$ и $Вб$ – среднесуточное количество молока, полученного от здоровых и больных животных, л;

$Т$ – средняя длительность наблюдения, сут.;

$Ц$ – средняя цена реализации одного литра молока, руб.

Ущерб от снижения продуктивности при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратами Лактобай и Агровит составил:

$$У2_{\text{субкл. мастит преп. Лактобай}} = 165 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 7,1 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 7 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 7,3 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 198061,2 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 140 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 8,6 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 5 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 8,8 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 303264 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 70 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 9,7 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 10 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 9,7 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 261900 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{субкл. мастит преп. Агровит}} = 165 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 4,2 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 112266 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{серозн. мастит преп. Агровит}} = 140 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 5,1 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 2 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 4,7 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 175786,2 \text{ руб.}$$

$$У2_{\text{катар. мастит преп. Агровит}} = 70 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 5,9 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 139387,5 \text{ руб.}$$

Ущерб от недополучения продукции по лактациям после терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратом Лактобай определяли по формуле:

$$У \text{ лактации} = Р - К \cdot С, \quad (9)$$

где, Р – количество лактаций за период жизни коровы;

К – количество лактаций поживотным;

С – средний показатель продуктивности молока за лактацию на одно животное

$$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$$

$$У \text{ общ.} = 472500 \text{ руб.}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 1 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 17500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$$

$$У \text{ общ.} = 1606500 \text{ руб.}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 1 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 17500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 1 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 17500 \text{ л}$$

$$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 3,5 \text{ лактац.} - 1 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 17500 \text{ л}$$

$$У \text{ общ.} = 1417500 \text{ руб.}$$

Ущерб от браковки молока, полученного от животных больных субклиническим и клиническими маститами, определяли по формуле:

$$У_6 = В_6 \cdot Ц - С \quad (10)$$

где, В₆ – количество выбракованного молока л;

Ц – средняя закупочная цена молока, руб.;

С – стоимость молока, полученного после переработки, руб.

Количество выбракованного молока, при лечении субклинических и клинических маститов рассчитывали по формуле:

$$В_6 = К \cdot С \cdot К_{\text{удой}} \quad (11)$$

где, К – количество больных коров, гол.;

С – длительность переболевания, сут.;

К_{удой} – количество удоя, сут.

Количество выбракованного молока от коров, больных субклиническим маститом.

$$Вб_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 165 \text{ гол.} \cdot 4,1 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} + 7 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot 4,3 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} = 9185,8 \text{ л}$$

$$Вб_{\text{субк. мастита преп. Арговит}} = 165 \text{ гол.} \cdot 4,1 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} = 6864 \text{ л}$$

Количество выбракованного молока от коров, больных клиническими маститами.

$$Вб_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 140 \text{ гол.} \cdot 5,6 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} + 5 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot 5,8 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} = 8130 \text{ л}$$

$$Вб_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 140 \text{ гол.} \cdot 4,1 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} + 2 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot 3,7 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} = 5814 \text{ л}$$

$$Вб_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 70 \text{ гол.} \cdot 6,7 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} + 10 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot 6,9 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} = 3497 \text{ л}$$

$$Вб_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 70 \text{ гол.} \cdot 4,9 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} = 2229,5 \text{ л}$$

Расчет ущерба от выбраковки молока проводим согласно формуле 10.

$$Уб_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 9185,8 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 248016,6 \text{ руб.}$$

$$Уб_{\text{субк. мастит препаратом Арговит}} = 6864 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 185328 \text{ руб.}$$

$$Уб_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 8130 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 219510 \text{ руб.}$$

$$Уб_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 5814 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 156978 \text{ руб.}$$

$$Уб_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 3497 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 94419 \text{ руб.}$$

$$Уб_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 2229,5 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 60196 \text{ руб.}$$

Сумму ущербов, нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных различными формами маститов, рассчитывали по формуле 7.

$$У_{\text{общ}}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 472500 \text{ руб.} + 198061,2 \text{ руб.} + 248016,66 \text{ руб.} = 918577,86 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{субк. мастит преп. Арговит}} = 11226 \text{ руб.} + 185328 \text{ руб.} = 196554 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 303264 \text{ руб.} + 1606500 \text{ руб.} + 219510 \text{ руб.} = 2129274 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 175786,2 \text{ руб.} + 156978 \text{ руб.} = 332764,2 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 261900 \text{ руб.} + 1417500 \text{ руб.} + 94419 \text{ руб.} = 1773819 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 139387,5 \text{ руб.} + 60196 \text{ руб.} = 199583,5 \text{ руб.}$$

Предотвращенный ущерб при лечении животных, определяли согласно формуле:

$$Пу_2 = Мп \cdot Кп \cdot Ц \cdot Т - У \quad (12)$$

где, Мп – число переболевших животных, гол.;

Кп – удельная величина потерь молочной продукции, л;

Ц – средняя закупочная цена молочной продукции, руб.;

Т – длительность наблюдения за изменением молочной продуктивности животных, сут.;

У – сумма ущербов нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных маститами, руб.

Удельную величину потерь молочной продукции рассчитывали по формуле:

$$Кп = Мп \cdot (Вз - Вб) \cdot М : Мп, \quad (13)$$

где, Мп – число переболевших животных, гол.;

Вз – среднесуточный удой от здоровых коров, л;

Вб – цена реализации единицы молочной продукции, руб.;

М – длительность терапии, сут.

$$Кп_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 165 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 4,1 \text{ сут.} : 165 \text{ гол.} + 7 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 4,3 \text{ сут.} : 7 \text{ гол. рецидив} = 50,4 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{субк. мастит препаратом Арговит}} = 165 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 3,2 \text{ сут.} : 165 \text{ гол.} = 19,2 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 140 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 5,6 \text{ сут.} : 140 \text{ гол.} + 5 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 5,8 \text{ сут.} : 5 \text{ гол. рецидив} = 102,6 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 140 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 4,1 \text{ сут.} : 140 \text{ гол.} + 2 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 3,7 \text{ сут.} : 2 \text{ гол. рецидив} = 70,2 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 70 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 6,7 \text{ сут.} : 70 \text{ гол.} + 10 \text{ гол. рецидив} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 6,9 \text{ сут.} : 10 \text{ гол. рецидив} = 170 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 70 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 4,9 \text{ сут.} = 61,25 \text{ л}$$

Предотвращенный ущерб при терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров, рассчитывали по формуле 12.

$$Пу2_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 165 \text{ гол.} \cdot 50,4 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 4,1 \text{ сут.} - 918577,86 \text{ руб.} = 2003,34 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{субк. мастит преп. Арговит}} = 165 \text{ гол.} \cdot 19,2 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 3,2 \text{ сут.} - 196554 \text{ руб.} = 77161,2 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 140 \text{ гол.} \cdot 102,6 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 5,6 \text{ сут.} - 2129274 \text{ руб.} = 42562,8 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 140 \text{ гол.} \cdot 70,2 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 4,1 \text{ сут.} - 332764,2 \text{ руб.} = 755195,4 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 70 \text{ гол.} \cdot 170 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 6,7 \text{ сут.} - 1773819 \text{ руб.} = 378891 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 70 \text{ гол.} \cdot 61,25 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 4,9 \text{ сут.} - 199583,5 \text{ руб.} = 367652,7 \text{ руб.}$$

Экономический эффект, проводимых ветеринарных мероприятий рассчитывали по формуле:

$$\text{Эв} = \text{Пу} - \text{Зв} \quad (14)$$

где, Пу – предотвращенный ущерб, вследствие лечения животных, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$$\text{Эв}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = 2003,34 \text{ руб.} - 63607,8 \text{ руб.} = - 61604,5 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{субк. мастит преп. Арговит}} = 77161,2 \text{ руб.} - 13207,9 \text{ руб.} = 63953,3 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 42562,8 \text{ руб.} - 71430 \text{ руб.} = 28867 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 755195,4 \text{ руб.} - 14455,6 \text{ руб.} = 740739,8 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 378891 \text{ руб.} - 48419,6 \text{ руб.} = 330471,4 \text{ руб.}$$

$$\text{Эв}_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 367652,7 \text{ руб.} - 8583,5 \text{ руб.} = 359069,2 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на один рубль затрат, вкладываемых в лечение маститов у коров.

$$\text{Эр} = \text{Эв} : \text{Зв} \quad (15)$$

где, Эр – Экономический эффект, ветеринарных мероприятий, руб.;

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$$\text{Эр}_{\text{субк. мастит преп. Лактобай}} = - 61604,5 \text{ руб.} : 63607,8 \text{ руб.} = - 0,96 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{субк. мастит преп. Арговит}} = 63953,3 \text{ руб.} : 13207,9 \text{ руб.} = 4,8 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{серозн. мастит преп. Лактобай}} = 28867 \text{ руб.} : 71430 \text{ руб.} = 0,4 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{серозн. мастит преп. Арговит}} = 740739,8 \text{ руб.} : 14455,6 \text{ руб.} = 51,2 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{катар. мастит преп. Лактобай}} = 330471,4 \text{ руб.} : 48419,6 \text{ руб.} = 6,8 \text{ руб.}$$

$$\text{Эр}_{\text{катар. мастит преп. Арговит}} = 359069,2 \text{ руб.} : 8583,5 \text{ руб.} = 41,8 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при терапии субклинического, серозного, катарального маститов коров препаратом Арговит составила 4,8; 51,2 и 41,8 рублей.

Оценку экономической эффективности лекарственной композиции Арговит-Д и антибактериального препарата Спектромаст проводили при лечении субклинического, серозного, катарального маститов коров с учетом данных, представленных в таблице 73.

Таблица 73 – Исходные данные и экономическая эффективность лекарственной композиции Арговит-Д и антибактериального препарата Спектромаст при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров

Показатель	Форма мастита					
	субклинический		серозный		катаральный	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
1	2	3	4	5	6	7
Число коров в группе	150	150	100	100	60	60
Закупочная цена 1л молока, руб.	27					
Среднесуточный удой 1 здоровой коровы, л	19					
Среднесуточный удой 1 больной коровы, л	13		10		6,5	
Средний срок лечения 1 коровы, сут.	3,6±0,2	2,1±0,1	4,6±0,3	2,9±0,2	6,2±0,1	3,9±0,2
Средний срок выбраковки молока, сут.	4,6±0,2	3,1±0,1	8,6±0,3	3,9±0,2	10,2±0,1	4,9±0,2
Расход препарата на 1 введение, мл	10					
Стоимость 1 дозы препарата, руб.	57	6,45	57	6,45	57	6,45
Ваты, 100 гр упаковка	46					
Спирта 100 мл/уп.	50					
На курс лечения по группе	41867	7381,7	36527,3	5527,1	32334,7	4304,4
Ущерб от снижения продуктивности, руб.	190998	51030	223948,8	70470	229162,5	78975
От браковки молока, руб.	193509	110565	133272	78300	76693,5	41067
Экономический эффект ветеринарных мероприятий, руб.	-346022	75481,3	-4516,1	296305,9	27292,1	283447,6
Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, руб.	-7,3	10,2	-0,1	53,6	0,8	65,8

Материальные затраты на лечение одной коровы лекарственной композицией Арговит-Д составили 6,45 руб. Материальные затраты на лечение одной коровы препаратом Спектромаст составили 57 руб.

Затраты на лечение коров, больных маститом, определяли по формуле:

$$Зв = O_{мз} + O_{т} + O_{нф}, \text{ где} \quad (1)$$

$O_{мз}$ – стоимость препаратов, руб;

$O_{т}$ – оплата труда ветеринарных специалистов, руб;

Онф – налоговые отчисления, руб.

Расчет материальных затрат при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратами различных фармакологических групп проводили согласно формуле:

$$\text{ОМЗ} = (\text{Ц}_{\text{пр.}} + \text{Н}_{\text{сп.}} + \text{Ц}_{\text{спирта}}) + \text{В} \cdot \text{С}_{\text{терапии}} \quad (2)$$

где, $\text{Ц}_{\text{пр.}}$ – цена препарата, руб.;

$\text{Н}_{\text{сп.}}$ – количество этилового спирта, затраченного на обеззараживании вымени 0,2 мл/гол.;

$\text{Ц}_{\text{спирта}}$ – цена этилового спирта, затраченного на обработку вымени 0,5 руб./гол.;

В – вата хирургическая, не стерильная - 0,6 руб./гол.;

$\text{С}_{\text{терапии}}$ – срок терапии, сут.

Материальные затраты при лечении субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратом Спектромаст и лекарственной композицией Арговит-Д:

$$\text{ОМЗ}_{\text{субкл. мастит Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.}) + (0,6 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.}) \cdot 3,6 \text{ сут.} = 31158 \text{ руб.}$$

При терапии субклинического мастита коров препаратом Спектромаст у пяти голов был выявлен рецидив заболевания, средний срок лечения которого составил 3,8 суток.

$$\text{ОМЗ}_{\text{рецидив Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 5 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 5 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 5 \text{ гол.}) \cdot 3,8 \text{ сут.} = 1096,3 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{общ. Спектромаст}} = 31158 \text{ руб.} + 1096,3 \text{ руб.} = 32254,1 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{Арговит-Д}} = (6,45 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 150 \text{ гол.}) \cdot 2,1 \text{ сут.} = 2252,3 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.}) \cdot 4,6 \text{ сут.} = 26542 \text{ руб.}$$

При терапии серозного мастита у коров препаратом Спектромаст у семи голов был обнаружен рецидив заболевания, средний срок лечения которого составил 4,8 суток.

$$\text{ОМЗ}_{\text{рецидив серозн. мастит Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 7 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 7 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 7 \text{ гол.}) \cdot 4,8 \text{ сут.} = 2252,3 \text{ руб.}$$

$$\cdot 7 \text{ гол.}) \cdot 4,8 \text{ сут.} = 1938,7 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{общ.Спектромаст}} = 26542 \text{ руб.} + 1938,7 \text{ руб.} = 28480,7 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{Арговит-Д}} = (6,45 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 100 \text{ гол.}) \cdot 2,9 \text{ сут.} = 2073,5 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.}) \cdot 6,2 \text{ сут.} = 21464,4 \text{ руб.}$$

При терапии катарального мастита у коров препаратом Спектромаст у десяти голов был обнаружен рецидив заболевания средний срок лечения, которого составил 6,5 суток.

$$\text{ОМЗ}_{\text{рецидивкатар. мастит Спектромаст}} = (57 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 10 \text{ гол.}) \cdot 6,5 \text{ сут.} = 3744 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{общ. Спектромаст}} = 21464,4 \text{ руб.} + 3744 \text{ руб.} = 25208,4 \text{ руб.}$$

$$\text{ОМЗ}_{\text{Арговит-Д}} = (6,45 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.} + 0,2 \text{ мл} \cdot 0,5 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.} + 0,6 \text{ руб.} \cdot 60 \text{ гол.}) \cdot 3,9 \text{ сут.} = 1673,1 \text{ руб.}$$

Расчет трудовых затрат для лечения субклинического, серозного, катарального мастита у коров препаратами различных фармакологических групп проводили по формуле:

$$\text{От} = \text{В}_o \cdot \text{К з.ж.} \cdot \text{М} : \text{Ч} \quad (3)$$

где, В_o – время, затраченное ветеринарным врачом на обработку одного животного, мин;

К з.ж. – количество заболевших животных, шт.;

М – срок терапии, сут.;

Ч – часовая ставка, мин;

$$\text{От}_{\text{субкл. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 150 \text{ гол.} \cdot 3,8 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 47,5 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{рецидивсубкл. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 5 \text{ гол.} \cdot 3,8 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 1,6 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{общий}} = 47,5 \text{ ч} + 1,6 \text{ ч} = 49,1 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{Арговит-Д}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 150 \text{ гол.} \cdot 2,1 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 26,2 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 4,6 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 38,3 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{рецидивсерозн. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 7 \text{ гол.} \cdot 4,8 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 2,8 \text{ ч}$$

$$\text{От}_{\text{общий}} = 38,3 \text{ ч} + 2,8 \text{ ч} = 41,1 \text{ ч}$$

$$От_{\text{Арговит-Д}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 100 \text{ гол.} \cdot 2,9 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 24,2 \text{ ч}$$

$$От_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 60 \text{ гол.} \cdot 6,2 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 31 \text{ ч}$$

$$От_{\text{рецидивкатар. мастит Спектромаст}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 10 \text{ гол.} \cdot 6,5 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 5,4 \text{ ч}$$

$$От_{\text{общий}} = 31 \text{ ч} + 5,4 \text{ ч} = 36,4 \text{ ч}$$

$$От_{\text{Арговит-Д}} = 5 \text{ мин/гол.} \cdot 60 \text{ гол.} \cdot 3,9 \text{ сут.} : 60 \text{ мин} = 19,5 \text{ ч}$$

Расчет оплаты труда (ОпТВ) ветеринарного врача за 1 час, проводили по формуле:

$$ОпТВ = Мо : Рн \quad (4)$$

где, Мо – месячный оклад ветеринарного специалиста, руб.;

Рн – рабочая неделя по 8 ч (166 ч)

$$ОпТВ = 25000 \text{ руб.} : 166 \text{ ч} = 150,6 \text{ руб. час}$$

Расчет заработной платы проводили по формуле:

$$Зв. = ОпТВ \cdot От \quad (5)$$

Где, ОпТВ – зарплата ветеринарного врача за 1 час;

От – трудовые затраты.

Зарплата ветеринарного врача при терапии субклинического, серозного, катарального мастита у коров препаратами различных фармакологических групп равнялась:

$$Зв_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 49,1 \text{ ч} = 7394,5 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 41,1 \text{ ч} = 6189,7 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 36,4 \text{ ч} = 5481,8 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 26,2 \text{ ч} = 3945,7 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 24,2 \text{ ч} = 3644,5 \text{ руб.}$$

$$Зв_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 150,6 \text{ руб./ч} \cdot 19,5 \text{ ч} = 2936,7 \text{ руб.}$$

Расчет налоговых отчислений (Онф) от зарплаты за потраченное время при терапии различных форм маститов коров.

$$Онф = Зв \cdot ЕСН (30 \%) : 100 \% \quad (6)$$

где, Зв – зарплата ветеринарного специалиста, руб.

ЕСН – налоговые отчисления

$$Онф_{\text{субкл. мастит Спектромаст}} = 7394,5 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 2218,4 \text{ руб.}$$

$$Онф_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 6189,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1856,9 \text{ руб.}$$

$$Онф_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 5481,8 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1644,5 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{субкл. мастит Арговит-Д}} = 3945,7 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 1183,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 2656,6 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 797 \text{ руб.}$$

$$\text{Онфл}_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 2024,07 \text{ руб.} \cdot 30 \% : 100 \% = 607,2 \text{ руб.}$$

Затраты на проведение ветеринарных мероприятий при терапии различных форм маститов рассчитывали согласно формуле 1.

$$\text{Зв}_{\text{субкл. мастит Спектромаст}} = 32254,1 \text{ руб.} + 7394,5 \text{ руб.} + 2218,4 \text{ руб.} = 41867 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 28480,7 \text{ руб.} + 6189,7 \text{ руб.} + 1856,9 \text{ руб.} = 36527,3 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 25208,4 \text{ руб.} + 5481,8 \text{ руб.} + 1644,5 \text{ руб.} = 32334,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{субкл. мастит Арговит-Д}} = 2252,3 \text{ руб.} + 3945,7 \text{ руб.} + 1183,7 \text{ руб.} = 7381,7 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 2073,5 \text{ руб.} + 2656,6 \text{ руб.} + 797 \text{ руб.} = 5527,1 \text{ руб.}$$

$$\text{Зв}_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 1673,1 \text{ руб.} + 2024,07 \text{ руб.} + 607,2 \text{ руб.} = 4304,4 \text{ руб.}$$

Расчет экономического ущерба при лечении различных форм мастита у коров, осуществляли по формуле:

$$У_{\text{общий}} = У_2 + У_{\text{лакт.}} + У_6 \quad (7)$$

где, $У_2$ – ущерб от снижения продуктивности, руб.;

$У_{\text{лакт.}}$ – ущерб от выбраковки молока при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров, руб.;

$У_6$ – ущерб от выбраковки молока, полученного от больных животных, руб.

Расчет экономического ущерба от снижения продуктивности животных, определяли по формуле:

$$У_2 = Мз \cdot (Вз - Вб) \cdot Т \cdot Ц, \quad (8)$$

где $Мз$ – количество заболевших животных, гол.;

$Вз$ и $Вб$ – среднесуточный удой, от здоровых и больных животных, л;

$Т$ – средняя длительность наблюдения, сут.;

$Ц$ – средняя цена реализации одного литра молока, руб.

$$У_2_{\text{субкл. мастит Спектромаст}} = 150 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 7,6 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 5 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 7,8 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 190998 \text{ руб.}$$

$$У_2_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 8,6 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 7 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 8,8 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 223948,8 \text{ руб.}$$

$$У_2_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 60 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 9,7 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} + 10 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} -$$

– 6,5 л) · 9,7 сут. · 27 руб. = 229162,5 руб.

$У2_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 150 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 3,1 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 51030 \text{ руб.}$

$У2_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 3,9 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 94770 \text{ руб.}$

$У2_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 60 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 4,9 \text{ сут.} \cdot 27 \text{ руб.} = 99225 \text{ руб.}$

Ущерб от недополучения продукции по лактациям после терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратом Спектромаст определяли по формуле:

$$У \text{ лактации} = P - K \cdot C, \quad (9)$$

где, P – количество лактаций за период жизни коровы;

K – количество лактаций по головам;

C – средний показатель продуктивности молока за лактацию на 1 животное

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ общ.} = 567000 \text{ руб.}$

$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ общ.} = 661500 \text{ руб.}$

$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 1 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 17500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 2 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 10500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ лактации}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 3,5 \text{ лактац.} - 3 \text{ лактац.} \cdot 7000 \text{ л} = 3500 \text{ л}$

$У \text{ общ.} = 1228500 \text{ руб.}$

Ущерб от браковки сырья, полученного от животных больных субклиническим и клиническими маститами, определяли по формуле:

$$У6 = В6 \cdot Ц - С \quad (10)$$

где, В6 – количество выбракованной продукции, л;

Ц – средняя закупочная цена продукции, руб.;

С – стоимость продукции, полученной после переработки, руб.

Количество выбракованной продукции, при терапии субклинических и клинических маститов рассчитывали по формуле:

$$В6 = К \cdot С \cdot К_{удой} \quad (11)$$

где, К – количество больных коров, гол.;

С – длительность переболевания, сут.;

$К_{удой}$ – количество удоя, сут.

$$В6_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 150 \text{ гол.} \cdot 3,6 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} + 5 \text{ гол. рецидив} \cdot 3,8 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} = 7167 \text{ л}$$

$$В6_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 150 \text{ гол.} \cdot 2,1 \text{ сут.} \cdot 13 \text{ л} = 4095 \text{ л}$$

$$В6_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 100 \text{ гол.} \cdot 4,6 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} + 7 \text{ гол. рецидив} \cdot 4,8 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} = 4936 \text{ л}$$

$$В6_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 100 \text{ гол.} \cdot 2,9 \text{ сут.} \cdot 10 \text{ л} = 2900 \text{ л}$$

$$В6_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 60 \text{ гол.} \cdot 6,2 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} + 10 \text{ гол. рецидив} \cdot 6,5 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} = 2840,5 \text{ л}$$

$$В6_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 60 \text{ гол.} \cdot 3,9 \text{ сут.} \cdot 6,5 \text{ л} = 1521 \text{ л}$$

Расчет ущерб от браковки сырья проводим согласно формуле 10.

$$У6_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 7167 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 193509 \text{ руб.}$$

$$У6_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 4095 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 110565 \text{ руб.}$$

$$У6_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 4936 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 133272 \text{ руб.}$$

$$У6_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 2900 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 78300 \text{ руб.}$$

$$У6_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 2840,5 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 76693,5 \text{ руб.}$$

$$У6_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 1521 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} - 0 = 41067 \text{ руб.}$$

Расчёт суммы ущербов нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных различными формами маститов проводили согласно формуле 7.

$$У_{\text{общ}}_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 190998 \text{ руб.} + 567000 \text{ руб.} + 193509 \text{ руб.} = 951507 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 223948,8 \text{ руб.} + 661500 \text{ руб.} + 133272 \text{ руб.} = 1018720,8 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 229162,5 \text{ руб.} + 1228500 \text{ руб.} + 76693,5 \text{ руб.} = 1534356 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 75330 \text{ руб.} + 110565 \text{ руб.} = 185895 \text{ руб.}$$

$$У_{\text{общ}}_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 70470 \text{ руб.} + 78300 \text{ руб.} = 173070 \text{ руб.}$$

Уобщ_{катар. мастит Арговит-Д} = 78975 руб. + 41067 руб. = 140292 руб.

Ущерб предотвращенный в результате лечения животных, определяли согласно формуле:

$$Пу2 = Мп \cdot Кп \cdot Ц \cdot Т - У \quad (12)$$

где, Мп – число переболевших животных, гол.;

Кп – удельная величина потерь основной продукции, л;

Ц – средняя закупочная цена продукции, руб.;

Т – длительность наблюдения за изменением продуктивности животных, сут.;

У – сумма ущербов нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных, руб.

$$Пу = (Мл \cdot Вз \cdot Ц + Мп \cdot Кп \cdot Ц \cdot Т) - У \quad (13)$$

где, Мл – число заболевших животных, гол.;

Вз – среднесуточный удой, л;

Ц – средняя закупочная цена продукции, руб.;

Мп – число переболевших животных, гол.;

Кп – удельная величина потерь основной продукции, л;

Т – длительность наблюдения за изменением продуктивности животных, сут.;

У – сумма ущербов нанесенных хозяйству вследствие переболевания животных, руб.

Удельную величину потерь основной продукции рассчитывали по формуле:

$$Кп = Мп \cdot (Вз - Вб) \cdot М : Мп, \quad (14)$$

где, Мп – число переболевших животных, гол.;

Вз – среднесуточный удой от здоровых коров, л;

Вб – цена реализации единицы продукции, руб.;

М – длительность терапии, сут.

$$Кп_{\text{субк. мастит Спектромаст}} = 150 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 3,6 \text{ сут.} : 150 \text{ гол.} + 5 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 3,8 \text{ сут.} : 5 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} = 44,4 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 150 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 13 \text{ л}) \cdot 2,1 \text{ сут.} : 150 \text{ гол.} = 12,6 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 4,6 \text{ сут.} : 100 \text{ гол.} + 7 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 4,8 \text{ сут.} : 7 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} = 84,6 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 100 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 10 \text{ л}) \cdot 2,9 \text{ сут.} : 100 \text{ гол.} = 26,1 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 60 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 6,2 \text{ сут.} : 60 \text{ гол.} + 10 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot$$

$$\cdot 6,5 \text{ сут.} : 10 \text{ гол.}_{\text{рецидив}} = 158,7 \text{ л}$$

$$Кп_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 60 \text{ гол.} \cdot (19 \text{ л} - 6,5 \text{ л}) \cdot 3,9 \text{ сут.} = 48,75 \text{ л}$$

Предотвращенный ущерб при терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров.

$$Пу2_{\text{субк. мастит Спектрмаст}} = 150 \text{ гол.} \cdot 44,4 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 3,6 \text{ сут.} - 91018720,8 \text{ руб.} = - 304155 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = (150 \text{ гол.} \cdot 19 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} + 150 \text{ гол.} \cdot 12,6 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.}) \cdot 2,1 \text{ сут.} - \\ - 185895 \text{ руб.} = 82863 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{серозн. мастит Спектрмаст}} = 100 \text{ гол.} \cdot 84,6 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 4,6 \text{ сут.} - 1018720,8 \text{ руб.} = 32011,2 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = (100 \text{ гол.} \cdot 19 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} + 100 \text{ гол.} \cdot 26,1 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.}) \cdot 3,9 \text{ сут.} - \\ - 173070 \text{ руб.} = 301833 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{катар. мастит Спектрмаст}} = 60 \text{ гол.} \cdot 158,7 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} \cdot 6,2 \text{ сут.} - 1534356 \text{ руб.} = - 59626,8 \text{ руб.}$$

$$Пу2_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = (60 \text{ гол.} \cdot 19 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.} + 60 \text{ гол.} \cdot 48,75 \text{ л} \cdot 27 \text{ руб.}) \cdot 3,9 \text{ сут.} - 140292 \text{ руб.} = \\ = 287752,5 \text{ руб.}$$

Экономический эффект, проводимых ветеринарных мероприятий.

$$Эв = Пу - Зв \quad (15)$$

где, Пу – предотвращенный ущерб, вследствие проведения ветеринарных манипуляций, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$$Эв_{\text{субк. мастит Спектрмаст}} = - 304155 \text{ руб.} - 41867 \text{ руб.} = - 346022 \text{ руб.}$$

$$Эв_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 82863 \text{ руб.} - 7381,7 \text{ руб.} = 75481,3 \text{ руб.}$$

$$Эв_{\text{серозн. мастит Спектрмаст}} = 32011,2 \text{ руб.} - 36527,3 = - 4516,1 \text{ руб.}$$

$$Эв_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 301833 \text{ руб.} - 5527,1 \text{ руб.} = 296305,9 \text{ руб.}$$

$$Эв_{\text{катар. мастит Спектрмаст}} = 59626,8 \text{ руб.} - 32334,7 \text{ руб.} = 27292,1 \text{ руб.}$$

$$Эв_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 287752,5 \text{ руб.} - 4304,4 \text{ руб.} = 283447,6 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат, вкладываемых в терапию маститов коров.

$$Эр = Эв : Зв \quad (16)$$

где, Эр – Экономический эффект, проводимых ветеринарных мероприятий, руб.;

Зв – затраты на проведение ветеринарных мероприятий, руб.

$$Эр_{\text{субк. мастит Спектрмаст}} = - 346022 : 41867 \text{ руб.} = - 1,9 \text{ руб.}$$

$\text{Эр}_{\text{субк. мастит Арговит-Д}} = 75481,3 \text{ руб.} : 7381,7 \text{ руб.} = 10,2 \text{ руб.}$

$\text{Эр}_{\text{серозн. мастит Спектромаст}} = -4516,1 \text{ руб.} : 36527,3 = -0,1 \text{ руб.}$

$\text{Эр}_{\text{серозн. мастит Арговит-Д}} = 296305,9 \text{ руб.} : 5527,1 \text{ руб.} = 53,6 \text{ руб.}$

$\text{Эр}_{\text{катар. мастит Спектромаст}} = 27292,1 \text{ руб.} : 32334,7 \text{ руб.} = 0,8 \text{ руб.}$

$\text{Эр}_{\text{катар. мастит Арговит-Д}} = 283447,6 \text{ руб.} : 4304,4 \text{ руб.} = 65,8 \text{ руб.}$

Таким образом, экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д составила 10,2; 53,6; 65,8 рублей соответственно.

2.2.4 Обсуждение результатов

Молочное скотоводство — важная отрасль животноводства, которая поддерживает стабильность рынка социальных продуктов. Его благополучному развитию препятствуют акушерско-гинекологические болезни, которые наносят существенный экономический ущерб, вследствие снижения молочной продуктивности и репродуктивного потенциала, преждевременной выбраковки коров

Во всем мире отмечается значительное количество случаев выявления антибиотикорезистентных возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. Навашин С.М. с соавт., (1982), Сидоренко С.В. с соавт. (2004, 2005), Алимарданов А.Ш. (2007), Алексеева С.М. (2011), Родионов А.А. с соавт. (2011), Кузьменков А.Ю. (2017) считают, что неоправданно широкое применение антибактериальных препаратов в сельском хозяйстве для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, привело к формированию резистентных штаммов микроорганизмов.

По мнению Lenski R.E. (1998), Liebana I.E. et al., (2006), Mevius I.D. et al. (2010), Dutil I.L. et al. (2010) была допущена серьезная ошибка, получения разрешения ветеринарным специалистам на внесение антибактериальных

препаратов в кормовые добавки с целью увеличения прироста живой массы у поголовья сельскохозяйственных животных. Частое бесконтрольное применение лекарственных веществ приводит к формированию антибиотикорезистентности, обусловленной мутациями в хромосомной ДНК, а также к получению плазмид, интегронов от других бактерий при горизонтальном переносе генов.

Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) ООН в 2001г. принимается программа «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности». Предотвращение формирования и распространения феномена антибиотикорезистентности признано ВОЗ, а также странами Европейского Союза как глобальной проблемой, требующей разработки национальных программ по ее распространению. (World Health Organization..., 2001).

В соответствии с распоряжением Правительства РФ № 2604-р от 30.03.2019 г. утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности», где обозначен комплекс мер, направленных на ограничение распространения феномена антибиотикорезистентности. В рамках данной программы предусматривается: информирование населения об ее опасности; системный мониторинг; повышение квалификации специалистов по мерам предупреждения и развития антибиотикорезистентности; обеспечение и усовершенствование мер по предупреждению, ограничению распространения, циркуляции возбудителей с антибактериальной резистентностью; изучение механизмов возникновения с последующей разработкой альтернативных методов терапии и профилактики инфекционных заболеваний (Стратегия ..., 2019). Данные документы указывают на большое значение проблемы антибиотикорезистентности во всем Мире.

К неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды при выращивании, разведении и содержании скота на животноводческих комплексах является стресс, приводящий к патологическим изменениям физиологических процессов, каскаднодеструктивно действующих на репродуктивные органы и молочную железу (А.Г. Нежданов с соавт., 1994; В.А. Париков, 2000).

Имеется взаимосвязь между заболеваниями репродуктивных органов и маститами, связанными со снижением резистентности организма в результате неправильного и неполноценного кормления, переутомления, гиподинамии, авитаминозов, травм родовых путей.

Борисова Т.В. (1994) и Киселев А.И. (1998) описывают взаимосвязь болезней молочной железы с патологией половых органов у крупного рогатого скота. Установлено, что чаще всего сочетанное поражение данных органов появляется в послеродовой период. Этому содействует близкая сосудистая связь через крово- и лимфообращение и функциональная – через нервно-гормональную регуляцию их функций, а также контаминация одной и той же микрофлорой.

Попов Н.Ф. с соавт. (1982) считают, возможным проникновение микроорганизмов из полости матки по кровеносным и лимфатическим сосудам в молочную железу.

Зюбин И.Н. (1988), Никоноров П.Н. (1999), Биктеев Ш.М. (2003) связывает синхронное проявление эндометритов и маститов с резким уменьшением резистентности организма после отела, отеком тканей молочной железы и увеличением восприимчивости половых органов к условно-патогенной микрофлоре. По данным Черемсиновой Г.А., Слободяникова В.И., Борисовой Т.В. (1994) установлено, что 37,3% коров в послеродовой период переболевают одновременно маститом и эндометритом. По мнению Шибут Л.С. и Швец Г.И. (1994) у 76,8% коров с патологией половых органов наблюдалось заболевание молочной железы.

Подтверждают этиологическую связь поражения молочной железы с состоянием половых органов и исследования Зверевой Г.В., Олескив В.Н., Качуры Д.Е. (1994). При этом установлено, что мастит регистрировали у 17,7% животных при нормальном течении послеродового периода, в то время как при его патологии – у 47,8%.

Особо отмечено, что главным этиологическим агентом в возникновении и развитии маститов и эндометритов считают опуртонистическую микрофлору, попадающую в молочную железу и половые пути из внешней среды.

При микробиологическом исследовании секрета молочной железы, больных клиническими и субклиническими формами мастита, выделили различную микрофлору, представленную семействами *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae* и *Streptococcaceae*. Полученные данные согласуются с результатами исследований Кузьминой Г.Н. (2004) которая утверждает, что *Streptococcus spp* и *Staphylococcus spp* являются постоянным компонентом среды обитания животных и в зависимости от своей вирулентности могут вызывать воспаление молочной железы у коров.

При бактериологическом исследовании маточных выделений от коров, больных послеродовым эндометритом, изолировали различную микрофлору, среди которой преобладали *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* и *E.coli*. Наши результаты совпадают с данными Конопельцева И.Г. (2004), Нежданова А.Г. (2005), Марциновской И.В. (2008), Болгова А.Е.(2010), Шевченко И.М. (2011), Еремина С.П. (2014), Тыхеева А.П. (2011), Хлопицкого В.П. (2018), которые при бактериологическом исследовании вагинальных выделений от крупного рогатого скота, больных послеродовым эндометритом, выделяли *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Enterobacteriaceae spp*, *Candida spp*.

До лечения гнойно-катарального эндометрита у коров наблюдалось изменение биохимических и гематологических показателей крови, отмечалось повышение количества лейкоцитов (на 72,0%), лимфоцитов (на 26,9), общего белка (0,14), а также α - (на 14,7) и β -глобулинов (на 6,8%). Также было установлено снижение бактерицидной (на 6,1%), лизоцимной (на 30,7%), активности сыворотки крови.

Наши данные совпадают с результатами исследований Распутиной О.В. (2007), которая указывает на высокие значения лимфоцитов, лейкоцитов, белка и низкие значения лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови при воспалительных заболеваниях органов размножения.

После лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит отмечалось повышение уровней лизоцимной (на 4,8%),

бактерицидной (на 0,6%) активности сыворотки крови, ФА (на 0,1%), ФЧ (на 2,7%) и ФИ (на 2,3%).

После терапии мастита у коров препаратом Арговит отмечено повышение содержания кальция в крови (на 4,3%), билирубина (на 1,1), фосфора (на 5,5), альбумина (на 8,5) и мочевины (на 14,7%), по сравнению с величинами этих показателей до лечения. Также после лечения мастита в сыворотке крови коров препаратом Арговит отмечалось повышение уровней БАСК (на 4,5%), ЛАСК (на 5,6), ФИ (на 3,8), ФА (на 22,7) и ФЧ (на 33,8%), относительно величины этих показателей до терапии, что указывает на улучшение иммунного статуса животных.

Отмечен рост показателей ЛАСК (на 4,3%), БАСК (на 0,5), ФА (на 1,3), ФИ (на 2,7), ФЧ (на 4,5) и α -глобулинов (на 7,5%) после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д, относительно показателей контрольной группы.

Также после терапии мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д замечено повышение содержания в сыворотке крови фосфора (на 11,8%), белка (на 9,0), альбумина (на 7,2), кальция (на 4,2) и показателей ЛАСК (на 8,2), БАСК (на 2,9), ФИ (на 14,2), ФА (на 13,2), ФЧ (на 22,5) и α -глобулинов (на 14,9%).

Увеличение активности фагоцитоза можно рассматривать как положительный признак, свидетельствующий об эффективности неспецифического звена клеточного иммунитета. В целом результаты гематологических и биохимических исследований крови коров при лечении гнойно-катарального эндометрита и мастита коров препаратом Арговит свидетельствуют об отсутствии его отрицательного воздействия на основные физиологические показатели.

При лечении гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит установлен рост чувствительности у изолятов к 17-ти препаратам от 0,6 до 100,0%, с одновременным снижением к 3-м препаратам от 0,6 до 19,8%. В то время как после лечения коров препаратом Метробиотик отмечено снижение

антибиотикочувствительности у выделенной микрофлоры к 16-ти препаратам от 0,6 до 33,5%. При этом отмечен незначительный рост чувствительности у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 4-м препаратам от 0,8 до 29,1%.

При терапии субклинического мастита у коров препаратом Арговит отмечен рост к 18-ти препаратам от 0,6 до 100,0% с одновременным снижением чувствительности изолятов к двум препаратам от 0,5 до 8,8%. При лечении серозного и катарального маститов у коров этим же препаратом выявлен рост чувствительности изолированных микроорганизмов к 20-ти препаратам от 0,5 до 100,0%.

После лечения субклинического мастита коров препаратом Лактобай установлен рост чувствительности выделенных изолятов к двум препаратам от 5,5 до 14,4%, с одновременным их снижением к 17-ти препаратам. В то время как при терапии серозного мастита коров этим же препаратом выявлено снижение антибиотикочувствительности к 19-ти препаратам (95,0%), катарального – к 17-ти препаратам (85,0%).

Установлен рост чувствительности при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д у изолятов к 16-ти препаратам от 0,6 до 100,0%, с одновременным снижением к 3-м препаратам от 3,2 до 11,8%. В то время как после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Тетраметр отмечено снижение антибиотикочувствительности у выделенной микрофлоры к 14-ти препаратам от 0,6 до 23,5%. При этом отмечен незначительный рост чувствительности у *S.pyogenes*, *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris* к 6-ти препаратам от 0,5 до 13,0%.

После лечения субклинического мастита у коров лекарственной композицией Арговит-Д установлен рост чувствительности выделенных изолятов к 18-ти препаратам от 0,5 до 100,0%. При терапии серозного мастита коров этим же препаратом выявлено увеличение антибиотикочувствительности к 19-ти препаратам от 0,5 до 100,0%. В ходе проведенных лечебных мероприятий при

катаральном мастите коров снижение антибиотикочувствительности установлено к двум препаратам от 2,0 до 11,0%, в то время как повышение чувствительности было отмечено к 17-ти препаратам от 0,6 до 100,0%.

Лизоцим является универсальным фактором защиты организма, разрушающим клеточную стенку у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В связи с этим персистенция является ключевым фактором при защите от него (С.В. Андриященко с соавт., 2015). Наличие факторов персистенции у патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с одной стороны способствует уклонению от иммунной системы организма хозяина, что играет большую роль в развитии инфекционных процессов, а с другой стороны те же факторы микроорганизмов могут обеспечивать выживание в условиях воздействия факторов врожденного иммунитета (Т.М. Пашкова, 2018).

При сочетанном культивировании референтных штаммов *S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *S.enteritidis* ATCC 13076, *P.vulgaris* ATCC 6380, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 с препаратом Арговит отмечено снижение показателей адгезивной (АА) от 18 до 35,2%, антилизоцимной (АЛА) активности от 10,0 до 20,0%.

Полученные результаты исследований согласуются с данными Шкиля Н.Н. (2019), который также отмечал снижение АА к *E.coli* ATCC 25222, к *S.enteritidis* 182, к *P.aeruginosa* ATCC 27853 от 27,9 до 56,9 % и АЛА к этим же референтным штаммам от 10,0 до 20,0%.

Установлено снижение показателей АА и АЛА у выделенных изолятов при терапии мастита от 29,8 до 13,0% и от 30,3 до 17,8% и гнойно-катарального эндометрита коров препаратом Арговит от 38,1 до 28% и от 32,1 до 20,9% соответственно. Данные результаты подтверждены исследованиями, полученными при лечении желудочно-кишечных болезней телят препаратом Арговит, где также отмечено снижение АА изолированных представителей опортунистической микрофлоры от 25,3 до 22,7% и АЛА от 22,1 до 13,3% (Н.Н. Шкиль, 2019).

При определенных условиях клетки бактерий адгезируются как на биологических, так и искусственных поверхностях на которых растут, размножаются, синтезируют липополисахаридный матрикс с образованием биопленок. Состояние биопленки позволяет эффективно колонизировать организмы, в том числе организме животного, приводя к хронизации инфекционных заболеваний. Вероятность формирования в биопленках межвидовых сообществ наряду с высокой антибиотикорезистентностью многих как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов делает их практически неуязвимыми (Т.М. Пашкова, 2018).

После терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит отмечено снижение процесса биопленкообразования у *S.aureus* на 32,2%, у *S.pyogenes* – на 68,7%, у *S.enteritidis* – на 36,0%, у *E.coli* – на 45,0%, у *P.vulgaris* – на 52,4%.

При лечении мастита коров препаратом Арговит отмечено снижение процесса биопленкообразования у *S.aureus* на 20,0%, у *S. Epidermitis* – на 25,0%, у *S.agalactiae* – на 26,7%, у *S.dysgalactiae* – на 42,9%, у *E.coli* – на 42,9% и у *S.pyogenes* – на 56,0%.

Снижение процесса биопленкообразования после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечено у *E. coli* на 86,7%, у *P.vulgaris* – на 81,5, у *S.enteritidis* – на 75,2, у *P.vulgaris* – на 73,8, у *S.pyogenes* – на 73,1 и у *S.aureus* – на 66,7%.

После лечения мастита коров лекарственной композицией Арговит-Д установлено снижение процесса биопленкообразования у *S.dysgalactiae* на 86,0%, у *S.epidermidis* – на 74,7, у *E.coli* – на 73,1, у *S.aureus* – на 62,1, у *S.pyogenes* – на 60,6, у *S.agalactiae* – на 52,2%.

Полученные данные подтверждают результаты исследований Матросовой Л.Е. (2017), которая отмечала снижение процесса биопленкообразования микроорганизмов после терапии мастита у коров препаратом, содержащим наночастицы коллоидного серебра.

Положительное влияние наночастиц металлов на ингибирование биопленок, состоящих из определенных видов бактерий, наблюдалось в исследованиях Gurunathan S. et al. (2014) и Martinez-Gutierrez F. et al. (2013), которые обнаружили, что AgNPs не только ингибируют образование биопленки, но и индуцируют гибель клеток.

Проведенные исследования показали наименьшее влияние наночастиц серебра на процесс биопленкообразования у *S.aureus* после лечения мастита. Эти данные можно объяснить результатами исследований Feng Q.L. et al. (2000), где установлено, что грамположительные бактерии обладают более толстой клеточной стенкой, а также отрицательным зарядом пептидогликанового слоя, обеспечивающего адгезию ионов серебра. По этой причине *S.aureus* обладая толстой клеточной стенкой и большим количеством пептидогликанового слоя, препятствует воздействию ионов серебра, тем самым проявляя сравнительную устойчивость стафилококка к серебру.

В работах Mishra M. et al. (2018) описывают взаимодействия AgNPs с белками помпы оттока или модуляция генов помпы оттока, изучаемые в экспериментах *in vitro*. Экспрессия белка внутренней мембраны AcrB была снижена в изолятах *E. cloacae* при добавлении AgNPs, что было интерпретировано как свидетельство того, что AgNPs функционируют как ингибиторы эффлюксной помпы.

В работе Behdad R. et al. (2020) показано, что среди 50-ти штаммов *A. baumannii*, 12 полирезистентных штаммов обладали генами эффлюксной помпы, а экспрессия генов AdeA, AdeC, AdeS, AdeR, AdeI, AdeJ и AdeK была значительно снижена после обработки AgNPs. Результатами исследований установлено, что биологически синтезированные AgNPs проявляют ингибирующую активность, что может быть одним из возможных механизмов их антибактериальной активности в отношении полирезистентных штаммов *A. baumannii*. AgNPs снижали количество полирезистентных изолятов с эффлюксной активностью у *Acinetobacter* с 94 до 25% и у полирезистентных изолятов *Pseudomonas* с 70 до 57% (R. Behdad et al., 2020, V. Pareek et al., 2021).

Alhajjar R. (2021) сообщает, что ингибирование эффлюксных насосов приводит к повышенной чувствительности *E.coli* к 2,2-дибром-3-нитрилопропионамиду и НЧ Ag.

Таким образом, вышеперечисленные результаты исследования согласуются с нашими данными и показывают, что AgNPs сами по себе или в присутствии лекарственных средств могут ингибировать активность эффлюкс эффекта и, таким образом, восстанавливать активность препаратов, снижая устойчивость микроорганизмов к этим лекарствам.

Результаты наших исследований показали, что при лечении мастита у коров препаратом Лактобай отмечено снижение чувствительности у *S.aureus* на 25,1%, у *S.dysgalactiae* – на 22,9%, у *E.coli* – на 27,3% к 31 антибиотику. При этом доля изолятов с эффлюкс эффектом после лечения мастита коров препаратом Лактобай увеличилась у *S.aureus* на 16,1%, у *S.dysgalactiae* – на 7,5%, и у *E.coli* – на 8,9%.

В то время как, после терапии серозного мастита у коров препаратом Арговит отмечено увеличение чувствительности у *S.aureus* на 11,4%, у *S.dysgalactiae* – на 13,1%, у *E.coli* – на 19,4% с одновременным снижением доли изолятов с эффлюкс эффектом у *S.aureus* на 18,6%, у *S.dysgalactiae* – на 17,8%, у *E.coli* – на 16,0%.

Большое количество научных исследований посвящено изучению механизмов развития лекарственной устойчивости, выявлению новых генов, отвечающих за их возникновение. Применение методов молекулярно-генетических исследований позволяет за короткий промежуток времени определить наличие генетических детерминант антибиотикорезистентности, что имеет большое клиническое значение (Н.К.Фурсова, 2010).

При определении генетических детерминант резистентности изолированных из секрета молочной железы у коров после лечения мастита препаратом Арговит, установление снижение выявления гена *MecA* у *S.aureus* в 1,4 раза. В то время как после лечения мастита у коров препаратом Лактобай

отмечен рост количества выявления гена *MecA* у *S.aureus* в 1,12 раз относительно показателей до лечения.

Зайцевым А.А. (2003) установлено, что резистентность *Staphylococcus spp.* связана с наличием на генной кассете гена *MecA*, кодирующего пенициллин, связывающий белок 2а, обладающий низкой аффинностью к β -лактамам. Карпов И.А. (2005), Brown D.F. (1980), Matsushashi M. (1986), Katayama Y. (2000) указывают на то, что наличие данного белка говорит о резистентности ко всем β -лактамным антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы) с последующей непредсказуемой клинической эффективностью данного класса препаратов. Данная резистентность опосредована хромосомным аппаратом и обычно связана с мутациями в локусе гена, кодирующего чувствительность к лекарственным средствам.

После лечения мастита у коров препаратом Арговит отмечено снижение выявления гена *blaGES*, определяющего резистентность *E.coli* к карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам в 1,5 раз. После лечения мастита у коров препаратом Лактобай установлен рост выявления данного гена в 1,3 раза относительно показателей до лечения.

Алиев И.А. (2011) отмечал, что группа генов *blaGES* локализуется на плазмидах с высокой степенью вероятности горизонтальной трансмиссии от бактерии к бактерии гена резистентности к антимикробным препаратам.

Knothe H. (1983), Kliebe C. (1985), Brun-Buisson C. (1989), Bradford D.A. (2001), Paterson D.L. (2005), Walther-Rasmussen J. (2007), Bush K. (2010) установили, что наличие устойчивости у семейства *Enterobacteriaceae* связана с присутствием гена *GES* у групп ферментов 2be и 2f бета-лактамаз расширенного спектра (на основе серина (ESBL), принадлежащих к молекулярному классу А, способных гидролизовать пенициллины, цефалоспорины, монобактамы.

После терапии мастита у коров препаратом Арговит отмечено снижение выявления гена *blaDHA*, обуславливающего резистентность *E.coli* к пенициллинам и цефалоспорином в 1,5 раза. Тем временем, как после лечения мастита у коров препаратом Лактобай установлено увеличение выявления гена

blaDHA в 1,8 раза относительно показателей до лечения. Wolter D.J. (2013), Nakaye M. (2014) установили, что наличие устойчивости *Enterobacteriaceae* связана с присутствием *AmpC*- β лактамаз гена DHA опосредующего устойчивость к цефалоспорином, пенициллинам и комбинациям ингибиторов β -лактамам / β -ингибиторам, а их избыточная экспрессия придает устойчивость к цефалоспорином широкого спектра действия, включая цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон.

После лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Метробиотик отмечено увеличение выявления генов *MecA* у *S.aureus* в 2,8 раза, blaGES у *E.coli* – в 3 и blaDHA у *E.coli* – в 3,5 раза относительно показателей до лечения. В то время как после лечения гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит установлено снижение количества выявления генов *MecA* у *S.aureus* в 7 раз, blaDHA у *E.coli* – в 2 и blaGES у *E.coli* – в 1,5 раза относительно показателей до лечения.

В результате проведенных исследований установлено, что после терапии гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д отмечено снижение количества выявления генов *MecA* у *S.aureus* в 3,7 раза, blaDHA у *E.coli* – в 4,5 и blaGES у *E.coli* – в 3,5 раза относительно показателей до лечения. В то время как после терапии этого же заболевания препаратом Тетраметр отмечен рост выявления генов *MecA* у *S.aureus* в 2,3 раза, blaGES у *E.coli* – в 1,8 и blaDHA у *E.coli* – в 1,6 раза относительно показателей до лечения.

Отмечен высокий терапевтический эффект применения препарата Арговит при лечении мастита и гнойно-катарального эндометрита у коров. Установлено, что при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит уменьшается средний срок лечения заболевания в 1,8 раза, а при терапии субклинического, серозного, катарального мастита у коров – в 1,3-1,4 раза по сравнению с препаратом в контрольной группе. Таким образом, экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при терапии субклинического, серозного, катарального маститов у

коров препаратом Арговит составила 4,8; 51,2 и 41,8 рублей, что в 5-128 раз больше, чем при использовании препарата Лактобай в контрольной группе.

Экономическая эффективность на один рубль затрат при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Арговит составила 15,4 руб, что в 9,4 раз больше по сравнению с препаратом Метробиотик. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д составила 10,2; 53,6; 65,8 рублей, что в 5,3-536 раз больше, чем при использовании препарата Спектромаст в контрольной группе.

Экономическая эффективность при лечении гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д на один рубль затрат составила 12,1 руб, что в 75,6 раза больше по сравнению с препаратом Тетраметр.

Наши исследования не противоречат исследованиям Симонова П.Г. (2022) у которого после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров препаратом Аргумистин экономический эффект на рубль затрат был больше в 1,14-1,58 раза чем при использовании антибактериального препарата в контрольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была изучена способность к образованию биопленок, а также количественные показатели АА, АЛА, эффлюкс эффекта у основных этиологических агентов, выделенных от животных в сравнении с референтными штаммами бактерий, определена их фенотипическая резистентность к антибактериальным препаратам. При помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены гены резистентности к антибиотикам у фенотипически резистентных бактерий, выделенных от больных животных. Кроме того, экспериментально и практически доказано, что применение антибактериального препарата Арговит и лекарственной композиции Арговит-Д, наиболее корректно воздействует на микробиоценозы, что позволяет усовершенствовать терапевтические мероприятия при маститах и акушерско-гинекологической патологии у коров.

По результатам исследований сделаны следующие **выводы:**

1. Согласно статистическим данным и результатам собственных исследований, заболеваемость маститами коров в хозяйствах за 2018-2022 гг. составляла от 22,3 до 32,6% от общего поголовья крупного рогатого скота, а акушерско-гинекологическими патологиями – от 10,2 до 15,04%. В структуре маститов преобладали субклинические (39,9%), серозные (35,1), катаральные (25,0%) формы.

2. Этиологическая структура маститов коров в хозяйствах области носила полиэтиологический характер и была представлена бактериями *S.aureus* (35,5%), *S.epidermidis* (16,6%), *E.coli* (15,3%), *S.disgalactiae* (13,8%), *S.agalactiae* (9,9%) и *S.pyogenes* (9,1%). Установлена тенденция повышения частоты выделения патогенных культур *E.coli* на 24,4%. В этиологии послеродовых эндометритов участвовали бактерии *S.aureus* (33,6%), *S.pyogenes* (28,0%), *E.coli* (13,0%), *S.enteritidis* (12,3%), *P.vulgaris* (10,0%), *P.aeruginosa* (3,1%).

3. Общность микрофлоры представлена ассоциациями бактерий *S.aureus* + *St.epidermidis*, одновременное присутствие которых доказано бактериологическими исследованиями при маститах в 57,7% случаев, *S.aureus* +

S.epidermidis + *E.coli* – в 17,6, *S.aureus* + *S.epidermidis* + *E.coli* + *S.pyogenes* – в 13,3, *S.pyogenes* + *E.coli* в 4,8, *S.epidermidis* + *S.agalactiae* – в 4,0, *S.agalactiae* + *S.disgalactiae* – в 2,6% и ассоциациями *S.pyogenes* + *S.aureus* + *P.vulgaris* + *E.coli*, выявленных при острых катаральных эндометритах в 43,2% случаев, *S.pyogenes* + *E.coli* – в 25,0, *S.enteritidis* + *E.coli* + *P.vulgaris* в 16,4, *S.aureus* + *E.coli* в 7,9, *S.pyogenes* + *S.aureus* в 5,9, *S.pyogenes* + *S.aureus* + *P.aeruginosa* – в 1,6%. При этом способность к образованию биопленок выявлена у 52,7% микроорганизмов, выделенных при маститах и гнойно-катаральных эндометритах у коров.

4. Доля изолятов бактерий, полирезистентных к антибактериальным препаратам, варьировала от 35,3 до 86,7% к 8 видам антибактериальных препаратов. Типирование полирезистентных изолятов, выделенных при маститах и гнойно-катаральных эндометритах у коров при помощи ПЦР в режиме реального времени, показало наличие у большинства из них генов *MecA* у 22,8% *S.aureus*, *blaGES* и *blaDHA* у 15,2 и 13,0% *E.coli* соответственно.

5. Диметилсульфоксид, входящий в состав лекарственной композиции Арговит-Д, усиливал его бактерицидное действие в отношении референтных штаммов *S.aureus* ATCC 25953, *S.epidermidis* ATCC 14990, *S.dysgalactiae* ATCC 27957, *S.agalactiae* ATCC 12386, *S.pyogenes* ATCC 19615, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 *in vitro* в концентрации 0,001-0,002 мкг/мл, что в 18-156 раз меньше, относительно показателей наночастиц серебра препарата Арговит. Применение лекарственной композиции Арговит-Д способствует снижению АЛА у *P.vulgaris* ATCC 6380, у *S.epidermidis* ATCC 14990, у *S.enteritidis* ATCC 13076, у *S.pyogenes* ATCC 19615, у *P.aeruginosa* ATCC 27853, у *E.coli* ATCC 25922 от 6,25 до 22,2% и АА от 39,3 до 56,2%, что в 1,6-2,18 раза больше, чем при использовании наночастиц серебра в препарате Арговит.

6. Применение лекарственной композиции Арговит-Д при лечении мастита у коров снижало количество изолятов *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris*, содержащих ген антибиотикорезистентности *MecA*, *blaGES*, *blaDHA* от 1,56 до 2,1 раза, что на 16,7-40,0% больше чем при использовании Арговита, при этом

использование антибактериальных препаратов Спектромаст и Лактобай в контрольных группах вызывало рост их выявления от 1,1 до 2,37 раза.

7. Арговит-Д при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров снижал количество изолятов *S.aureus*, *E.coli*, *S.enteritidis*, *P.vulgaris*, содержащих ген антибиотикорезистентности *MecA*, *blaGES*, *blaDNA* от 2,5 до 6 раз, что на 60,0-300,0% больше чем при использовании Арговита, при этом использование препаратов Метробиотик и Тетраметр в контрольных группах вызывало рост выявления этих генов от 2,8 до 10,0 раз.

8. Использование лекарственной композиции Арговит-Д при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров снижало процесс биопленкообразования у *E.coli*, *S. enteritidis*, *Pr.vulgaris*, *S.pyogenes*, *S.aureus* на 66,7-86,7%, что в 3,7-6,8 раз выше, чем при применении препарата Арговит. Использование антибактериальных препаратов Метробиотик и Тетраметр, наоборот, приводило к росту биоплёнкообразования на 66,3-323,8%.

9. Использование Арговит-Д при лечении мастита у коров вызывало снижение АА у изолятов *S.aureus*, *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae*, *E.coli*, *S.epidermidis* на 33,0-46,5%. При терапии гнойно-катарального эндометрита коров Арговит-Д отмечено снижение АА у *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.enteritidis*, *E.coli*, *P.vulgaris* на 46,2-72,6%.

10. Срок лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д при внутриматочном введении 100 мл 1 раз в 48 часов и препаратом Арговит в дозе 100 мл 20,0%-ного водного раствора 1 раз в 48 часов составил $6,9 \pm 0,3$ и $7,8 \pm 0,1$ суток, что в 1,8-2 раза короче по сравнению с антибактериальными препаратами Метробиотик и Тетраметр. При терапии маститов у коров лекарственной композицией Арговит-Д интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в день и 10 мл 10,0%-ного водного раствора препарата Арговит срок лечения составил 2,1-3,9 и 3,2-4,9 суток соответственно, что в 1,2-1,7 раза короче в сравнении с препаратами Спектромаст и Лактобай.

11. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при терапии мастита коров лекарственной композицией Арговит-Д и

Арговитом составила 10,2-65,8 и 4,8-41,8 рублей соответственно, в то время как эффект применения препаратов Спектромаст и Лактобай составил 1,9-0,8 и -0,96 и 6,8 рублей соответственно. Экономическая эффективность, лечения гнойно-катарального эндометрита у коров лекарственной композицией Арговит-Д и препаратом Арговит на 1 рубль затрат составила 12,1 и 15,4 рублей соответственно, в то время как экономическая эффективность препаратов Метробиотик и Тетраметр составила 1,64 и 0,16 рублей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Разработаны «Методические рекомендации по лечению различных форм мастита у коров препаратом, содержащим наночастицы серебра» (утвержденные ученым советом СФНЦА РАН протокол №4 от 14.10.2020) предназначенные для практических ветеринарных работников при терапии маститов у коров, как альтернатива применения антибиотиков, что позволит обеспечить получение качественной и безопасной продукции животноводства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

ДМСО – диметилсульфоксид

МПБ – мясопептонный бульон

МПА – мясопептонный агар

КОЕ – колониеобразующая единица

АА – адгезивная активность

АЛА – антилизозимная активность

МБК – минимальная подавляющая концентрация

мкг – микрограмм

мл – миллилитр

ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

ФА – фагоцитарная активность сыворотки крови

ФИ – фагоцитарный индекс сыворотки крови

ФЧ – фагоцитарное число сыворотки крови

ПЦР – полимеразная цепная реакция

EUCAST – европейский комитет по оценке антибиотикочувствительности

LD – летальная доза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные аспекты применения химически синтезированных соединений наночастиц серебра в животноводстве и агрохимии / И.А. Граскова, О.А. Ножкина, Н.С. Забанова, Б.Г. Сухов, Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова // Российские нанотехнологии. – 2019. – Т. 14. – № 9-10. – С. 85-93.
2. Алексеева, С.М. Вариационная характеристика по спектру чувствительности и устойчивости к антибиотикам патогенных и условно-патогенных микробов / С.М. Алексеева // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – №3 (24). – С. 7-12.
3. Алеев, И.А. Новые акушерские технологии в санитарном законодательстве / И.А. Алеев, И.Н. Костин // Status Praesens. – 2011. – № 2 (5). – С. 10.
4. Алимарданов, А.Ш. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность штаммов эшерихий, циркулирующих на птицефабриках / А.Ш. Алимарданов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2007. – Т.7. – № 33. – С. 41-44.
5. Андреева, А.В. Иммунный статус, естественный микробиоценоз и методы их коррекции при комплексной терапии коров, больных гнойно-катаральным эндометритом: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / А.В. Андреева. – Уфа, 2003 – 43 с.
6. Афонюшкин, В.А. Изучение устойчивости *Salmonella enterica* к энрофлоксацину и амоксициллину / В.А. Афонюшкин, В.С. Черепушкина, Н.В. Давыдова // Птицеводство. – 2018. – № 5. – С. 52-56.
7. Банникова, Д.А. Влияние металлических и металлокомплексных наночастиц на бактериальные популяции / Д.А. Банникова, А.Б. Кононенко, А.В. Лобанов // Химическая безопасность. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 88-96.
8. Баймишев, Х.Б. Движение и воспроизводительные способности телок / Х.Б. Баймишев // Молочное и мясное скотоводство. – 2000. – № 4. – С. 34-36.
9. Баймишев, Х.Б. Морфология матки телок черно-пестрой породы в зависимости от степени двигательной активности в постнатальном онтогенезе / Х.Б. Баймишев // Аграрная наука. – 2000. – № 3. – С. 21-22.

10. Баймишев, Х.Б. Морфофункциональный адаптогенез половых органов телок в зависимости от степени локомоции в постнатальном онтогенезе: дис. ... д-ра биол. наук / Баймишев Х.Б. – Самара, 2000. – 379 с.
11. Баймишев, Х.Б. Показатели воспроизводительной способности коров голштинской породы в зависимости от продолжительности физиологических периодов / Х.Б. Баймишев, А.А. Перфилов, М.Х. Баймишев // Актуальные проблемы аграрной науки и пути их решения: сб. науч. тр. – Кинель: РИЦ СГСХА, 2015. – С. 193.
12. Банникова, Д.А. Влияние металлических и металлокомплексных наночастиц на бактериальные популяции / Д.А. Банникова, А.Б. Кононенко // Химическая безопасность. – 2017. – Том 1, № 2. – С. 88-96.
13. Батраков, А.Я. Этиология и профилактика послеродовых болезней у коров / А.Я. Батраков, В.Н. Виденин // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – № 1. – С. 28.
14. Безлепко, А.В. Эффективность и безопасность применения колларгола в лечении неатопической бронхиальной астмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Безлепко. – Москва, 1999. – 21 с.
15. Биоцидное действие наночастиц серебра / А.М. Кацев [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – № 1-2 (5-6). – С. 46-49.
16. Бирюков, М.В. Микробный пейзаж матки коров при её субинволюции / М.В. Бирюков, В.И. Михалёв, Ю.В. Сергеев // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных: материалы междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 35-летию организации Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии (05–07 октября 2005 г.). – Воронеж, 2005. – С. 323-324.
17. Болезни сельскохозяйственных животных / П.А. Красочко, [и др.] – Минск: Бизнесофсет, 2005. – 1388 с.
18. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие / А.М. Марданова, Д.А. Кабанов, Н.Л. Рудаков, М.Р. Шарипова. – Казань: К(П)ФУ, 2016. – 42 с.

19. Бухарин, О.В. Проблема персистенции патогенов в инфектологии / О.В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
20. Бухарин, О.В. Инфекция – модельная система ассоциативного симбиоза / О.В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – № 1. – С. 83-86.
21. Валюшкин, К.Д. Профилактика бесплодия коров в летний пастбищный период / К.Д. Валюшкин // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию кафедры разведения и генетики сельскохозяйственных животных (Горки, 13-14 июня 2006 г.). – Белоруссия, 2006. – Вып. 9, Ч. 1. – С. 24-34.
22. Валюшкин, К.Д. Оплодотворяемость коров и качество приплода при минерально-витаминной недостаточности / К.Д. Валюшкин, Е.А. Юшковский // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства: материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию кафедры разведения и генетики сельскохозяйственных животных (Горки, 13-14 июня 2006 г.). – Белоруссия, 2006. – Вып. 9, Ч. 1. – С. 27-29.
23. Валюшкин, К.Д. Особенности профилактики бесплодия коров в зимний стойловый период / К.Д. Валюшкин, А.Ф. Луферов // Ветеринарная медицина Беларуси. – 2004. – № 5. – С. 36-39.
24. Ветеринарное акушерство и гинекология / А.П. Студенцов [и др.] – М.: Колос, 1999. – 490 с.
25. Волкова, И.А. Интенсивность роста телок черно-пестрой породы и их последующие продуктивные качества: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук / И.А. Волкова. – Омск, 2001. – 13 с.
26. Волкова, Д.В. Морфологические показатели эндометрия коров после комплексного лечения эндометрита / Д.В. Волкова, В.И. Михалёв // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, (27-29 мая 2009 г.). – Воронеж: изд-во «Истоки», 2009. – С. 112.

27. Войнар, А.И. Микроэлементы в живой природе / А.И. Войнар. – М.: Высшая школа, 1962. – 94 с.
28. Войтенко, Л.Г. Новый препарат для лечения эндометрита / Л.Г. Войтенко // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Воронеж: изд-во «Истоки», 2013. – С. 152-155.
29. Войтенко, Л.Г. Биологический метод в лечении и профилактике при послеродовом эндометрите коров: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / Л.Г. Войтенко. – Ставрополь, 2000. – 24 с.
30. Гавриленко, Н.Н. Алиментарная форма бесплодия у коров / А.Н. Гавриленко // Труды Кубанского государственного аграрного университета, Серия: Ветеринарные науки. – 2009. – № 1 (ч.2.). – С. 158-160.
31. Гавриленко, Н.Н. Симптоматическая форма бесплодия у молочных коров в условиях Дальнего Востока / Н.Н. Гавриленко // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, (27–29 мая 2009 г.). – Воронеж: изд-во «Истоки», 2009. – С. 121.
32. Гавриленко, Н.Н. Эксплуатационная форма бесплодия у коров / Н.Н. Гавриленко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – Краснодар, 2009. – № 1. – Ч.2. – С. 155.
33. Гавриленко, Н.Н. Анализ форм бесплодия у коров / Н.Н. Гавриленко, М. А. Багманов. – Казань: КГВАМ, 2009. – 115 с.
34. Гавриленко, Н.И. Распространение симптоматической формы бесплодия коров в хозяйствах Дальнего Востока / Н.И. Гавриленко, Л. Ионова // Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения: материалы междунар. науч.-производ. конф., (20-21 ноября 2012 г.) в 2 частях. Часть 1 – ветеринария. / Белгородская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Я. Горина. – п. Майский: Изд-во «Бел. ГСХА им. В.Я. Горина», 2012. – Ч.1. – С. 41.

35. Гавриленко, Н.Н. Прогнозирование и профилактика патологии родов и послеродового периода у коров / Н.Н. Гавриленко, Д.В. Капралов // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2017. – Т. 53. – № 2. – С. 28-32.
36. Гавриченко, Н.И. Эндокринный статус и метаболический профиль крови у коров в процессе восстановления эстрального цикла / Н.И. Гавриченко // Зоотехническая наука Беларуси. – 2006. – Т. 41. – С. 17-21.
37. Гавриш, В.Г. Распространение субклинического эндометрита у коров в Поволжье и экономический ущерб / В.Г. Гавриш // Материалы науч. конф., посвящ. 50-летию Краснодарской НИВС. – Краснодар, 1996. – С. 9-10.
38. Гладких, П.Г. Эффект наночастиц серебра в отношении биопленок микроорганизмов / П.Г. Гладких // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 1. – С. 3-4.
39. Горбенко А.В. Возбудители клинических маститов коров и их чувствительность к антибактериальным препаратам / А.В. Горбенко, Д.В. Гадзевич, С.А. Гужвинская // Ветеринарная медицина. – 2013. – №. 97. – С. 176-179.
40. Гончаров, В.П. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных / В.П. Гончаров, Д.А. Черепяхин. – М.: КолосС, 2004. – 328 с.
41. Гончаров, В.П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В.П. Гончаров, В.А. Карпов. – 2-е. изд., перераб. и доп. – М.: Росагропромиздат, 1991. – 190 с.
42. Грига, Э.Н. Распространение гинекологических болезней коров в Ставропольском крае / Э.Н. Грига // Вестник ветеринарии. – 1991. – № 3. – С. 15-17.
43. Грига, Э.Н. Биологически активные вещества и моцион в профилактике акушерско-гинекологической патологии / Э.Н. Грига, О.Э. Грига, Э.Э. Грига // Вестник ветеринарии. – 2005. – № 35. – С. 57-60.
44. Грига, Э.Э. Гематологические показатели крови у коров в различные периоды воспроизводительной функции и при родовом эндометрите / Э.Э. Грига, Э.Н. Грига, О.Э. Грига // Вестник ветеринарии. – 2007. – № 42. – С. 66-69.

45. Грига, О.Э. Комплексная фармакокоррекция гнойно-катарального эндометрита у коров: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / О.Э. Грига. – Краснодар, 2006. – 24 с.
46. Грига, О.Э. Определение гематологических, биохимических показателей крови и факторов неспецифической резистентности коров при норме и патологии репродуктивных органов / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, С.Е. Боженков // Ветеринарная патология. – 2012. – № 4. – С. 49-50.
47. Грига, О.Э. Течение обменных процессов у коров в различные периоды воспроизводительной функции / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, С.Е. Боженков // Ветеринарная патология. – 2013. – № 2. – С. 71-75.
48. Грига, О.Э. Факторы, способствующие возникновению гнойно-катарального эндометрита / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, С.Е. Боженков // Ветеринарная патология. – 2013. – № 2. – С. 12-18.
49. Грига, О.Э. Влияние макро- и микроэлементов на предрасположенность коров к заболеваниям репродуктивных органов у коров / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, С.Е. Боженков // Ветеринарная патология. – 2013. – № 1. – С. 91.
50. Грига, О.Э. Видовой состав микрофлоры и её свойства при послеродовом гнойно-катаральном эндометрите у коров / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, С.Е. Боженков // Ветеринарная патология. – 2013. – № 1. – С. 17.
51. Григорьева, Т.Е. Лечение и профилактика эндометритов у коров / Т.Е. Григорьева. – Москва: Росагропромиздат, 1988. – 7 с.
52. Григорьева, Т.Е. Профилактика алиментарного бесплодия у коров, обусловленного минеральной недостаточностью: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / Т.Е. Григорьева. – Воронеж, 1994. – 46 с.
53. Григорьева, Т.Е. Уровень воспроизводительной функции и факторы защиты клинически здоровых и больных эндометритом коров / Т.Е. Григорьева, Г.В. Захаровский // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 112-116.
54. Григорьева, Г.И. Роль микроорганизмов (бактерий и вирусов) в возникновении желудочно-кишечных заболеваний телят / Г.И. Григорьева, А.А. Арбузова, М.А. Кульчицкая // Ветеринарная патология. – 2005. – № 4. – С. 108-113.

55. Гулий, О.И. Влияние ампициллина на электрофизические свойства клеток *Escherichia coli* / О.И. Гулий, Л.Н. Маркина, О.В. Игнатов // Микробиология. – 2005. – Т. 74. – № 1. – С. 126-131.
56. Гульнёва, М.Ю. Адгезивные свойства микроорганизмов, колонизирующих организм больного ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / М.Ю. Гульнёва, В.А. Романова, Л.Н. Шитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – № 2. – С. 57-61.
57. Данилова, Т.А. Формирование биопленок стрептококками группы А разных типов и изучение влияния антибиотиков на этот процесс / Т.А. Данилова, Г.А. Данилина, А.А. Аджиева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2015. – № 2. – С. 50-54.
58. Даурцева, А.А. Влияние препаратов различных фармакологических групп на изменение чувствительности штамма *S.aureus* ATCC 25953 / А.А. Даурцева, Е.В. Нефедова // Аграрная наука - сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS: сб. науч. докл. XXV междунар. науч.-практ. форума (Краснообск, 29 ноября 2022 г.). – Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023. – С. 271-273.
59. Дегай, В.Ф. Морфофункциональная характеристика органов размножения в норме и при некоторых формах патологии эндокринного происхождения у крупного рогатого скота: дис. ... д-ра биол. наук / В.Ф. Дегай. – Улан Удэ, 2000 – 354 с.
60. Дерябин, Д.Б. Роль персистентных характеристик возбудителей в определении затяжного течения гнойно-воспалительного процесса / Д.Б. Дерябин, П.П. Курлаев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 3. – С. 74-78.
61. Диагностика беременности и бесплодия коров. Диагностика бесплодия быков: науч.-метод. рекомендации / Е.Н. Сковородин, М.Т. Бакиев, А.Н. Шутов, С.С. Боголюк. – Уфа: Баш-ГАУ, 2006. – 39 с.
62. Донник, И.М. Влияние технологии доения на молочную продуктивность и качество молока коров / И.М. Донник, О.Г. Лоретц // Аграрный вестник Урала. – 2014. – №. 12(130). – С. 13-16.

63. Донченко, А.С. Применение препаратов, содержащих наночастицы металлов, в ветеринарии / А.С. Донченко, Н.Н. Шкиль, В.А. Бурмистров // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2019. – № 1. – С. 59-67.
64. Дулин, М.Н. Серебро в ультрадисперсном состоянии / М.Н. Дулин, Н.Е. Богданчикова // Серебро в медицине и технике. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1995. – С. 19-24.
65. Жилкина, В.Ю. Nanorhox как инновационный прибор для работы по анализу лекарственных субстанций с наночастицами // Сборник трудов VIII Всероссийской школы-семинара студентов, аспирантов и молодых ученых по направлению «Диагностика наноматериалов и наноструктур». – Рязань, 2015. – Т. 3. – С. 259-262.
66. Заянчковский, И.Ф. Задержание последа и послеродовые заболевания у коров / И.Ф. Заянчковский. – Москва: «Колос», 1964. – 384 с.
67. Заянчковский, И.Ф. Профилактика и лечение акушерско-гинекологических заболеваний у коров / И.Ф. Заянчковский. – Уфа: Башкнигоиздат, 2-е изд., перераб. и доп., 1982. – 231 с.
68. Зайцев, А.А. Стафилококки и ванкомицин: тенденции и противостояния / А.А. Зайцев, О.И. Карпов, С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 6. – С. 20-26.
69. Зверева, Г.В. Гинекологические болезни коров / Г.В. Зверева, С.П. Хомин // Киев: «Колос», 1976. – С. 150.
70. Землянкин, В.В. Морфо биохимическая картина крови при сочетании гипофункции яичников и хронического эндометрита у коров / В.В. Землянкин // Актуальные вопросы морфологии и биотехнологии в животноводстве: сб. науч. тр. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. О.П. Стуловой. – Кинель: РИЦ СГСХА, 2015. – С. 163.
71. Зигангирова, Н.А. Роль молочнокислых бактерией в распространении генов лекарственной устойчивости среди здоровых людей / Н.А. Зигангирова, Е.А. Токарская, Б.С. Нароницкий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – №2. – С.106-109.

72. Зигангирова, Н.А. Система секреции III типа у бактерий – перспективная мишень для разработки нового поколения антибактериальных препаратов / Н.А. Зигангирова, В.В. Зорина, А.Л. Гинцбург // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 10. – С.34-39.
73. Зинин-Бермес, Н.Н. Механизм взаимодействия бактерий с волокнистыми углеродными материалами по данным фазово-контрастной микроскопии / Н.Н. Зинин-Бермес, Н.Ю. Шишлянникова, В.П. Ковтун // Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 3. – С. 24-26.
74. Зубарева, И.В. Об адгезии грамположительных кокков / И.В. Зубарева, Т.Ф. Беренштейн, С.Д. Федянин // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 6-15.
75. Изучение токсичности и опасности концентрата дисперсии коллоидного серебра «КНД-С-К»: отчет о НИР / Одегова Г.В. – Москва: Испытательный лабораторный центр Государственного унитарного предприятия Московский городской центр дезинфекции, 2007. – 80 с.
76. Ильченко, А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клиническое проявление / А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – Т. 5. – № 5. – С. 99-108.
77. Ильинский, Е.В. Физиология размножения и предупреждения бесплодия крупного рогатого скота / Е.В. Ильинский. – Краснодар: Кн. из-во, 1972. – 224 с.
78. Исакова, М.Н. Микробиота секрета молочной железы высокопродуктивных коров при мастите / М.Н. Исакова, М.В. Ряпосова // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 6. – С. 10-12.
79. Исследование состояния серебра в серебросодержащих антибактериальных препаратах арговит и аргогель / Г.В. Одегова [и др.] // Применение препаратов серебра в медицине: Новые химические системы и процессы в медицине. – Новосибирск, 2004. – С. 58-63.

80. Кагакин, Е.И. Синтез и свойства фотографических эмульсий с плоскими микрокристаллами галогенидов серебра сложного состава и строения: дис. ... д-ра хим. наук / Е.И. Кагакин. – Кемерово, 2002. – 314 с.
81. Карпов, И.А. Стафилококковая инфекция: клинические аспекты и перспективы терапии / И.А. Карпов, Е.Ф. Ткаченко // Медицинские новости. – 2005. – № 9. – С.53-56.
82. Кобаяси, Н. Введение в нанотехнологию / Н. Кобаяси. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. – 134 с.
83. Комаров, С.М. Камера – обскура для нанотехнолога // Химия и жизнь. – 2007. – № 3. – С. 32-36.
84. Копейкин, В.В. Лекарственные серебросодержащие препараты и их медико-биологические свойства / В.В. Копейкин // Применение препаратов серебра в медицине. – Новосибирск: ИКИ СО РАМН, 1993. – Вып. 2. – С. 36-40.
85. Коцарева, Н.В. Влияние предпосевной обработки семян на структуру урожая лука репчатого / Н.В. Коцарева, О.Н. Шебетья, Т.А. Ореховская // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 4. – С. 54-58.
86. Крутиков, Ю.А. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю.А. Крутиков, А.А. Кудринский, А.Ю. Олейник // Успехи химии. – 2008. – Т. 77. – № 3. – С. 242-269.
87. Кузьмина, Л.Н. Получение наночастиц серебра методом химического восстановления / Л.Н. Кузьмина // Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. – 2007. – Т. 30. – № 8. – С. 7-12.
88. Кузьменков, А.Ю. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / А.Ю. Кузьменков, И.В. Трушин, А.А. Авраменко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 84-90.
89. Кукушкин, Ю.Н. Диметилсульфоксид - важнейший апротонный растворитель / Ю.Н. Кукушкин // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 9. – С. 54–59.

90. Кульский, Л.А. Серебряная вода / Л.А. Кульский. – К.: «Наукова думка», 1987. – 103 с.
91. Кульский, Л.А. Серебряная вода / Л.А. Кульский. – К.: «Наукова думка», 1977. – 164 с.
92. Кульский, Л.А. Серебряная вода /Л.А. Кульский. – К.: «Наукова думка», 1987.– 215 с.
93. Лобанов, А.В. Влияние металлических и металлокомплексных наночастиц на бактериальные популяции / А.В. Лобанов, Д.А. Банникова, А.Б. Кононенко // Химическая безопасность. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 88-96.
94. Макаренкова, И.Д. Ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов на эукариотических клетках / И.Д. Макаренкова, Г.Г. Компанец, Т.С. Запорожец // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 3. – С. 121-125.
95. Макарова, Л.П. Влияние препаратов различных фармакологических групп на процесс биопленкообразования / Л.П. Макарова, Е.В. Нефедова // Приоритетные векторы развития промышленности и сельского хозяйства: материалы V междунар. науч.-практ. конф. (21 апреля 2022 г.). – Донбасс, 2022. – С. 62-65.
96. Матросова, Л.Е. Влияние препарата на основе ионизированного серебра на биопленкообразование микроорганизмов / Л.Е. Матросова, Ю.В. Чередниченко, А.В. Тухтаманов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 1 (21). – С. 52-57.
97. Мисайлов, В.Д. Роль половых стероидов и окситоцина в регуляции сократительной функции матки и разработка способов терапии и профилактики некоторых акушерских болезней у коров и свиней / В.Д. Мисайлов. – Воронеж, 1990. – 52 с.
98. Михалёв, В.И. Послеродовая субинволюция матки у коров, её морфофункциональное состояние и разработка эффективных методов терапии и профилактики: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук / В.И. Михалёв. – Воронеж, 2007. – 46 с.

99. Музыка, В.П. Оценка антимикробной чувствительности микроорганизмов как один из критериев анализа риска развития антибиотикорезистентности / В.П. Музыка // Ветеринарный врач. – 2013. – № 6. – С. 16-18.
100. Мозгов, И.Э. Фармакология: Руководство для ветеринарных врачей / И.Э. Мозгов. – М.: Госсельхозиздат, 1961. – С. 387-432.
101. Навашин, С.М. Рациональная антибиотикотерапия: справочник / С.М. Навашин, И.П. Фомина. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – 496 с.
102. Научный отчет по изучению токсичности и опасности концентрата дисперсии коллоидного серебра «КНД-С-К»: отчет о НИР / Шумакова А.А. – М.: Испытательный лабораторный центр Государственного унитарного предприятия Московский городской центр дезинфекции, 2007. – 114 с. Низамов, Т.Р. Синтез и химическое модифицирование поверхности анизотропных наночастиц серебра: дис. ... канд. хим. наук / Т.Р. Низамов. – Москва, 2014. – 153 с.
104. Нежданов, А.Г. Гормональный профиль коров и телок при разном состоянии репродуктивной функции / А.Г. Нежданов, А.С. Лободин, С.А. Власов // Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. (28-30 октября 1986 г.). – Воронеж, 1986. – С. 39.
105. Нежданов, А.Г. Изменение биохимических показателей крови у коров в динамике беременности / А.Г. Нежданов, В.С. Сапожников // Сб. науч. тр. ВНИИНБЖ. – Воронеж, 1992. – С. 75-80.
106. Нежданов, А.Г. Акушерская патология и воспроизводительная способность коров / А.Г. Нежданов, К.Г. Дашукаева, А.Х. Ибрагимова // Материалы науч. и науч.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных, (25-27 октября 1994 г.). – Воронеж, 1994. – С. 103-104.
107. Нежданов, А.Г. Экологические аспекты лекарственной терапии коров при эндометритах / А.Г. Нежданов // материалы Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж, 1994. – С. 107.
108. Нежданов, А.Г. Ветеринарные проблемы при воспроизводстве высокопродуктивных коров / А.Г. Нежданов, К.Г. Дашукаева // материалы Всерос. науч. и учеб.-метод. конф. по акушерству, гинекологии и биотехнике размножения животных. – Воронеж, 1994. – С. 102-103.

109. Нежданов, А.Г. Акушерско–гинекологические болезни коров (диагностика и лечение) / А.Г. Нежданов, В.П. Иноземцев // Ветеринария. – 1996. – № 9. – С. 9-15.
110. Нежданов, А. Г. Профилактика бесплодия и воспроизводства крупного рогатого скота / А.Г. Нежданов, В.П. Иноземцев // Ветеринария. – 1999. – № 5. – С. 3-7.
111. Нежданов, А.Г. Ветеринарный контроль за воспроизводством крупного рогатого скота и свиней / А.Г. Нежданов, В.Д. Михайлов, А.М. Вислогузов // Ветеринария. – 2003. – № 12. – С. 3-7.
112. Нежданов, А.Г. Тип кормления и профилактика бесплодия крупного рогатого скота / А.Г. Нежданов, Л.С. Сергеева // Кормление с.-х. животных и кормопроизводство. – 2007. – № 7. – С. 27-29.
113. Нежданов, А.Г. Эволюция принципов и оптимизация методов терапии коров при гнойно-воспалительных заболеваниях половых органов / А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100–летию со дня рождения проф. В.А. Акатова, 27-29 мая 2009 г. – Воронеж: изд-во «Истоки», 2009. – С. 10.
114. Нежданов, А.Г. Поведенческие реакции беременных коров как биологические маркеры потенциала молочной продуктивности и риска развития акушерской патологии / А.Г. Нежданов, Е.В. Смирнова, Н.Т. Климов // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2015. – № 47. – С. 50-53.
115. Нежданов, А.Г. Послеродовой метрит у молочных коров / А.Г. Нежданов, С.В. Шабунин, В.И. Михалев // Ветеринария. – 2016. – № 8 – С. 3-10.
116. Нежданов, А.Г. Патогенетическое значение окислительного стресса в проявлении патологии беременности и послеродовых метра – овариопатий у молочных коров / А.Г. Нежданов, В.А. Сафонов, И.Ю. Венцова // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2016. – № 4 (61). – С. 65-67.
117. Нефедова, Е.В. Эффективность лечения катарального мастита коров препаратами различных фармакологических групп / Е.В. Нефедова // Вклад молодых учёных в аграрную науку: материалы междунар. науч.-практ. конф.

молодых учёных, аспирантов и студентов (22-23 апреля 2016 г.). – Самара, 2016. – С. 237-238.

118. Нефедова, Е.В. Специфичность диагностики субклинического мастита коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса: сб. тр. науч.-практ. конф. преподавателей, аспирантов, магистрантов и студентов ИЦ НГАУ "Золотой колос", 2018. – С. 115-117.

119. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов на специфичность диагностики серозного мастита коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий. Сборник III Всероссийской (национальной) науч. конф. (20 декабря 2018 г.). – Новосибирск, 2018. – С. 756-758.

120. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов на специфичность диагностики при терапии катарального мастита коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль, В.И. Филатов // Теория и практика современной аграрной науки: сб. II-ой Национальной (Всероссийской) конф. – Новосибирск: ИЦ НГАУ "Золотой колос", 2019. – С. 418-420.

121. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра препарата Арговит на антибиотикорезистентность бактерий при лечении катарального мастита коров / Е.В. Нефедова // Вклад молодых ученых в аграрную науку: материалы междунар. науч.-практ. конф. молодых учёных, аспирантов и студентов (17 апреля 2019 г.). – Самара, 2019. – С. 170-173.

122. Нефедова, Е.В. Адьювантные свойства наночастиц серебра при оценке бактерицидной активности антимикробных препаратов / Е.В. Нефедова // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, Казахстана, Белоруссии и Болгарии: материалы междунар. конф., (14-15 августа 2019). – Якутск, 2019. – С. 249-252.

123. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра препарата арговит на антибиотикорезистентность бактерий при терапии / Е.В. Нефедова // Новости науки в АПК. – 2019. – №3(12). – С. 234-237.

124. Нефедова, Е.В. Совершенствование терапии субклинического мастита коров препаратами различных фармакологических групп / Е.В. Нефедова // Новейшие направления развития аграрной науки в работах молодых ученых:

материалы VIII междунар. науч.-практ. конф., (р.п. Краснообск, 24 марта 2021 г.). – Новосибирск, 2021. – С. 210-212.

125. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов различных фармакологических групп на изменение антибиотикочувствительности *E. coli* ATCC 25922 / Е.В. Нефедова // Актуальные проблемы инфекционной патологии животных и пути их решения: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. Дню Белорусской науки и 95-летию кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней, 15-16 декабря 2022 г. / УО ВГАВМ; редкол.: Н. И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГАВМ, 2023. – С. 91-93.

126. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов различных фармакологических групп антибиотиков на изменение чувствительности *E.coli* ATCC 25922 / Е.В. Нефедова // Состояние и перспективы индустриально инновационного развития агропромышленного комплекса республики Казахстан: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Семипалатинского зоотехнического ветеринарного института и 80-летнему юбилею д-ра ветеринар. наук, проф. Токаева З.К. (Казахстан, 26 октября 2022 г.). – Семей, 2022. – С. 87-89.

127. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов серебра как в моно варианте, так и в сочетании с антибактериальными средствами на процесс биопленкообразования / Е.В. Нефедова // Состояние и перспективы индустриально инновационного развития агропромышленного комплекса республики Казахстан: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Семипалатинского зоотехнического ветеринарного института и 80-летнему юбилею д-ра ветеринар. наук, проф. Токаева З.К. (Казахстан, 26 октября 2022 г.). – Семей, 2022. – С. 86-87.

128. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра на бактерицидную активность и антибиотикочувствительность *S.pyogenes* / Е.В. Нефедова // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS: сб. науч. докл. XXV междунар. науч.-практ. форума (Краснообск, 29 ноября 2022 г.). – Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023. – С. 295-296.

129. Нефедова, Е.В. Влияние препаратов различных фармакологических групп на изменение чувствительности референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380

/ Е.В. Нефедова, А.А. Даурцева // Приоритетные векторы развития промышленности и сельского хозяйства: материалы VI междунар. науч.-практ. конф., 06 апреля 2023 г., Макеевка: в 7 т. / ГБОУ ВО «Донбасская аграрная академия». – Макеевка: ДОНАГРА, 2023. – Т. I. – С. 61-64.

130. Нефедова, Е.В. Регуляция биопленкообразования микроорганизмов антибактериальными препаратами / Е.В. Нефедова, Д.М. Талабыкина // Приоритетные векторы развития промышленности и сельского хозяйства: материалы VI междунар. науч.-практ. конф., 06 апреля 2023 г., Макеевка: в 7 т. / ГБОУ ВО «Донбасская аграрная академия». – Макеевка: ДОНАГРА, 2023. – Т. I. – С. 65-67.

131. Нефедова, Е.В. Влияние комплексного препарата, содержащего наночастицы серебра и диметилсульфоксида, на показатели крови коров, больных гнойно-катаральным эндометритом с оценкой эффективности лечения / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 2. – С.73-76.

132. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и диметилсульфоксида на антибиотикорезистентность микроорганизмов при терапии гнойно-катарального эндометрита коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Ветеринария и кормление. – 2021. – № 2. – С. 30-33.

133. Нефедова, Е.В. Экономическая оценка эффективности терапии мастита коров препаратами различных фармакологических групп / Е.В. Нефедова // Ветеринария и кормление. – 2021. – № 4. – С. 40-42.

134. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови коров, больных клинической формой мастита / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 6. – С. 56-59.

135. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра на антибиотикорезистентность микроорганизмов при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2022. – № 3. – С. 55-62.

136. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и дезинфектантов на бактерицидную активность относительно *S.enteritidis* / Е.В. Нефедова,

Н.Н. Шкиль // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2022. – № 12. – С. 90-94.

137. Нефедова, Е.В. Экономическая оценка эффективности терапии гнойно-катарального эндометрита коров препаратами различных фармакологических групп / Е.В. Нефедова // Ветеринария и кормление. – 2023. – № 2. – С. 64–65.

138. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и диметилсульфоксида на адгезивную и антилизоцимную активность микроорганизмов при терапии мастита у коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2023. – № 3. – С. 55-60.

139. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и дезинфектантов на бактерицидную активность *E. coli* / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2023. – № 1(45). – С. 12-17.

140. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и диметилсульфоксида на процесс биопленкообразования микроорганизмов при терапии мастита у коров / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль, В.А. Сеницын // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2023. – № 4. – С. 47-50.

141. Нефедова, Е.В. Влияние наночастиц серебра и препаратов различных фармакологических групп на бактерицидную активность *S. enteritidis* ATCC 13076 / Е.В. Нефедова // Ветеринария и кормление. – 2023. – № 3. – С. 64–65.

142. Никитин, В.Я. Бесплодие импортного скота и меры его профилактики / В.Я. Никитин, В.С. Скрипкин, Н.С. Паращенко // Российский ветеринарный журнал. – 2007. – № 5. – С. 4-5.

143. Никитин, В.Я. Лечение коров с симптоматическим бесплодием / В.Я. Никитин, В.М. Михайлюк, Н.В. Белугин // Ветеринарные науки. – 2009. – № 1. – С. 204-205.

144. Никитин, В.Я. Бесплодие коров и тёлочек в условиях МТФ ООО «Урожайное» Ново-Александровского района Ставропольского края / В.Я. Никитин, Б.В. Пьянов, Н.В. Белугин // Управление функциональными системами организма. – 2010. – № 4. – С. 62-63.

145. Никитин, В.Я. Комплексные методы лечения высокопродуктивных коров с острым гнойно–катаральным эндометритом / В.Я. Никитин, Б.В. Пьянов, Н.В. Белугин // Ветеринарная служба Ставрополья. – 2011. – № 4. – С. 31-32.
146. Никитин, В.Я. Этиология, патогенез метроррагии у крупного рогатого скота / В.Я. Никитин, Н.А. Писаренко, И.И. Некрасова // Современные проблемы ветеринарного акушерства и биотехнологии воспроизведения животных: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию со дня рождения Воронежской школы ветеринарных акушеров (18–19 октября 2012 г.). – Воронеж, 2012. – С. 368-370.
147. Никитин, В.Я. Экономическая эффективность комплексного метода лечения коров при остром гнойно-катаральном эндометрите и гипофункции яичников / В.Я. Никитин, Н.В. Белугин, Н.А. Писаренко // Экономические, инновационные и информационные проблемы развития региона: материалы Междунар. науч.-практ. конференции (15–16 апреля 2014 г.). – Ставрополь, 2014. – С. 220-222.
148. Никитин, В.Я. К вопросу о профилактике и лечению акушерско-гинекологических заболеваний коров / В.Я. Никитин, Н.В. Белугин, Н.А. Писаренко // Вестник агропромышленного комплекса Ставрополья. – 2015. – № 1. – С. 19-22.
149. Николаев, С.В. Биологические аспекты применения озонированной эмульсии при остром эндометрите у коров – первотелок: дис. ... канд. ветеринар. наук / С.В. Николаев. – Саратов, 2017. – 199 с.
150. Никоноров, П.Н. Этиопатогенез бесплодия коров и меры его профилактики в условиях крупной фермы / П.Н. Никоноров, Д.Д. Гомбоев, Е.Г. Панова // Профилактика и лечение незаразных болезней и бесплодия крупного рогатого скота / Научн.-техн. Бюл. / РАСХ. Сиб. отд-ие. ИЭВСиДВ. – Новосибирск, 1991. – Вып. 1. – С. 3-6.
151. Нымм, Э.М. Использование акваргена для борьбы с сальмонеллезом и колибактериозом телят и поросят / Э.М. Нымм // Материалы всесоюз. конф. по болезням молодняка сельскохозяйственных животных и птиц. – М.: МВА им. К.И. Скрябина. – Москва, 1964. – С. 145-149.

152. Обухов, А.В. Влияние колларгола на иммунные реакции *in vitro* / А.В. Обухов // Коллоидное серебро. Физико-химические свойства. Применение в медицине. – Новосибирск: Институт катализа им. Борескова Г.К. СО РАН, 1992. – С. 53-54.
153. Оковитный, С.В. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта / С.В. Оковитный, Д.Ю. Ивкин // Лечащий врач. – 2015. – № 10. – С. 1-7.
154. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2. 1890-04, – ЦНИИЭ. – М., 2004. – 101 с.
155. Оценка эффективности лечения денолом и основным нитратом висмута больных язвенной болезнью с пилорическим хелибактериозом / А.А. Ильченко, Н.Г. Зурашвили, В.Г. Жуховицкий // Терапевтический архив. – 1991. – № 2. – С. 21-27.
156. Панарин, Е.Ф. Биологически активные полимерные наносистемы / Е.Ф. Панарин // Инновации. – 2008. – № 6. – С.50-53.
157. Пат. 2460797 Российская Федерация МПК C12P3/00, C12N1/20. Способ получения композиции, содержащей коллоидное наносеребро или нанозолото / Де Виндт В., Веркаутерен Т., Вестрате В.; заявитель и патентообладатель ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (RU). – 2009103776/10; заявл. 05.07.2007; опубл. 10.08.2010, Бюл. № 22.
158. Пат. 4935406 США МКИ A61K31/715, C07H15/00. Use of bismuth (phosph/sulf) ated sacchapides against camplyobaster-associated gastrointes tinal disooders / Coleman J.C., Cole D.L. (US); заявитель и патентообладатель Marion Laboratories Inc. – N 07/246755; опубл.19.06.1990.
159. Пат. 2181050 Российская Федерация МПК A61K33/18, A61K33/38. Противоопухолевая активность и антибактериальная композиция / Байков А.Н., Плотникова В.М., Скорик Н.А.; заявитель и патентообладатель Плотников В.М., Байков А.Н., Скорик Н.А. (RU). – № 99110811/14; заявл. 21.05.1999; опубл. 20.04.2002, Бюл. № 7.
160. Пат. 2319491 Российская Федерация МПК A61K33/38, A61K33/04. Противоопухолевая, антибактериальная и противовирусная фармацевтическая

композиция (ее варианты) / Плотников В.М.; заявитель и патентообладатель В.М. Плотников (RU). – № 2006125085/15; заявл. 12.07.2006; опубл. 20.03.2008. – Бюл. № 6.

161. Пат. 19510229 Германия МКИ C07F9/94, A61K33/24. Bismuth complexes with tropolone, thiosemicarbazone or di: thiocarbazonic acid ester cpds / Ditters A.U., Seifried V., Kepper B.R.; заявитель и патентообладатель Kerpler Bernhard k priv doz dr (DE). – № 1995110229; заявл. 23.03.95; опубл. 29.09.96.

162. Пат. 2278669 Российская Федерация МПК A61K31/717, A61K36/15. Средство, обладающее антимикробной активностью / Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Фадеева Т.В.; заявитель и патентообладатель Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (RU). – № 2004132636/15; заявл. 09.11.2004; опубл. 27.06.2006, Бюл. № 18.

163. Пат. 2426560 Российская Федерация МПК A61L15/18, A61L15/12. Состав для антисептической обработки тканых материалов / Бклемышев В.И., Мауджери У.О., Махонин И.И.; заявитель и патентообладатель ЗАО "Институт прикладной нанотехнологии" (RU). – № 2010125025/15; заявл. 21.06.2010; опубл. 28.08.2011, Бюл. № 23.

164. Пат. 2405557 Российская Федерация МПК A61K33/38, A61L15/44. Композиция на основе гидрозоля серебра для придания антимикробных свойств волокнисто-сетчатым материалам / Золина Л.И., Мишаков В.Ю., Жихарев А.П.; заявитель и патентообладатель ЗАО "ЦНТБ" (RU). – № 2009121510/15; заявл. 08.06.2009; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 34.

165. Пат. 2456995 Российская Федерация МПК A61K33/38, A61L15/46. Способ получения гидрофильных текстильных материалов с антимикробными свойствами / Золина Л.И., Баранова О.Н., Мишаков В.Ю.; ЗАО "Центр новых технологий и бизнеса" (RU) – № 2011116905/15; заявл. 28.04.2011; опубл. 27. 07. 2012, Бюл. № 21.

166. Пат. 2598338 Российская Федерация МПК A61K33/38, A61K31/79. Способ лечения серозного мастита крупного рогатого скота / Филатова Е.В., Шкиль Н.Н., Бурмистров А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное

бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2015132240/15; заявл. 03.08.2015; опубл. 20.09.2016, Бюл. № 26.

167. Пат. 2706124 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61Р15/00. Способ лечения субклинического мастита коров / Шкиль Н.Н., Шкиль Н.А., Нефедова Е.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2018120408; заявл. 01.06.2018; опубл. 14.11.2019, Бюл. № 32.

168. Пат. 2721909 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/79. Способ повышения бактерицидной активности окситетрациклина / Шкиль Н.Н., Шкиль Н.А., Нефедова Е.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2019124045; заявл. 23.07.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 15.

169. Пат. 2735257 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/79. Способ терапии послеродового эндометрита крупного рогатого скота / Нефедова Е.В., Шкиль Н.Н., Шкиль Н.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2020104644; заявл. 31.01.2020; опубл. 29.10.2020, Бюл. № 31.

170. Пат. 2745582 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/79. Способ терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров / Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2020124243; заявл. 14.07.2020; опубл. 29.03.2021, Бюл. № 10.

171. Пат. 2757329 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/79. Способ терапии катарального мастита коров комплексным препаратом, содержащим наночастицы серебра арговит и димексид / Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В.; заявитель

и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии (RU). – № 2021102022; заявл. 28.01.2021; опубл. 13.10.2021, Бюл. № 29.

172. Пат. 2763998 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61Р15/00. Способ терапии серозного мастита коров комплексным препаратом, содержащим наночастицы серебра арговит и димексид / Нефедова Е.В., Шкиль Н.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2021120276; заявл. 08.07.2021; опубл. 12.01.2022, Бюл. № 2.

173. Пат. 2765284 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/10. Способ повышения антибактериальной активности наночастиц серебра в отношении *S.aureus* / Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2020139903; заявл. 03.12.2020; опубл. 28.01.2022, Бюл. № 4.

174. Пат. 2773398 Российская Федерация МПК А61К33/38, А61К31/10. Способ повышения антибактериальной активности наночастиц серебра препаратами арговит и диметилсульфоксид в отношении *Streptococcus pyogenes* / Нефедова Е.В., Шкиль Н.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2021120126; заявл. 08.07.2021; опубл. 03.06.2022, Бюл. № 16.

175. Пат. 2795607 Российская Федерация МПК G01N33/00, А61К33/38. Способ борьбы с биопленками *Staphylococcus aureus* препаратом на основе наночастиц серебра и диметилсульфоксида / Нефедова Е.В., Шкиль Н.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2022111275; заявл. 25.04.22; опубл. 05.05.2023, Бюл. № 13.

176. Пат. 2795765 Российская Федерация МПК G01N33/00, А61К33/38. Способ борьбы с биопленками *E. coli* препаратом, содержащим наночастицы серебра /

Нефедова Е.В., Шкиль Н.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (RU). – № 2022111277; заявл. 25.04.22; опубл. 11.05.2023, Бюл. № 14.

177. Пашкова, Т.М. Влияние настоек лекарственных трав, обладающих антиоксидантной активностью, на антилизоцимную активность *Klebsiella pneumoniae* / Т.М. Пашкова // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 7. – С. 34-35.

178. Петров, Н.С. Курсовое лечение инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы препаратами серебра / Н.С. Петров, В.А. Суслов // Серебро в медицине, биологии и технике: Выпуск 5. – Новосибирск: ИКИ СО РАМН, 1996. – С. 65-66.

179. Перунова, Н.Б. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к образованию биоплёнок / Н.Б. Перунова, Е.В. Иванова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – № 4. – С. 46-49.

180. Плешакова, В.И. Лечение сальмонеллеза цыплят с применением бактериофагов и наносеребра / В.И. Плешакова, В.С. Власенко, В.Г. Пугачёв // Птицеводство. – 2017. – № 4. – С. 43-49.

181. Плешакова, В.И. Факторы патогенности микроорганизмов, выделенных из питьевой воды и биоплёнки технологических элементов систем водоснабжения сельскохозяйственных предприятий / В.И. Плешакова, А.Н. Колотило, Н.А. Лещёва // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 32-32.

182. Плотникова, Е.Ю. Препараты висмута в практике врача / Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 46-60.

183. Полянцев, Н.И. Практические советы по борьбе с яловостью коров / Н.И. Полянцев. – М.: Россельхозиздат, 1978. – 191 с.

184. Полянцев, Н.И. Система ветеринарных мероприятий при воспроизводстве крупного рогатого скота / Н.И. Полянцев, В.В. Подберезный // Ветеринария. – 2003. – № 5. – С. 37-40.

185. Пономарев, А.П. Электронно-микроскопические исследования отдельных микроорганизмов, относящихся к нано- и микромиру / А.П. Пономарев, Е.В. Белик // Нанотехнологии. – 2008. – № 4. – С. 12-21.
186. Попов, Ю.Г. Профилактика и лечение эндометритов у коров хинасепт гелем / Ю.Г. Попов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 309 -314.
187. Порфирьев, И.А. Нарушения обмена веществ у высокопродуктивных молочных коров при различных условиях содержания и кормления / И.А. Порфирьев // Сельскохозяйственная биология. – 2001. – № 2. – С. 27-40.
188. Порфирьев, И.А. Бесплодие высокопродуктивных молочных коров / И.А. Порфирьев // Ветеринария. – 2006. – № 10. – С. 39-42.
189. Порфирьев, И.А. Состояние акушерско-гинекологической патологии и современные особенности причины бесплодия высокопродуктивных коров / И.А. Порфирьев, Л.П. Сошенко // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2006. – № 1. – С. 111-113.
190. Порфирьев, И.А. Акушерство и биотехника репродукции животных: учеб. пособие / И.А. Порфирьев, А.М. Петров. – СПб.: Лань, 2009. – 351 с.
191. Применение растворов азотнокислого серебра и НИЛИ в местном лечении гастродуоденальных язв / А.В. Глазов, Ю.В. Синев, В.В. Керин // Терапевтический архив. – 1987. – № 11. – С. 90-93.
192. Применение антимикробных препаратов в сочетании с кислородом при мастите и некоторых болезнях матки у коров / Н.М. Хилькевич [и др.] // Ветеринария. – 1994. – № 3. – С.37-39.
193. Проблемы бесплодия и маститов животных / Рос. акад. с.-х. наук. Сиб. отд-ние, Ин-т эксперимент. ветеринарии Сибири и Дал. Востока; Под ред. П.Н. Никонорова. – Новосибирск, 1999. –306 с.
194. Пшеничникова, А.Б. Влияние физико-химических свойств клеточной поверхности грамотрицательных бактерий на резистентность к стрептомицину

/ А.Б. Пшеничникова, Е.С. Гаврилова, В.И. Швец // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 43-50.

195. Родионов, А.А. Формирование резистентности к антибиотикам у микроорганизмов в условиях экосистем животноводческих ферм / А.А. Родионов, А.А. Блохин // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы III Съезда фармакологов и токсикологов России. – СПб.: Изд-во СПбГАВМ, 2011. – С. 384-385.

196. Рошин, А.В. Серебро – некоторые аспекты его токсикокинетики / А.В. Рошин, Э.К. Орджоникидзе // Гигиена труда и профзаболевания. – 1984. – № 10. – С. 25-28.

197. Рубцова, М.Ю. Мульти параметрическое определение генов и точечных мутаций в них для идентификации бета-лактамаз / М.Ю. Рубцова, М.М. Уляшова, Т.Т. Бахман // Успехи биологической химии. – 2010. – Т.20. – С. 303-348.

198. Рыжонков, Д.И. Наноматериалы / Д.И. Рыжонков. – М.: Бином, 2008. – 365 с.

199. Рыбалкина, М. Нанотехнологии для всех. Большое в малом / М. Рыбалкина. – М.: Nanotechnology News Network, 2005. – 444 с.

200. Сашнина, Л.Ю. Формирование резистентности и восстановление чувствительности бактерий к комплексному антимикробному препарату диоксинор / Л.Ю. Сашнина // Достижение науки и техники АПК. – 2012. – № 1. – С. 54-56.

201. Сгибнев, А.В. Регуляция активности бактериальной каталазы в межмикробных взаимодействиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.В. Сгибнев. – Оренбург, 2002. – 22 с.

202. Сгибнев, А.В. Механизм выживания бактерий в условиях окислительного стресса и дефицита ионов железа / А.В. Сгибнев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 4. – С. 20-22.

203. Семиволос, А.М. Восстановление плодовитости у телок при гипофункции яичников: дис. ... канд. ветеринар. наук / А.М. Семиволос. – Москва, 1985. – 228 с.

204. Сердюк, С.Е. Адаптогенные свойства высокодисперсного металлического серебра / С.Е. Сердюк, В.Е. Гмиро, В.В. Копейкин. – Серебро в медицине, биологии и технике: Выпуск 5. – Новосибирск: ИКИ СО РАМН, 1996. – С. 115-118.

205. Сергеев, Г.Б. Нанохимия / Г.Б. Сергеев. – М.: МГУ, 2003. – 288 с.
206. Серегина, Н.В. Обзор биофизических особенностей микробной адгезии / Н.В. Серегина, Т.В. Честнова, В.А. Жеребцова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – № 4. – С. 175-177.
207. Сидоренко, С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С.В. Сидоренко, В.И. Тишков // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263-306.
208. Сидоренко, С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов / С.В. Сидоренко // БИО. – 2005. – № 5(56). – С. 2-4.
209. Сидоренко, С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом / С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 3(4). – С. 301-315.
210. Симонов, П.Г. Изучение терапевтической эффективности нового антибактериального препарата Аргумистин при различных маститах коров / П.Г. Симонов, А.И. Ашенбреннер, Ю.А. Хапёрский // Аграрная наука. – 2016. – № 6. – С.17-21.
211. Симонов, П.Г. Терапевтическая эффективность аргумистин при послеродовых и хронических эндометритах у высокопродуктивных коров: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / П.Г. Симонов. – Саратов, 2022. – 23 с.
212. Сковородин, Е.Н. Возрастная морфология органов размножения самок крупного рогатого скота / Е.Н. Сковородин, А.А. Менькова. – Брянск, 2002. – 208 с.
213. Сковородин, Е.Н. Функциональная морфология органов размножения новорожденных телок / Е.Н. Сковородин, А.В. Мальцев, Е.Г. Вехновская // Сельскохозяйственная биология. – 2007. – № 2. – С. 65-72.
214. Сковородин, Е.Н. Методы ранней диагностики стельности / Е.Н. Сковородин, Н.А. Игуменова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 2. – № 30. – С. 89-90.
215. Скрипилёва, Т.А. Оценка действия противомикробного препарата на основе наночастиц серебра при лечении болезней желудочно-кишечного тракта телят / Т.А. Скрипилёва // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 3(21). – С. 84-88.

216. Смертина, Е.Ю. Распространение патологий репродуктивных органов коров в ряде хозяйств Новосибирской области и Алтайского края / Е.Ю. Смертина, А.Ю. Петляковский // АПК Сибири, Монголии и республики Казахстан в XXI: материалы 4-й науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 341-342.
217. Смертина, Е.Ю. Взаимосвязь проявления различных форм маститов и хронических эндометритов у коров / Е.Ю. Смертина, Ю.Г. Юшков, Н.В. Старчак // Современные проблемы эпизоотологии: материалы междунар. науч. конф. (Краснообск, 30 июня 2004). – Новосибирск, 2004. – С. 321-322.
218. Смирнов, В.Г. Материалы по экспериментальной токсикологии серебра и обоснование ПДК его соединений в воздухе рабочей зоны. – Гигиена труда и профзаболевания. – 1983. – № 12. – С. 33-37.
219. Соловьев, Н.И. Эларгол при лечении септических и других инфекционных и воспалительных заболеваниях // Сб. тр. Научно исследовательского химико-фармацевтического института. – Тбилиси, 1941. – Кн. 4. – С. 77-99.
220. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов коллоидного серебра / Р.Н. Костылева [и др.] // Серебро и висмут в медицине: материалы науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2005. – 312 с.
221. Талабыкина, Д.М. Влияние антибактериальных препаратов на процесс биопленкообразования микроорганизмов / Д.М. Талабыкина, Е.В. Нефедова // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS: сб. науч. докл. XXV междунар. науч.-практ. форума (Краснообск, 29 ноября 2022 г.). – Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023. – С. 308-309.
222. Терентьева, Н.А. Характеристика образования, ингибирования и разрушения биопленок *Yersinia pseudotuberculosis*, формирующихся на абиотических поверхностях / Н.А. Терентьева, Н.Ф. Тимченко, Л.А. Балабанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 3. – С. 72-78.
223. Тец, В.В. Бактериальные сообщества. В кн.: Клеточные сообщества / под ред. В. Теца. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 15-73.

224. Тец, В.В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов / В.В. Тец, Н.К. Артеменко // Consilium Medicum. — Урология. — 2008. — Т. 10. — № 4. — С. 142-143.
225. Толгская, М.С. Аргироз / М.С. Толгская, А.А. Чумаков // Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. — М.: Советская энциклопедия, 1984. — Т. 2. — С. 142-143.
226. Титова, М.А. Усовершенствование лечебно диагностических мероприятий при стрептококковом мастите коров: дис. ... канд. ветеринар. наук / М.А. Титова. — Новосибирск, 2013. — 136 с.
227. Тимошенко, В.Ю. Фундаментальные основы нанотехнологий. URL: <http://www.nano.msu.ru/education/courses/basics/materials> (дата обращения 18.01.2016).
228. Усвятцев, Б.Я. Роль факторов персистенции и вирулентности при микрoэкологических изменениях в организме человека / Б.Я. Усвятцев, Л.М. Хуснутдинова, Л.И. Паршута // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — № 4. — С. 58-61.
229. Фармация будущего: нанoлекарства и методы их анализа / А.И. Марахова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — № 1(10). — С. 72-78.
230. Федотов, С.В. Мониторинг гинекологических болезней у коров в условиях крупного аграрного предприятия // С.В. Федотов, П.Г. Симонов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2011. — Т. 83. — № 9. — С. 72-75.
231. Федотов, С.В. Репродуктивный статус коров в молочном скотоводстве Вологодской области / С.В. Федотов, А.В. Панкратова, Ф.Н. Насибов // Ветеринария. — 2013. — № 2. — С. 32-35.
232. Федотов, С.В. Роль репродуктивных биотехнологий в развитии скотоводства / С.В. Федотов, А.В. Панкратова, Ф.Н. Насибов // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2013. — № 10. — С. 72-74.
233. Федотов, С.В. Сравнительная эффективность ветеринарных препаратов для лечения гнойно-катарального эндометрита у высокопродуктивных молочных коров черно-пестрой породы / С.В. Федотов, П.Г. Симонов, А.А. Малышев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2014. — № 8. — С. 94-98.

234. Федотов, С.В. Коррекция лечебно-профилактических мероприятий при субинволюции матки и повышения плодовитости у мясного скота / С.В. Федотов, В.С. Авдееenko, А.Т. Жангалиева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 11 – С. 130-135.
235. Федотов, С.В. Как сомнительная выгода становится на пути развития молочного животноводства / С.В. Федотов // Ветеринария и жизнь. – 2017. – № 1. – С. 8-10.
236. Федотов, С.В. Совершенствование диагностики и терапии акушерско-гинекологических заболеваний коров в условиях крупного животноводческого предприятия / С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.Р. Мясникова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 3. – С. 106-113.
237. Федотов, С.В. Диагностика и профилактика симптоматического бесплодия у коров / С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.М. Яхаев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 11 – С. 118-123.
238. Федотов, С.В. Показатели репродуктивной способности и молочной продуктивности черно-пестрых коров различного типа телосложения / С.В. Федотов, Н.С. Белозерцева, И.М. Яхаев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2018. – № 2. – С. 102-107.
239. Филатова, Е.В. Совершенствование терапии мастита коров препаратом со сверхнизким содержанием лекарственных веществ: дис. ... канд. ветеринар. наук / Е.В. Филатова. – Новосибирск, 2014. – 199 с.
240. Филатова, Е.В. Совершенствование терапии мастита коров препаратом со сверхнизким содержанием лекарственных веществ: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / Е.В. Филатова. – Новосибирск, 2014. – 19 с.
241. Фурсова, Н.К. Лекарственная устойчивость микроорганизмов: учеб. пособие / Н.К. Фурсова. – Пушино: ОнтоПринт, 2012. – 247 с.
242. Халиулина, С.В. Антибиотикорезистентность современных возбудителей внебольничных бактериальных кишечных инфекций у детей / С.В. Халиулина, В.А. Анохин, Е.С. Герасимов // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2010. – № 1(40). – С. 85-88.

243. Хилькевич, Н.М. Комплекс мер борьбы с бесплодием и маститами у коров / Н.М. Хилькевич, С.А. Хилькевич // Ветеринария. – 1998. – № 5. – С. 29-31.
244. Хмель, И.А. Quorumsensing регуляция экспрессии генов - перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий / И.А. Хмель, А.З. Метлицкая // Молекулярная биология. – 2006. – № 40. – С. 195-210.
245. Хонин, Г.Л. Исторические и современные аспекты этиологии и патологии заболеваний репродуктивных органов [Электронный ресурс] / Г.Л. Хонин, М.И. Петрова, М.Я. Домрачева // Ветеринария Кубани. – 2000. – №5. – Режим доступа: http://vetkuban.com/num5_20104.html
246. Хренов, П.А. Эффект диметилсульфоксида в отношении биоплёнкообразования штаммами *Staphylococcus aureus* / П.А. Хренов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 5 (часть 1) – С. 140-141.
247. Честнова, Т.В. Изменение адгезии *S.aureus* как фактора восстановления регенераторной активности при заживлении гнойных ран / Т.В. Честнова, П.Г. Гладких, А.С. Короткова // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2017. – № 3. – С. 2-3.
248. Черкасов, С.В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта / С.В. Черкасов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 4. – С. 100-105.
249. Шабунин, С.В. Проблемы профилактики бесплодия у высокопродуктивного молочного скота / С.В. Шабунин, А.Г. Нежданов, Ю.Н. Алехин // Ветеринария. – 2011. – № 2. – С. 8.
250. Шевердяев, О.Н. Система нанобезопасности в России и за рубежом / О.Н. Шевердяев, И.В. Скопинцев // Энергосбережение и водоподготовка. – 2014. – № 2(88). – С. 57-61.
251. Шестаков, Д.В. Методы лечения коров, больных послеродовым эндометритом, препаратами полисан-1 и полисан-2: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук /Д.В. Шестаков. – Воронеж, 2000. – 24 с.

252. Шкиль, Н.Н. Антибиотикорезистентность и пути её преодоления: монография / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова // СФНЦА РАН. – Новосибирск, 2023. – 216 с.
253. Шкиль, Н.Н. Фармакотоксикологические характеристики наночастиц препаратов серебра и висмута / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль, В.А. Бурмистров // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2017. – № 4. – С. 85-90.
254. Шкиль, Н.Н. Фундаментальные исследования наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве: монография / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова // СФНЦА РАН. – Новосибирск, 2022. – 277 с.
255. Шкиль, Н.Н. Оценка эффективности лечения субклинического и серозного маститов коров препаратами различных фармакологических групп / Н.Н. Шкиль, Е.В. Филатова // Вклад молодых учёных в аграрную науку: материалы междунар. науч.-практ. конф. молодых учёных, аспирантов и студентов (22-23 апреля 2015г.). – Самара, 2015. – С. 192-196.
256. Шкиль, Н.Н. Строение наноструктур препаратов серебра арговит и результаты его применения в ветеринарии / Н.Н. Шкиль, Е.В. Филатова, В.А. Бурмистров // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы XIV Сиб. ветеринар. конф. / Новосиб. гос. аграрн. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2015. – С. 125-128.
257. Шкиль, Н.Н. Оценка эффективности лечения мастита коров препаратами различных фармакологических групп / Н.Н. Шкиль, Е.В. Филатова // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы XIV Сиб. ветеринар. конф. / Новосиб. гос. аграрн. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2015. – С. 128-131.
258. Шкиль, Н.Н. Морфологические и физические параметры наночастиц серебра препарата арговит / Н.Н. Шкиль, В.А. Бурмистров, С.П. Шкиль // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2018. – № 2. – С. 96-103.
259. Шкиль, Н.Н. Влияние наночастиц серебра препарата Арговит на антибиотикорезистентность бактерий при лечении мастита коров / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова, В.А. Бурмистров // Политематический сетевой электронный

научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 142. – 57-67.

260. Шкиль, Н.Н. Влияние антибиотиков и наночастиц серебра на изменение чувствительности *E. coli* к антибактериальным препаратам / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2020. – Т. 50. – № 2. – С. 84-91.

261. Шкиль, Н.Н. Влияние наночастиц серебра и диметилсульфоксида в комбинации с антибиотиками на изменение антибактериальной чувствительности *S.aureus* ATCC 29737 / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 1. – С. 55-57.

262. Шкиль, Н.Н. Лечение различных форм мастита коров препаратом, содержащим наночастицы серебра: методические рекомендации / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // СФНЦА РАН. – Новосибирск: СФНЦА РАН, 2020. – 46 с.

263. Шкиль, Н.Н. Влияние наночастиц серебра на бактерицидную активность и антибиотикочувствительность *Salmonella enteritidis* 182 / Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2021. – № 3. – С. 82-91.

264. Шумакова, А.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс / А.А. Шумакова // Вопросы питания. – 2011. – № 6. – С. 9-18.

265. Шляпников, С.А. Антибиотикорезистентность основных проблемных микроорганизмов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Папенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3(61). – С. 178-179.

266. Щербаков, П.Л. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (де-нол) у детей / П.Л. Щербаков, Е.Е. Вартапетова, А.А. Нижевич // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 1. – С. 41-44.

267. Aazam, E.S. Growth of Ag-nanoparticles in an aqueous solution and their antimicrobial activities against gram positive, gram negative bacterial strains and *Candida* fungus / E.S. Aazam, Z. Zaheer // Journal Bioprocess and Biosystems Engineering. – 2016. – N. 4. – P 242-251.

268. Abeer Mohammed, A.B. Antibacterial activity of fusion from biosynthesized acidocin/silver nanoparticles and its application for eggshell decontamination / A.B. Abeer Mohammed, M.A. Al-Saman, A.A. Tayel // J. Basic Microbiol. – 2017. – N. 57(9). – P. 744-751.
269. Abbadi, B.L. Revisiting activation of and mechanism of resistance to compound IQG-607 in mycobacterium tuberculosis / B.L. Abbadi, A.D.Villela, V.S. Rodrigues-Junior // Antimicrob agents chemother. – 2018. – N. 62(2). – P. 2222.
270. Abbas, H.A. Repurposing metformin as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa* / H.A. Abbas, A.M. Elsherbini, M.A. Shaldam / Afr. Health Sci. – 2017. – N. 17(3). – P. 808-819.
271. Abbasi, O.E. Role of resveratrol in the management of insulin resistance and related conditions: Mechanism of action / O.E. Abbasi, M.T. Goodarzi, V. Higgins // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2017. – N. 54(4). – P. 267-293.
272. Abdelwahab, N.A. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of grafted sugarcane bagasse/silvernanocomposites / N.A. Abdelwahab, N. Shukry // Carbohydr Polym. – 2015. – P. 276–284.
273. Ahmadian, E. Effect of silver nanoparticles in the induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma (hepg2) cell line / E. Ahmadian, S.M. Dizaj, E. Rahimpour // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. – 2018. – N. 1(93). – P. 465-471.
274. Ahmed, F.Y. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the expression of efflux pump and quorum-sensing genes in *mdrPseudomonas aeruginosa* isolates / F.Y. Ahmed, U.F. Aly, R.M. Abd El-Baky // Antibiotics. – 2021. – N. 10. – P. 625.
275. Arya, S.S. Vanillin mediated green synthesis and application of gold nanoparticles for reversal of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates / S.S. Arya, M.M. Sharma, R.K. Das // Heliyon. – 2019. – N. 5. – P. 221.
276. Armbuster, C.E. Indirect pathogenicity of *Haemophilus influenza* and *Moraxella catarrhalis* in polymicrobial otitis media via interspecies quorum sensing / C.E. Armbuster, W. Hong, B. Pang // M. Bio. – 2010. – N. 1. – P.102-110.

277. AlMatar, M. The role of nanoparticles in the inhibition of multidrug-resistant bacteria and biofilms. / M. AlMatar, E.A. Makky, I.Var // *Curr. Drug Deliv.* – 2018. – N. 15(4). – P. 470-484.
278. Allen, H.K. Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan soil / H.K. Allen, L.A. Moe, J. Rodbamrer // *ISML J.* – 2009. – N. 3(2). – P. 243-251.
279. Alhajjar, R.K. Comparative study of biocides and nanoparticles on bacterial microorganisms / R.K.Alhajjar // Michigan Technological University, Houghton, MI, USA. – 2021. – P. 32-35.
280. Alonso, A. Environmental selection of antibiotic resistance genes / A. Alonso, P. Sanchez, J.L. Martinez // *Environ microbial.* – 2001. – N. 3. – P. 1-9.
281. Alkawareek, M.Y. Synergistic antibacterial activity of silver nanoparticles and hydrogen peroxide / M.Y. Alkawareek, A.Bahloul, S.R. Abulateefeh // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 8. – P. 0220575
282. Aminov, R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes / R.I. Aminov, R.I. Mackie // *Fems microbiol lett.* – 2007. – N. 271(2). – P. 147-161.
283. Aminov, R.I. The role of antibiotic and antibiotic resistance in nature / R.I. Aminov // *Environ Microbiol.* – 2009. – N. 11. – P. 2970-2988.
284. Aminov, R.I. Horizontal gene exchange in environmental microbiota / R.I. Aminov // *Front microbial.* – 2011. – N. 2. – P. 158-160.
285. Andersen, J.L. Multidrug efflux pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens / J.L. Andersen, G.X. He, P. Kakarla // *Int J Environ Res Public Health.* – 2015. – N. 12(2). – P. 1487-1547.
286. Anand, M. Phenotypic & molecular characterization of ampc β -lactamases among *Escherichia coli* *Klebsiella* spp. & *Enterobacterspp* from five Indian medical centers / M. Anand, S. Madhan, K. Anil // *Indian J Med Res.* – 2012. – N. 135(3). – P. 359-364.
287. Andryukov, B.G. Molecular mechanisms of persistence of bacteria / B.G. Andryukov, I.N. Lyapun // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* – 2020. – N. 97(3). – P. 271-279.

288. Arnitz R. Comparison of the microbicidal activity of monochloramine and iodine / R. Arnitz, M. Nagl, W. Gottardi // *Lett Appl Microbiol.* – 2015. – Vol. 61(6). – P. 518-522.
289. Atiyeh, B.S. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature / B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek// *Burns.* – 2007. – N. 33. – P. 139-148.
290. Badhwar, R. Quercetin loaded silver nanoparticles in hydrogel matrices for diabetic wound healing / R. Badhwar, B.Mangla, Y.R. Neupane // *Nanotechnology.* – 2021. – Vol. 32. – P.2536.
291. Balaban, N.Q. Bacterial persistence as a phenotypic switch / N.Q. Balaban, J. Merrin, R. Chait // *Science.* – 2004. – N. 305(5690). – P. 1622-1625.
292. Baquero, F. Ecology and evolution of antibiotic resistance / F. Baquero, C. Alvarez-Ortega, J.L. Martinez // *Environ Microbiol Reports.* – 2009. – N. 1. – P. 469-476.
293. Bamford, C.V. Streptococcus gordonii modulates Candida albicans biofilm formation through intergeneric communication / C.V. Bamford, A. d'Mello, A.H. Nobbs // *Infect. Immun.* – 2009. – N. 77. – P. 3696-3704.
294. Barkat,M.A. Current Progress in Synthesis, Characterization and Applications of Silver Nanoparticles: Precepts and Prospects / M.A. Barkat, S. Beg, M.J. Naim // *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* – 2018. – N. 1 (1). – P. 53-69.
295. Baymenov,B.M. Phenotypic and genotypic resistance to antibiotics in Staphylococcus aureus strains isolated from cattle milk in Northern Kazakhstan / B.M. Baymenov, A.K. Bulashev, G.D. Chuzhebayeva // *Vet world.* – 2023. – Vol. 16(9). – P.1815-1820.
296. Berners-Price, S.J. Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver complex: comparison with copper and gold / S.J. Berners-Price, R.K. Johnson, A.J. Giovenella // *J. Inorg. Biochem.* – 1988. – Vol. 33. – N. 4. – P. 285-195.
297. Behdad, R. Efflux pump inhibitory activity of biologically synthesized silver nanoparticles against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates / R. Behdad, M. Pargol, A. Mirzaie // *Basic Microbiol.*–2020. – N. 60. – P 494-507.

298. Biswas, S.A. Bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis / S. Biswas, D. Raoult, J. Rolain // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – N. 32. – P.207-220.
299. Blair, J.M. Molecular mechanisms of antibiotic resistance / J.M. Blair, M.A. Webber, A.J. Baylay // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2015. – N. 13. – P. 42-51.
300. Bockemann, U. Bacterial extracellular DNA forming a defined network – like structure / U. Bockemann, A. Janke, R. Kuhn // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2006. – N. 262. – P. 31-38.
301. Bortolin, M. In vitro antimicrobial activity of chlorquinaldol against microorganisms responsible for skin and soft tissue infections: comparative evaluation with gentamicin and fusidic acid / M. Bortolin, A. Bidossi, E. De Vecchi // *Frontiers in Microbiology.* – 2017. – T. 8. – P.10.
302. Bradford, P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat / P.A. Bradford // *Clin Microbiol Rev.* – 2001. – N. 14. – P. 933-951.
303. Branda, S.S. Biofilms: The matrix revisited [Review] / S.S. Branda, S. Vik, L. Friedman // *Trends Microbiol.* – 2005. – Vol. 13. – P. 20-26.
304. Branda, S.S. Biofilms: the matrix revised / S.S. Branda, S. Vik, L. Friedman // *Trends Microbiol.* – 2005. – Vol. 13. – P. 21-25.
305. Bradford, P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat / P.A. Bradford // *Clin Microbiol Rev.* – 2001. – N. 14. – P. 933-951.
306. Brown, D.F. Intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus* / D.F. Brown, P.E. Reynolds // *FEBS Lett.* – 1980. – N. 122. – P. 275-278.
307. Brook, I. Effect of *Streptococcus faecalis* on the subset of mucosa associated *Escherichia coli* isolates from patients with colon cancer, but not Crohn's disease, share pathogenicity islands with urinary pathogenic *E. coli* / I. Brook, C. Bronowski, S.L. Smith // *Microbiology.* – 2008. – N. 154. – P. 571-583.

308. Brouillard, C. Silver absorption and toxicity evaluation of silver wound dressings in 40 patients with chronic wounds / C. Brouillard, A. Bursztejn, C. Latache // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – N. 32 (12). – P. 2295-2299.
309. Brun-Buisson, C. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit / C. Brun-Buisson // *Annals of internal medicine.* – 1989. – N. 110. – P. 873-881.
310. Bryzgunov, V.S. Sravnitel'naja ocenka baktericidnyh svojstv serebrjanoj vody i antibiotikov na chistyh kul'turah mikrobov i ih asociacijah / V.S. Bryzgunov, V.N. Lipin, V.R. Matrosova // *Nauchnye trudy / Kazan': Kazansk. med. in-t.* – 1964. – T. 14. – P. 121-122.
311. Bush, K. Updated functional classification of β -lactamases / K. Bush, G.A. Jacoby // *Antimicrobial Agents Chemotherap.* – 2010. – N. 54. – P. 969-976.
312. Bush, K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy / K. Bush // *Clin Infect Dis.* – 2001. – N. 32 (7). – P. 1085-1089.
313. Bush, K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae / K. Bush // *Curr Opin Microbiol.* – 2010. – N. 13 (5). – P. 558-564.
314. Campanac, C. Interactions between biocide cationic agents and bacterial biofilms / C. Campanac, L. Pineau, A. Payard // *Antimicrob Agents, Chemother.* – 2002. – N. 46. – P. 1469-1474.
315. Canton, R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting / R. Canton // *Clin microbiol infect.* – 2009. – Vol. 15. – P. 20-25.
316. Cegelski, L. The biology and future prospects of antivirulence therapies / L. Cegelski, G. Marshall, G. Eldridge // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2008. – N. 6(1). – P. 17-27.
317. Chen, X. Nanosilver: a nanoparticle in medical application / X. Chen, H.J. Schluesener // *Toxicol Lett.* – 2008. – N. 176. – P. 1-12.

318. Choi, O. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth / O. Choi, K.K. Deng, N.J. Kim // *Water Res.* – 2008. – N. 42(12). – P. 3066-3074.
319. Choudhar, S. Dynamics of silver elution from functionalised antimicrobial nanofiltration membranes / S. Choudhar, O. Habimana, J. Hannon // *Biofouling.* – 2017. – N. 33 (6). – P. 520-529.
320. Cuhna, M.V. Studies on the involment of the exopolisachahride produced by cystic fibrosis – associated isolated of the *Buldcholderia cepacia* coplex in biofilm formation and persistence of respiratory infection / M.V.Cuhna // *J.Clin. Microbiol.* – 2004. – N. 4. – P. 3052-3058.
321. Chang, C.C. Effect of *Staphylococcus epidermidis* on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* to polymetyl methacrylate (PMMA) and gentamicin containing PMMA / C.C. Chang, K. Merritt // *J. Ortop. Res.* – 1991. – N.9. – P. 284-288.
322. Chang, H.H. Origin and proliferation of multiple-drug resistance in bacterial pathogens / H.H. Chang, T. Cohen, Y. Grad // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2015. – N.79(1). – P.101-116.
323. Chang, H.H. Origin and proliferation of multiple-drug resistance in bacterial pathogens / H.H. Chang, T. Cohen, Y. Grad // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2015. – N. 79(1). – P. 101-116.
324. Chambless, J.A. A three-dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms from antimicrobials / J.D. Chambless, S.M. Hunt, S.S. Philip // *Appl. and Environmental Microbiology.* – 2006. – N. 72. – P. 2005-2013.
325. Chun, C.K. Inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia / C.K. Chun, E.A. Ozer, M.J. Welsh // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – N.101. – P.3587-3590.
326. Conrad L.S. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools / L.S. Conrad, S. Ciufo, M. Domrachev // *Database (Oxford).* – 2020. – Vol. 10. – P. 1093.
327. Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // *Science.* – 1999. – N. 284. – P. 1318-1322.

328. Costa, S.S. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: An update / S.S. Costa, M. Viveiros, L. Amaral // *Open Microbiol. J.* – 2013. – N.7. – P. 59-71.
329. Cosgrove, S.E. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species / S.E. Cosgrove, K.S. Kaye, G.M. Eliopoulos // *Arch Intern Med.* – 2002. – T. 162(2). – P. 185-90.
330. Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // *Science.* – 1999. – N. 284. – P. 1318-1322.
331. Costerton, W. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff // *Clin. Invest.* – 2003. – N.112. – P. 1466-1477.
332. Coronato, L. Courrol A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction / L. Coronato, F.R. Silva, L. Gomes // *EPUSP.* – 2007. – Vol. 18. – N. 6. – P.12-16.
333. Courvalin, P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / P. Courvalin // *Clin infect dis.* – 2006. – N.42. – P. 25-34.
334. Coque, T.M. Incidence of hemolysin, gelatinase and aggregation substance among enterococci isolated from patients with endocarditis and other infections from feces of hospital and community-based person / T.M. Coque, J.E. Patterson, J.M. Steckelberg // *J. infect. Dis.* – 1995. – N. 171. – P. 1223-1229.
335. D'Costa, V.M. Sampling the antibiotic resistome / V.M. D'Costa, K.M. McGrann, D.W. Hughes // *Science.* – 2006. – N. 311(5759). – P. 374-377.
336. Dashtbani-Roozbehani, A. Efflux pump mediated antimicrobial resistance by staphylococci in health-related environments: challenges and the quest for inhibition / A. Dashtbani-Roozbehani, M.H. Brown // *Antibiotics.* – 2021. – N. 10. – P. 1502.
337. Davies, D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents / D. Davies // *Nat rev drug discov.* – 2003. – N. 2. – P. 114-122.
338. Davies, J. Origins and evolution of antibiotic resistance / J. Davies, D. Davies // *Microbiol mol biol rev.* – 2010. – N. 74. – P. 417-433.
339. Depardieu, F. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression / F. Depardieu, I. Podglajen, R. Leclercq // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 20. – N. 1. – P. 79-114.

340. Dongmei, J. Silver nanoparticles offer a synergistic effect with fluconazole against fluconazole-resistant *Candida albicans* by abrogating drug efflux pumps and increasing endogenous ROS / J. Dongmei, S. Wenping // *Infect. Genet. Evol.* – 2021. – N.93. – P.104937.
341. Donlan, R.M. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2002. – N. 15(2). – P.167.
342. Donlan, R.M. Biofilms: microbial life on surfaces / R.M. Donlan // *Emerging infectious diseases.* – 2002. – N. 8(9). – P. 881-890.
343. Dutil, L. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar heidelberg from chicken meat and humans, Canada / L. Dutil, R. Irwin, R. Finley // *Emerging Infectious Diseases.* – 2010. – N. 16(1). – P. 48-54.
344. Edelstein, M. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended spectrum beta-lactamase producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in Russia hospitals. / M. Edelstein, M. Pimkin, I. Palagin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – N.47. – P. 3724-3732.
345. Eleftheriadou, I. Cocktail of CuO, ZnO, or CuZn nanoparticles and antibiotics for combating multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* via efflux pump inhibition / I. Eleftheriadou, K. Giannousi, E. Protonotariou // *ACS Appl. Nano Mater.* – 2021. – N.4. – P. 9799-9810.
346. El-Baky, R.M.A. The future challenges facing antimicrobial therapy: resistance and persistence / R.M.A. El-Baky // *J. Microbiol. Res.* – 2016. – N. 4(1). – P. 1-15.
347. Exner, M. Antibiotic resistance: what is so special about multidrug-resistant gram-negative bacteria? / M. Exner // *GMS Hyg Infect Control.* – 2017. – N. 12. – P. 290.
348. Evers, S. Genetics of glycopeptide resistance in enterococci / S. Evers, R. Quintiliani, P. Courvalin // *Microb drug resist.* – 1996. – N. 2. – P. 219-223.
349. Edward, A. Catching sick cattle early trims losses / A. Edward // *Wisconsin agriculturist.* – 1978. – Vol. 105. – N. 21. – P. 34-55.
350. Fernández, L. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics / L. Fernández, B.M. Breidenstein, E.W. Hancock // *Drug res. Updat.* – 2011. – N. 14. – P. 1-21.

351. Ferreres G. Multimodal silver-chitosan-acylase nanoparticles inhibit bacterial growth and biofilm formation by Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* bacterium / G. Ferreres, K. Ivanova, J. Torrent-Burgués // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2023. – Vol. 646. – P. 576-586.
352. Fluit, A.C. Molecular detection of antimicrobial resistance / A.C. Fluit, M.R. Visser, F. Schmitz // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – V. 14. – N.4. – P. 836-871.
353. Franklin, T.J. Resistance of *Escherichia coli* to tetracyclines / T.J. Franklin // *Biochem.* – 1967. – N. 105(1). – P. 371-375.
354. Frens, G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions / G. Frens // *Nature. Phys. Sci.* – 1973. – N. 241. – P. 20-22.
355. Foldbjerg, R. PVP-coated silver nanoparticles and silver ions induce reactive oxygen species, apoptosis and necrosis in THP-1 monocytes / R. Foldbjerg, P. Olesen, M. Hougaard // *Toxicol. Lett.* – 2009. – N. 190(2). – P. 156-162.
356. Fonseca, A.P. Effect of sub inhibitory concentration of piperacillin / tozobactam in *Pseudomonas aeruginosa* / A.P. Fonseca, C. Extremina, A.F. Fonseca // *Ibid.* – 2004. – N. 53. – P. 903-910.
357. Foster, T.J. Surface-associated proteins of *Staphylococcus aureus*: their possible roles in virulence / T.J. Foster, D. McDevitt // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1994. – N. 3. – P. 199-205.
358. Fossen, J.D. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* isolated from western Canadian cow-calf herds / J.D. Fossen, J.R. Campbell, S.P. Gow // *BMC vet res.* – 2024. – N. 3. – Vol. 20(1). – P. 6.
359. Galvez, A. Bactericidal and bacteriolytic action of peptide antibiotic AS-48 against gram-positive and gram-negative bacteria and other organisms / A. Galvez // *Res. Microbiol.* – 1989. – N. 140. – P. 57-68.
360. Garcillan-Bracia, M.P. Distribution of IS91 family insertion sequences in bacterial genomes: evolutionary implications / M.P. Garcillan-Bracia, F. Crus // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2002. – Vol. 42. – N. 2. – P. 303-313.
361. Girgis, H. Genetic architecture of intrinsic antibiotic susceptibility / H. Girgis, A. Hottes, S. Tavazoie // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4. – P. 5629.

362. Garibo Ruiz, D. Silver nanoparticles targeting the drug resistance problem of *Streptococcus dysgalactiae*: susceptibility to antibiotics and efflux effect / D. Garibo Ruiz, E. Nefedova, N.N. Shkil // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – N.23. – P. 6024.
363. Godziszewska, J. Mobilna antybiotykooporność - o rozprzestrzenianiu się genów determinujących oporność bakterii poprzez produkty spożywcze / J. Godziszewska, D. Guzek, K. Gtabski // *Postępy Hig. Med. Dows.* – 2016. – N. 70. – P. 803-810.
364. Goh, E.B. Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics / E.B. Goh, G.Yim, W. Tsui // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – N. 99(26). – P. 17025-17030.
365. Gomes-Lus, R. Evolution of bacterial resistance to antibiotic during the last decades / R. Gomes-Lus // *Int. Microbiol.* – 1998. – N. 1. – P. 279-284.
366. Gordienko, M.G. Antimicrobial activity of silver salt and silver nanoparticles in different forms against microorganisms of different taxonomic groups / M.G. Gordienko, V.V. Palchikova, S.V. Kalenov // *J. Hazard. Mater.* – 2019. – N. 378. – P. 120754.
367. Gopisetty, M.K. Endoplasmic reticulum stress: major player in size-dependent inhibition of P-glycoprotein by silver nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells / M.K. Gopisetty, D. Kovács, N. Igaz // *J. Nanobiotechnol.* – 2019. – N. 17. – P. 9.
368. Guo Q. Co-production of SFO-1 and DHA-1 β -lactamases and 16S rRNA methylase ArmA in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* / Q. Guo, P. Wang, Y. Ma // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – P. 2361-2366.
369. Gunther, F. Host defense against *Staphylococcus aureus* biofilms infection: phagocytosis of biofilms by polymorph nuclear neutrophils (PMN) / F. Gunther, G. Wabnitz, P. Stroh // *Mol. Immunol.* – 2009. – N. 46(8-9). – P.1805-1813
370. Gupta, D. Nanoparticles as efflux pump and biofilm Inhibitor to rejuvenate bactericidal effect of conventional antibiotic / D. Gupta, A. Singh, A.U. Khan // *Nanoscale Res. Lett.* – 2017. – N. 12(1). – P.454.
371. Hacker, J. Pathogenic islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution / J. Hacker, G. Blum-Oehler // *Mol. Microbiol.* – 1997. – N. 23. – P. 1089-1097.

372. Hadrup, N. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure / N. Hadrup, A.K Sharma, K. Loeschner // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2018. – N. 98. – P. 257-267.
373. Hadrup, N. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure / N. Hadrup, A.K. Sharma, K. Loeschner // *Regul toxicol pharmacol.* – 2018. – N. 98. – P. 257-267.
374. Hawkey, P.W. The origins and molecular basis of antibiotic resistance/ P.W. Hawkey // *BMJ.* – 1998. – N. 317(7159). – P. 557-560.
375. Harrison, J.J. Persister cells mediate tolerance to metal oxyanions in *Escherichia coli* / J.J. Harrison, H. Ceri, N.J. Roper // *Microbiology.* – 2005. – N. 151. – P. 3181-3195.
376. Hooper, D. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones / D. Hooper // *Clin. Infect. Dis. Suppl.* – 2000. – N. 2. – P. 24-28.
377. Houben, J.H. The potential of vancomycin-resistant enterococci to persist in fermented and pasteurized meat product / J.H. Houben // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – N. 88(1). – P. 11-18.
378. Huang, Y. A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis / Y. Huang, X. Li, Z. Liao // *Burns.* – 2007. – N. 33(2). – P. 161-166.
379. Hunt, S.M. Hypothesis for the role of nutrient starvation in biofilm detachment / S.M. Hunt // *Appl Environ Microbiol.* – 2004. – N. 70. – P. 7418-7425.
380. Hunt, S.M. Hypothesis for the role of nutrient starvation in biofilm detachment / S.M. Hunt // *Appl Environ Microbiol.* – 2004. – N. 70. – P. 7418-7425.
381. Jacoby, G. Amp C beta-lactamases / G. Jacoby // *Clin Microbiol Rev.* – 2009. – N. 22(1). – P. 161-182.
382. Jin, S.G. In Vivo wound-healing effects of novel benzalkonium chloride-loaded hydrocolloid wound dressing / S.G. Jin, A.M. Yousaf, S.W. Jang // *Drug Development Research.* – 2015. – T. 76(3). – P.157-165.

383. Joan, A. Role of surface protein sasg in biofilm formation by staphylococcus aureus / A. Joan // Journal of Bacteriology, Nov. – 2010. –Vol. 192. – N. 21. – P. 5663-5673.
384. Kaase, M. Description of the metallo- β -lactamase Gim-1 in *Acinetobacter pittii* / M. Kaase, F. Szabados, N. Pfennigwerth // J Antimicrob Chemother. – 2014. – N.1. –P. 81-84.
385. Katayama, Y. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome Mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* / Y. Katayama, T. Ito, K. Hiramatsu // Antimicrob Agents Chemother. – 2000. – N. 44. – P. 1549-1555.
386. Keren, I.N. Specialized persisters cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli* / I.N. Keren, D. Shad, A. Spoering // Bacteriol. –2004. – N. 186. – P. 8172-8180.
387. King, J.R. Induction of enterococci L-forms by the action of lysozyme / J.R. King, H. Godder // J. Bacteriol. – 1970. – N. 103. – P. 686-691.
388. Kim, J.S. Antimicrobial effects of silver nanoparticles /J.S. Kim // Nanomedicine. – 2007. – N. 3(1). – P. 95-101.
389. Klare, I. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium* / I. Klare, C. Konstable, D. Badstubner // Int. Food Microbil. – 2003. – N. 88(2-3). – P. 269-290.
390. Kliebe, C. Evolution of plasmid-coded resistance to broadspectrum cephalosporins / C. Kliebe, B.A. Nies, J.F. Meyer // Antimicrobial Agents Chemotherap. – 1985. – N. 28. – P. 302-307.
391. Kohanski, M. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks / M. Kohanski, D. Dwyer, J. Collins // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – N. 8. – P. 423-435.
392. Kotra, L.P. Dynamics of the lipopolysaccharide assembly on the surface of *Escherichia coli* /L.P. Kotra / Journal of the American Chemical Society. – 1999. – N. 121. – P. 8707-8711.
393. Knothe, H. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* / H. Knothe, P. Shah, V. Krcmery // Infection. – 1983. – N. 11. – P. 315-317.
394. Kucheruk, M.D. Effect of colloidal silver nanoparticles on broiler chickens gut microbiota / M.D. Kucheruk // Ukrainian Journal of Ecology. – 2017. – V. 7. – N. 1. – P. 71-76.

395. Kumar, S.G. Antimicrobial resistance in India: A review / S.G. Kumar // J. Nat. Sci. Biol. Med. – 2013. – N. 2. – P. 286-291.
396. Kumarasamy, MPhil K.K. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study / K.K. MPhil Kumarasamy // Lancet Infect. Dis. – 2010. – N. 10. – P. 597-602.
397. LaBreck, P.T. Systematic analysis of efflux pump-mediated antiseptic resistance in *Staphylococcus aureus* suggests a need for greater antiseptic stewardship / P.T. LaBreck, A.C. Bochi-Layec, J. Stanbro // P. mSphere. – 2020. – N. 5. – P. 959.
398. Landsdown, A.B. Silver in healthcare: Its antimicrobial efficacy and safety in USE / A.B. Landsdown // Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2010. – 217 p.
399. Lekshmi, M. Modulation of antimicrobial efflux pumps of the major facilitator superfamily in *Staphylococcus aureus* / M. Lekshmi, P. Ammini // AIMS Microbiol. – 2018. – N. 4. – P. 1-18.
400. Lenski R.E. Bacterial evolution and the cost of antibiotic resistance / R.E. Lenski // Int Microbiol. – 1998. – N.1 (4). – P. 265-70.
401. Liebana, E. Longitudinal farm study of extended-spectrum β -lactamase-mediated resistance / E. Liebana, M. Batchelor, K.L. Hopkins // Clinical Microbiology. – 2006. – N. 44(5). – P.1630-1634.
402. Li, X.Z. Efflux mediated resistance in bacteria: an update / X.Z. Li, H. Nikaido // Drugs. – 2010. – N. 69(12). – P. 1555-1623
403. Lok, C.N. Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles / C.N. Lok / Journal of Proteome Research. – 2006. – N. 5. – P. 916-924.
404. Mandal M. UV-photoactivation technique for size and shape controlled synthesis
0 J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. / J.L. Martinez // Proc biol sci. – 2009. – N. 276. – P. 2521-2530.
405. Martone, W. Incidence and nature of endemic nosocomial infections. In: J. Bennet, P. Brachman (ed.). / W. Martone, D. Jarvis, R. Haley // Hospital infections. – 1992. – N.2. – P. 577.
406. Marquez, B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors / B. Marquez // Biochimie. – 2005. – N. 87(12). – P.1137-1147.

407. Masoud W. The fate of indigenous microbiota, starter cultures, *Escherichia coli*, *Listeria innocua* and *Staphylococcus aureus* in Danish raw milk and cheeses determined by pyrosequencing and quantitative real time (qRT)-PCR / W. Masoud, F.K. Vogensen, S. Lillevang // *Int J Food Microbiol.* – 2012. – N.153. – P.192 – 202.
408. Matsuoka, M. Characteristic expression of three genes, *msr(A)*, *mph(C)* and *erm(Y)*, that confer resistance to macrolide antibiotics on *Staphylococcus aureus* / M. Matsuoka, M. Inoue, Y. Endo // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – N. 220. – P. 287-293.
409. Matsuhashi, M. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus* / M. Matsuhashi // *J Bacteriol.* – 1986. – N. 167. – P. 975-980.
410. May, A.K. Treatment of complicated skin and soft tissue Infections / A.K. May, R.E. Stafford, E.M. Bulger // *Surgical Infections.* – 2009. – N. 10(5). – P.467-499.
411. Meakins, S. Antimicrobial drug resistance in human non-typhoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000-04: a report from the enter-net international surveillance network / S. Meakins, I.S.T. Fisher, C. Berghold // *Microbial Drug Resistance (Larchmont. NY).* – 2008. – Vol.14. – P. 31-35.
412. Mevius, L.D. ESBLs in livestock – the Dutch experience / L.D. Mevius // *VLA & GVS/AGV National Conference. University of Warwick.* – 2010. – N. 4. – P. 22-24.
413. Michaelis, K. Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain / K. Michaelis, M. M. Hoffmann, S. Dreis // *J. Pharmacol. Exp.* – 2006. – Vol. 317. – N. 3. – P. 1246-1253.
414. Mole, B. MRSA: farming up trouble / B. Mole // *Nature* – 2013. – N. 499. – P. 398-400.
415. Miller, M.B. Quorum sensing in bacteria / M.B. Miller, B.L. Bassler // *Ann. Rev. Microbil.* – 2001. – N. 55. – P. 165-199.
416. Miller, W.R. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics / W.R. Miller, C.A. Arias // *Nat rev microbiol.* – 2024. – Vol. 22(10). – P. 598-616.

417. Mishra, M. Antibacterial efficacy of polysaccharide capped silver nanoparticles is not compromised by acrAB-tolC efflux pump / M. Mishra, S. Kumar, R.K. Majhi // *Front Microbiol.* – 2018. – N. 9. – P. 823.
418. Morar, A. Occurrence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates recovered from the pig slaughter process in Romania / A. Morar, C. Sala, K. Imre // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2015. – N. 9. – P. 99-104.
419. Mulvaney, P. Surface chemistry of colloidal silver in aqueous solution: observations on chemisorption and reactivity / P. Mulvaney, Th. Linnert, A. Henglein // *The journal of physical chemistry.* – 1991. – Vol. 95. – N. 20. – P. 36-37.
420. Murugaiyan, J. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics / J. Murugaiyan, P.A. Kumar, G.S. Rao // *Antibiotics.* – 2022. – N. 4. – Vol. 11(2). – P. 200.
421. Nadworny, P.L. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model / P.L. Nadworny, J. Wang, E.E. Tredget // *Nanomedicine.* – 2008. – N. 4. – P. 241-251.
422. Nakaye, M. AmpC-beta lactamases among *Enterobacteriaceae* isolated at a tertiary hospital, south western Uganda / M. Nakaye, F. Bwanga, H. Itabangi // *J. Biotechnol.* – 2014. – N. 4(9). – P. 1026-1036.
423. Niidome, Y. Enormous size growth of thiol-passivated gold nanoparticles induced by near-IR laser light / Y. Niidome, A. Hori, T. Sato // *Chem. Lett.* – 2000. – N. 4. – P. 310-311.
424. Nikaido, H. Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria / H. Nikaido // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2001. – N. 12. – P. 215-223.
425. Nikaido, H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited / H. Nikaido // *Microbiol. Mol. Biol. Reviews.* – 2003. – N. 67. – P. 593-656.
426. Nikaido, H. Multidrug resistance in bacteria / H. Nikaido // *Annu rev biochem.* – 2009. – N. 78. – P. 119-146.

427. Nishino, K. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar typhimurium / K. Nishino, T. Latifi, E.A. Groisman // *Molecular Microbiology*. – 2006. – Vol. 59. – N. 1. – P.126-141.
428. Nguyen, F. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms / F. Nguyen, A.L. Starosta, S. Arenz // *Biol chem*. – 2014. – N. 395 (5). – P. 559-575.
429. Nefedova, E. AgNPs targeting the drug resistance problem of *staphylococcus aureus*: susceptibility to antibiotics and efflux effect / E. Nefedova, N. Shkil, R.L. Vazquez-Gomez // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – P. 763.
430. Nefedova E. Solution of the drug resistance problem of *Escherichia coli* with silver nanoparticles: efflux effect and susceptibility to 31 antibiotics / E. Nefedova, N.N. Shkil, N.A. Shkil // *Nanomaterials*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1088.
431. Nwobodo, D.C. Antibiotic Resistance: The Challenges and Some Emerging Strategies for Tackling a Global Menace / D.C. Nwobodo, M.C. Ugwu, C.O. Anie // *Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – Vol. 36 (9). – P. 24655.
432. O'Toole, G.A. Biofilm formation as microbial development / G.A. O'Toole, H.B. Kaplan, R. Kolter // *Ann Rev Microbiol*. – 2000. – N. 54. – P. 49-79.
433. Pais-Correia, A. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses / A. Pais-Correia, M. Sachse, S. Guadagnini // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol. 16. – N. 1. – P. 83-89.
434. Panpaliya, N.P. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria / N.P. Panpaliya, P.T. Dahake, Y.J. Kale // *Saudi Dent. J*. – 2019. – Vol. 31(1). – P. 76-83.
435. Patel, D. Ethidium bromide MIC screening for enhanced efflux pump gene expression or efflux activity in *Staphylococcus aureus* / D. Patel, C. Kosmidis, S.M. Seo // *Antimicrob. Agents chemother*. – 2010. – N. 54. – P. 5070-5073.
436. Paterson, D.L. Extended-spectrum-lactamases: a clinical update / D.L. Paterson, R.A. Bonomo // *Clinical microbiology reviews*. – 2005. – N. 18. – P. 657-686.
437. Pareek, V. Silver nanoparticles induce a triclosan-like antibacterial action mechanism in multi-drug resistant *Klebsiella pneumonia* / V. Pareek, S. Devineau, S.K. Sivasankaran // *Front. Microbiol*. – 2021. – N. 12. – P. 183.

438. Percival, S.L. Antiseptics for treating infected wounds: efficacy on biofilms and effect of pH / S.L. Percival, S. Finnegan, G. Donelli // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2016. – Vol. 42(2). – P. 293-309.
439. Pérez-Pérez, F.J. Detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR/ F.J. Pérez-Pérez, N.D. Hanson // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 2153-2162.
440. Poehlsgaard, J. The bacterial ribosome as a target for antibiotics / J. Poehlsgaard, S. Douthwaite // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – N.3. – P. 870– 880.
441. Revealing the second and the third causes of AgNPs property to restore the bacterial susceptibility to antibiotics / N. Bogdanchikova, M. Maklakova, L.J. Villarreal-Gómez, E. Nefedova // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 7854.
442. Richards, R.M. Effect of silver on whole cells and spheroplasts of a silver resistant *Pseudomonas aeruginosa* / R.M. Richards, H.A. Odeloia, B. Anderson // *Microbiology*. – 1984. – Vol. 39. – N. 1. – P. 157-158.
443. Ryffel, C. Sequence comparison of *mecA* genes isolated from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* / C. Ryffel, W. Tesch, I. Birch-Machin // *Gene*. – 1990. – Vol. 28. – P. 137-138.
444. Quintero-Quiroz, C. Optimization of silver nanoparticle synthesis by chemical reduction and evaluation of its antimicrobial and toxic activity / C. Quintero-Quiroz, N. Acevedo, J. Zapata-Giraldo // *Biomater Res.* – 2019. – Vol. 23(27). – N. 23. – P. 1-15.
445. Quillan, J. Bacterial-nanoparticle interactions: thesis for the degree of doctor of philosophy in biological sciences / J. Quillan / Exeter. – 2010. – N. 11. – P. 211-212.
446. Ríos-Castillo, A.G. Bactericidal efficacy of hydrogen peroxide-based disinfectants against gram-positive and gram-negative bacteria on stainless steel surfaces / A.G. Ríos-Castillo, F. González-Rivas, J.J. Rodríguez-Jerez // *J Food Sci.* – 2017. – Vol. 82(10). – P. 2351-2356.
447. Roberts, M. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants / M. Roberts, J. Sutcliffe, P. Courvalin // *Antimicrob. Agents chemother.* – 1999. – N.43. – P. 2823-2830.

448. Rodeheaver, G. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds / G. Rodeheaver, W. Bellamy, M. Kody // Arch Surg. – 1982. – Vol. 117(2). – P.181-186.
449. Roe, D. Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles / D. Roe, B. Karandikar, N. Bonn-Savage // Antimicrobial Chemother. – 2008. – N.61. – P. 869-876.
450. Roy, R. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action / R. Roy, M. Tiwari, G. Donelli // Virulence. – 2018. – N. 9(1). – P. 522-554.
451. Ryder, M.A. Catheter-related infections: it's all about biofilm / M.A. Ryder // Topics in Advanced Practice Nursing e Journal. – 2005. – N. 5(3). – P. 1-17.
452. Saadatpour, F. Enhancement of bactericidal effect of Chlorhexidine using choline augmentation as a natural additive / F. Saadatpour, F. Mohammadipanah // Am J Infect Control. – 2022. – Vol. 50(1). – P. 39-48.
453. Sandoe, J. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against Enterococcal biofilms / J. Sandoe // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2006. – N. 57. – P. 767-770.
454. Sanchez-Vizueté, P. Pathogens protection against the action of disinfectants in multispecies biofilms / P. Sanchez-Vizueté, B. Orgaz, S. Aymerich // Frontiers in Microbiology. – 2015. – T. 6. – P. 705.
455. Shaw, P.D. Detecting and characterizing N-acyl-homoserine lactone signal molecules by thin-layer chromatography / P.D. Shaw, G. Ping, S.L. Daly // Proc. Natl. Acad. Sci., USA. – 1997. – N. 94. – P. 6036-6041.
456. Shrestha, R. Oligodynamic fraction of silver, copper and brass on enteric bacteria isolated from water of Kathmandu Valley / R. Shrestha // Nepal Journal of Science and Technology. – 2009. – Vol. 10. – P. 189-193.
457. Siddiqi, K.S. A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties / K.S. Siddiqi, A. Husen // J Nanobiotechnology. – 2018. – N. 16(1). – P. 14.

458. Sibbald, R.G. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers / R.G. Sibbald, J. Contreras-Ruiz, P. Coutts // *Adv. Skin Wound. Care.* – 2007. – N. 20. – P. 549-558.
459. Simonsen, L. The global impact of influenza on morbidity and mortality / L. Simonsen // *Vaccine.* – 1999. – N. 17(1). – P. 3-10.
460. Simonet, V. Substitutions in the eyelet region disrupt cefepime diffusion through the *Escherichia coli* ompF channel / V. Simonet, M. Mallea, J.M. Pages // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2000. – N. 44(2). – P. 311-315.
461. Shah, K.D. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli* / K.D. Shah, A.N. Spoering, K.K. Lewis // *J Bacteriol.* – 2004. – N. 186. – P. 8172-8180.
462. Sharun, K. Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: a comprehensive review / K. Sharun, K. Dhama, R. Tiwari // *Vet. Q.* – 2021. – N. 41. – P. 107-136.
463. Shkil, N.N. Adjuvant properties of silver and dimethyl sulfoxide nanoparticles in studying antibacterial activity of antibiotics against *E. coli* / N.N. Shkil, E.V. Nefyodova, N.A. Shkil // *International journal of agriculture and biological science.* – 2020. – V.46. – P. 119-126.
464. Sladkova, M. Surface-enhanced Raman scattering from a single molecularly bridged silver nanoparticle aggregate / M. Sladkova // *J. Mol. Struct.* 2009. – N. 24. – P. 567-570.
465. Skočková, A. Antimicrobial resistant and extended Spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in raw cow's milk / A. Skočková, K. Bogdanovičová, I. Koláčková // *J. Food Prot.* – 2015. – N. 78. – P. 72-77.
466. Steininger, H. Generalized Argyrosis / H. Steininger, E. Langer, P. Stömmmer // *Dtsch Med Wochenschr.* – 1990. – N. 115(17). – P. 657-662.
467. Steinberg, N. The matrix reloaded: Probing the extracellular matrix synchronizes bacterial communities [Text] / N. Steinberg, I. Kolodkin-Gal // *J. Bacteriol.* – 2015. – Vol. 197. – P. 2092-2103.
468. Spratt, B. Resistance to antibiotics mediated by target alterations / B. Spratt // *Science.* – 1994. – N. 264. – P. 388-393.

469. Sponza, D.T. Investigation of extracellular polymer substances (EPS) and physicochemical properties of different activated sludge flocs under steady-state conditions / D.T. Sponza // *Enzyme microb technol.* – 2003. – N. 32. – P. 375-385.
470. Swayne R.L. Real-time TaqMan PCR for rapid detection of genes encoding five types of non-metallo- (class A and D) carbapenemases in Enterobacteriaceae / R.L. Swayne, R.L. Swayne, H.A. Ludlam // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2011. – Vol. 38. – P. 35-38.
471. Trautner, B.W. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection / B.W. Trautner, R.O. Darouiche // *American journal of infection control.* – 2004. – N. 32. – P. 177-183.
472. Tetz, V.V. The effect of antimicrobial agents and mutagen on bacterial cells in colonies / V.V. Tetz // *Med Microbiol. Lett.* – 1996. – N. 5. – P. 426-36.
473. Tetz, V.V. Extracellular phospholipids of isolated bacterial communities / V.V. Tetz // *Biofilms.* – 2004. – N. 1. – P. 149-155.
474. Tennent, J.M. Physical and biochemical characterization of the qacA gene encoding antiseptic and disinfectant resistance in *Staphylococcus aureus* / B.R. Lyon, M. Midgley, K.G. Jones // *J. Gen. Microbiol.* – 1989. – N. 135. – P. 1-10.
475. Tian, J. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing / J. Tian, KY Wong, C.M. Ho // *Chem. Med. Chem.* – 2007. – N. 2(1). – P. 129-136.
476. The current aspects of using chemically synthesized compounds of silver nanoparticles in animal husbandry and agrochemistry / A.I. Perfilova, I.A. Graskova, O.A. Nozhkina, N.S. Zabanova, B.G. Sukhov, N.N. Shkil, E.V. Nefyodova // *Nanotechnologies in Russia.* – 2019. – Vol. 14. – N. 9(10). – P. 489-496.
477. Tlaskalova-Hogenova, H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol* / H. Tlaskalova-Hogenova, R. Stepankova, T. Hudcovic // *Lett.* – 2004. – N. 93 (2-3). – P. 97-103.
478. Toyofuku, C. Enhancement of bactericidal effects of sodium hypochlorite in chiller water with food additive grade calcium hydroxide / C. Toyofuku, Md.S. Alam, M. Yamada // *J Vet Med Sci.* – 2017. – Vol. 16. – P. 1019-1023.

479. Van den Bogaard, A.E. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers / A.E. van den Bogaard, N. London, C. Driessen // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2001. – Vol. 47. – P. 763-771.
480. Van den Bogaard, A.E. Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers / A.E. Van den Bogaard, R. Willems, N. London // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2002. – Vol. 49. – P.497-505.
481. Van Duijkeren, E. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents / E. Van Duijkeren, A.K. Schink, M.C. Roberts // *Microbiol spectr.* – 2018. – N. 6(1). – P. 2017.
482. VillaL. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants / L. Villa, A. García-Fernández,D. Fortini // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 65. – P. 2518–2529.
483. Walther-Rasmussen, J. Class a carbapenemases / J. Walther-Rasmussen, N. Hoiby // *J antimicrobial chemotherapy*. – 2007. – N. 60. – P. 470-482.
484. Wang, D. Bovine mastitis *Staphylococcus aureus*: antibiotic susceptibility profile, resistance genes and molecular typing of methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains in China / D. Wang, Z. Wang, Z. Yan // *Infect. Genet. Evol.* – 2015. – N. 31. – P. 9-16.
485. Wang, N. Efflux pump variants conferring resistance to tigecycline and eravacycline in *Staphylococcus* spp. / N. Wang, D. Li, S. Schwarz // *Microbiol. Spectr.* – 2021. – N. 9. – P. 1310-1321.
486. Watnick, P. Biofilm, city of microbes / P. Watnick, R. Kolter // *J Bacteriol.* – 2000. – N. 182. – P. 2675-2679.
487. Whitehouse, C.A. Chapter one: antimicrobial resistance in campylobacter species: mechanisms and genomic epidemiology / C.A. Whitehouse, S. Zhao, H. Tate // *Adv Appl Microbiol.* – 2018. – Vol. 103. – P. 1-47.
488. Winson, M.R. Construction and analysis of lux CDABE-based plasmid sensors for investigating N-acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing / M.R. Winson, S. Swift, L. Fish // *Fems microbiol. Lett.* – 1998. – N. 163. – P. 185-192.

489. Witte, W. Ecological impact of antibiotic use in animals on different complex microflora: environment / Int. J. Antimicrob. Agents. – 2000. – N. 14(4). – P. 321-325.
490. Wolter, D.J. Insertional inactivation of oprd in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa leading to carbapenem resistance / D.J. Wolter, N.D. Hanson, P.D. Lister // Fems microbiol lett. – 2004. – N. 236(1). – P. 137-143.
491. Wolter, D.J. Mechanisms of β -lactam resistance among pseudomonas aeruginosa / D.J. Wolter, P.D. Lister // Current pharmaceutical design. – 2013. – Vol. 19. – N. 2. – P. 209-222.
492. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. World Health Organization. Geneva, Switzerland: 2014.
493. Wright, J.B. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing / J.B. Wright, K. Lam, A.G. Buret // Wound Repair Regen. – 2002. – N. 10. – P. 141-151.
494. Wright, G.D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? / G.D. Wright // Curr opin microbiol. – 2010. – N. 13(5). – P. 589-594.
495. Wright, G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity / G.D. Wright // Nat Rev microbiol. – 2007. – N. 5. – P. 175-186.
496. Woods, J.B. Antimicrobials for biological warfare agents / J.B. Woods // Biological weapons defense. – 2005. – N. 10. – P. 285-315.
497. Wu, M. Case report: in vivo confocal microscopic appearance of corneal argyrosis / M. Wu, X. Wang, T. Shao // Optom vis sci. – 2017. – N. 94. – P. 1066-1069.
498. Yinghua, L. Polyethylenimine-functionalized silver nanoparticle-based co-delivery of paclitaxel to induce hepg2 cell apoptosis / L. Yinghua, M. Guo, Z. Lin // Int j nanomedicine. – 2016. – N. 11. – P. 6693-6702.
499. Yim, G. Antibiotics as signaling molecules / G. Yim, H.H. Wang, J. Davies // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2007. – Vol. 362. – P. 1195-1200.
500. Zhang, X.F. Silver Nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches / X.F. Zhang, Z.G. Liu, W. Shen // Int J Mol Sci. – 2016. – N. 17(9). – P. 1534.

501. Zhang, W. Synthesis of silver nanoparticles-effects of concerned parameters in water/oil microemulsion / W. Zhang, Z. Wanzhong, Q. Xueliang // State key laboratory of material processing and die & mould technology. – 2007. – N. 142(1). – P.17-21.

ПРИЛОЖЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2706124

Способ лечения субклинического мастита коров

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *Шкиль Николай Николаевич (RU), Шкиль Николай Алексеевич (RU), Нефёдова Екатерина Владимировна (RU), Бурмисторов Василий Александрович (RU)*

Заявка № 2018120408

Приоритет изобретения 01 июня 2018 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 14 ноября 2019 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 01 июня 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иванов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2721909

Способ повышения бактерицидной активности
окситетрациклина

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019124045

Приоритет изобретения 23 июля 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 25 мая 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 23 июля 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Изrael

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2735257

Способ терапии послеродового эндометрита крупного
рогатого скота

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук ФГБУН СФНЦА РАН (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2020104644

Приоритет изобретения 31 января 2020 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 29 октября 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 31 января 2040 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2745582

Способ терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук СФНЦА (RU)*

Авторы: *Шкиль Николай Петрович (RU), Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Лазарева Марина Викторовна (RU), Наумкин Игорь Викторович (RU)*

Заявка № 2020124243

Приоритет изобретения 14 июля 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 29 марта 2021 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 14 июля 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2757329

**СПОСОБ ТЕРАПИИ КАТАРАЛЬНОГО МАСТИТА
КОРОВ КОМПЛЕКСНЫМ ПРЕПАРАТОМ,
СОДЕРЖАЩИМ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА
АРГОВИТ И ДИМЕКСИД**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *Шкиль Николай Николаевич (RU), Нефедова Екатерина Владимировна (RU)*

Заявка № 2021102022

Приоритет изобретения **28 января 2021 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **13 октября 2021 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **28 января 2041 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 8e3245c7b5c0b1a5f5b4a32f089725a118
Владелец **Ивлиев Григорий Петрович**
Действителен с 18.01.2021 по 15.01.2035

Г.П. Ивлиев





ПАТЕНТ

№ 2763998

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: **Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль Николай Николаевич (RU)**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **08 июля 2041 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Сертификат 0x75699C0C0BAE87B8543BD83DF819A6CD1
Владелец: **Иванов Григорий Петрович**
Действителен с: 24.12.2021 по 24.12.2022

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2765284

Способ повышения антибактериальной активности наночастиц серебра в отношении *St. aureus*

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный аграрный университет" (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук СФНЦА РАН (RU)*

Авторы: *Шкиль Николай Николаевич (RU), Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Леденева Ольга Юрьевна (RU), Коновалов Евгений Сергеевич (RU), Лазарева Марина Викторовна (RU)*

Заявка № 2020139903

Приоритет изобретения 03 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 января 2022 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 03 декабря 2040 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Илев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2773398

**СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА
ПРЕПАРАТАМИ АРГОВИТ И
ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД В ОТНОШЕНИИ
STREPTOCOCCUS PYOGENES**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Сибирский федеральный научный центр
агробиотехнологий Российской академии наук (СФНЦА
РАН) (RU)*

Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль
Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2021120126

Приоритет изобретения 08 июля 2021 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 03 июня 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 08 июля 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2795765

Способ исследования борьбы с биопленками *E. coli* препаратом, содержащим наночастицы серебра

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2022111277

Приоритет изобретения 25 апреля 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 мая 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 25 апреля 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2795607

**Способ исследования борьбы с биопленками
Staphylococcus aureus препаратом на основе наночастиц
серебра и диметилсульфоксида**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Сибирский федеральный научный
центр агrobiотехнологий Российской академии наук
(СФНЦ РАН) (RU)*

Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль
Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2022111275

Приоритет изобретения 25 апреля 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 мая 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 25 апреля 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2822623

**Способ исследования снижения биопленкообразования
Escherichia coli лечебной композицией, содержащей
наночастицы серебра и ципрофлоксацин**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Сибирский федеральный научный
центр агrobiотехнологий Российской академии наук
(СФНЦА РАН) (RU)*

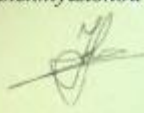
Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль
Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2023106580

Приоритет изобретения 20 марта 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 10 июля 2024 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 20 марта 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности


Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2822551

Способ снижения биопленкообразования *Streptococcus ruogenes* препаратом, содержащим наночастицы серебра

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агrobiотехнологий Российской академии наук (СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2022125563

Приоритет изобретения 29 сентября 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 09 июля 2024 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 29 сентября 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2823032

**Способ исследования снижения биопленкообразования
Staphylococcus aureus лечебной композицией,
содержащей наночастицы серебра и цефтиофур**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Сибирский федеральный научный
центр агrobiотехнологий Российской академии наук
(СФНЦА РАН) (RU)*

Авторы: *Нефедова Екатерина Владимировна (RU), Шкиль
Николай Николаевич (RU)*

Заявка № 2023104707

Приоритет изобретения 28 февраля 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 17 июля 2024 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 28 февраля 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

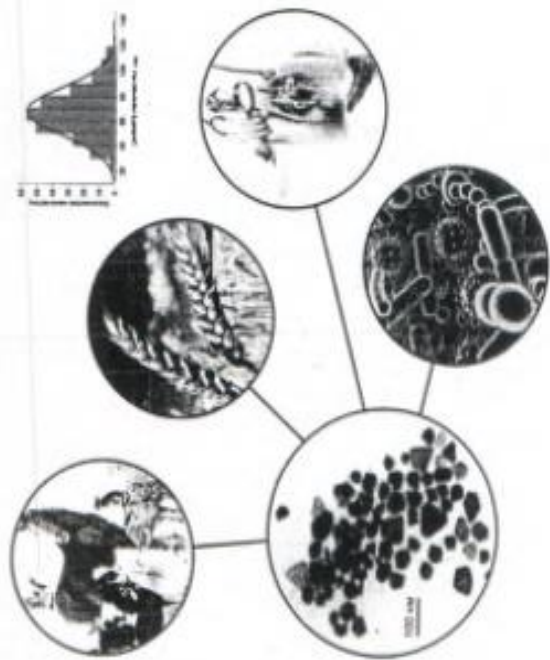


Монографии и методические рекомендации

Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В БИОЛОГИИ

**И ОПЫТ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
В МЕДИЦИНЕ, ПРОМЫШЛЕННОСТИ
И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ**



УДК 612.014.46: (546.57+546.56: 66-911.38)

ББК 28.05+24.121

III66

DOI 10.53954/9785604788868

Шкиль, Н.Н. **Фундаментальные исследования наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве** / Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова. – Рос. акад. наук, Сиб. отд.-ние, Сиб. фед. науч. центр агробιοтехнологий. – Новосибирск: СО РАН, 2022. – 277 с.

ISBN 978-5-6047888-6-8

Монография посвящена вопросам применения наночастиц серебра в ветеринарии и подготовлена на основании научно-исследовательской работы № 07738-2019-00009 и производственных экспериментов по испытанию препаратов аргентов при местных веров. В монографии рассмотрены сферы применения наночастиц серебра в медицине, агрономии, ветеринарии, зоотехнии, сельском хозяйстве, промышленности и ланания наночастиц серебра на биологическое свойства микроорганизмов (антибактериальная чувствительность, антиоксидантная и адгезивная активность), возможность преодоления явления антибиотикорезистентности у возбудителей инфекционных болезней животных и человека с целью повышения эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Материалы монографии посвящены как фундаментальным, так и прикладным аспектам изучения и применения наночастиц серебра.

Материалы монографии предназначены для научных работников, исследователей, руководителей и специалистов сельского хозяйства всех форм собственности, а также могут быть использованы в учебном процессе при подготовке специалистов сельского хозяйства.

УДК 612.014.46: (546.57+546.56: 66-911.38)

ББК 28.05+24.121

Утверждена и рекомендована к изданию Ученым советом СО РАН
(протокол № 9 от 13 мая 2021 г.)

Рецензенты:

д-р вет. наук, профессор Г.А. Ноздрин.

д-р вет. наук, доцент Ю.Г. Попов.

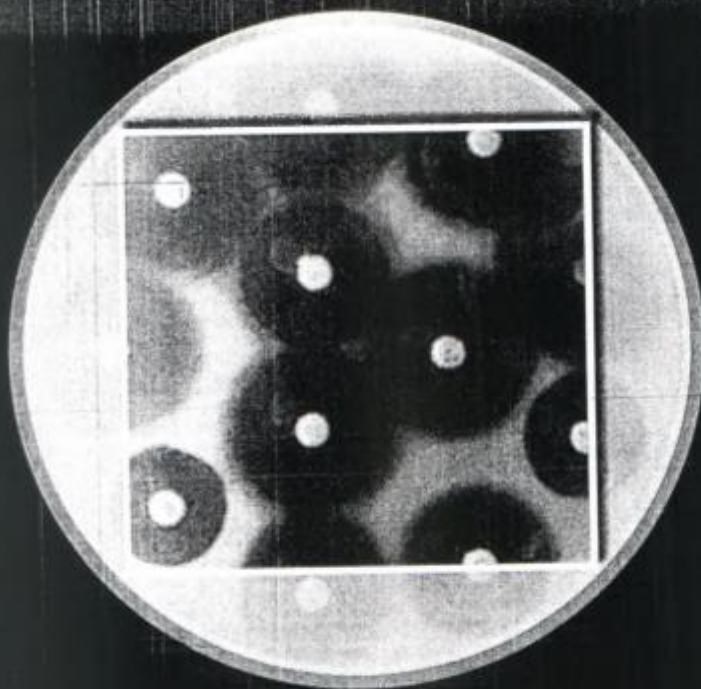
д-р вет. наук, профессор Ю.Н. Смирнов.

д-р биологических наук С.Н. Магас

ISBN 978-5-6047888-6-8

© Сибирское отделение РАН, 2022
© СО РАН, 2022
© Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В., 2022

Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В.



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

УДК 619:579:616-085.33
ББК 48.419-4+48.525.61
Ш 66

Ш 66 Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и пути ее преодоления: монография / СФНЦА РАН. – Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023. – 214 с.

Рецензенты:

Г.А. Ноздрин, доктор ветеринарных наук, профессор
Ю.Г. Попов, доктор ветеринарных наук, доцент

Рассмотрена и рекомендована к печати ученым советом СФНЦА РАН
протокол № 6 от 22 сентября 2022 г.

ISBN 978-5-6049742-3-0

Монография посвящена феномену антибиотикорезистентности микроорганизмов в ветеринарии и медицине, подготовлена на основании научно-исследовательской работы № 0533-2022-00017, производственных экспериментов при лечении крупного рогатого скота. В монографии рассмотрены вопросы возникновения, особенности формирования и механизмы реализации резистентности микроорганизмов к химиотерапевтическим средствам. Обобщен опыт борьбы и предложены способы преодоления против антибиотикорезистентности микроорганизмов. Материалы монографии посвящены как фундаментальным, так и прикладным аспектам изучения и применения наночастиц серебра.

Материалы монографии предназначены для руководителей и специалистов сельского хозяйства всех форм собственности, а также могут быть использованы в учебном процессе при подготовке специалистов сельского хозяйства.

Рис. 20. Табл. 34. Библиогр. 608 назв.

УДК 619:579:616-085.33
ББК 48.419-4+48.525.61

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
АГРОБИОТЕХНОЛОГИЙ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Н.Н. Шкиль, Е.В. Нефедова

ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТИТА КОРОВ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА

Методические рекомендации

УДК 619:618.19-002-085:636.22/.28(083.132)
ББК 48.761.8—9я8+48.525.9я8
Ш 66

Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В. Лечение различных форм мастита коров препаратом, содержащим наночастицы серебра: методические рекомендации / СФНЦА РАН. — Новосибирск: СФНЦА РАН, 2020. — 46 с.

Рецензенты:

доктор ветеринарных наук, профессор *Ю.Г. Попов*,
кандидат ветеринарных наук *М.А. Леонова*

Рассмотрены и рекомендованы экспертной комиссией
СФНЦА РАН (протокол № 4 от 14.10.2020);

утверждены Управлением ветеринарии
Новосибирской области (протокол № 11 от 07.12.2020).

ISBN 978-5-6044505-9-8

Рекомендации подготовлены на основании результатов научно-исследовательской работы № 0778-2019-0009 и производственных экспериментов по испытанию препарата рговит при маститах коров.

Предназначены для руководителей и ветеринарных специалистов хозяйств всех форм собственности, могут быть использованы в учебном процессе подготовки специалистов по специальности ветеринария.

УДК 619:618.19-002-085:636.22/.28(083.132)
ББК 48.761.8—9я8+48.525.9я8

ISBN 978-5-6044505-9-8

© СФНЦА РАН

Новосибирск 2020

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Изменение антибактериальной чувствительности бактерий при культивировании с препаратом Арговит

Чувствительность микроорганизмов	Вид микроорганизмов																	
	<i>S.aureus</i> ATCC25953		<i>St.epidermidis</i> ATCC 14990		<i>Str.dysgalactiae</i> ATCC 27957		<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386		<i>Str.pyogenes</i> ATCC19615		<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076		<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>E. coli</i> ATCC25922	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
слабая*	9/45	5/25	9/45	7/35	10/50	5/25	7/35	4/20	14/70	9/45	7/35	3/15	14/70	8/40	14/70	12/60	11/55	5/25
средняя**	11/55	13/65	11/55	11/55	10/50	14/70	12/60	13/65	6/30	9/45	13/65	16/80	6/30	10/50	5/25	5/25	8/40	12/60
высокая***	-	2/10	-	2/10	-	1/5	1/5	3/15	-	2/10	-	1/5	-	2/10	1/5	3/15	1/5	3/15

Примечание:

*зона задержка до 15 мм считалась как слабая антибиотикочувствительность,

**до 20 мм – средняя,

***более 20 – высокая степень чувствительности (МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004).

- в числителе количество противомикробных препаратов

- в знаменателе % от общего числа

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Изменение антибактериальной чувствительности бактерий при культивировании с препаратом Арговит

Чувствительность микроорганизмов	Вид микроорганизмов																	
	<i>S.aureus</i> ATCC 25953		<i>S.epidermidis</i> ATCC14990		<i>S.dysgalactiae</i> ATCC27957		<i>S.agalactiae</i> ATCC12386		<i>Str. pyogenes</i> ATCC 19615		<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076		<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380		<i>P.aeruginosa</i> ATCC27853		<i>E. coli</i> ATCC 25922	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
слабая*	9/45	1/5	9/45	1/5	10/50	-	7/35	-	14/70	3/15	7/35	2/10	14/70	5/25	14/70	10/50	11/55	2/10
средняя**	11/55	13/65	11/55	15/75	10/50	11/55	12/60	12/60	6/30	9/45	13/65	10/50	6/30	8/40	5/25	3/15	8/40	10/50
высокая***	-	6/30	-	4/20	-	9/45	1/5	8/40	-	8/40	-	8/40	-	7/35	1/5	7/35	1/5	8/40

Примечание:

*зона задержка до 15 мм считалась как слабая антибиотикочувствительность,

**до 20 мм – средняя,

***более 20 – высокая степень чувствительности (МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004).

- в числителе количество противомикробных препаратов

- в знаменателе % от общего числа

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *S.aureus* ATCC 25953 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.aureus</i> ATCC 25953								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0		5/100	0	0	5/100
неомицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
стрептомицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
тобромицин	5/100	0	0	3/60	2/40	0	0	0	5/100
норфлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	3/60	2/40	0	0	5/100
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
офлоксацин	5/100	0	0	0	3/60	2/40	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
доксициклин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксациллин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
ампициллин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
канамицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
эритромицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
левомицетин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	5/100	0

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *S.epidermidis* ATCC 14990 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	5/100	0	0	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
стрептомицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
тобромицин	5/100	0	0	0	0	5/100	0	0	5/100
норфлоксацин	0	5/100	0	5/100	0	0	0	0	5/100
энрофлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
офлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
доксикалин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксикалин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
ампициллин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
канамицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
эритромицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	0	5/100	0	5/100	0	0
левомицетин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *S.dysgalactiae* ATCC 27957 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.dysgalactiae</i> ATCC 27957								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
стрептомицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
тобромицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
норфлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
ципрофлоксацин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
офлоксацин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
доксициклин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксациллин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
ампициллин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
канамицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
левомицетин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *Str. agalactiae* ATCC 12386 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.agalactiae</i> ATCC 12386								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
стрептомицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
тобромицин	0	3/60	2/40	0	2/40	3/60	0	0	5/100
норфлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	5/100	0
офлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
доксициклин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксиклав	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
ампициллин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
канамицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100	0
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
левомицетин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *S.pyogenes* ATCC 19615 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
стрептомицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
тобромицин	5/100	0	0	0	0	5/100	0	0	5/100
норфлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	3/60	2/40	0	0	5/100
офлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
доксикалин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100	0
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксикллин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
ампициллин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
канамицин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
левомицетин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *S.enteritidis* ATCC 13076 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>S.enteritidis</i> ATCC 13076								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
стрептомицин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тобромицин	0	5/100	0	5/100	0	0	5/100	0	0
норфлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	2/40	3/60
офлоксацин	5/100	0	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100	0
доксциклин	0	3/60	2/40	0	5/100	0	0	3/60	2/40
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксциллин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
ампициллин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
канамицин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	5/100	0	0	2/40	3/60	0
левомицетин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *P.vulgaris* ATCC 6380 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>P.vulgaris</i> ATCC 6380								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
стрептомицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
тобромицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
норфлоксацин	3/60	2/40	0	0	5/100	0	0	0	5/100
энрофлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
ципрофлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
офлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
доксциклин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксциллин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
ампициллин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
канамицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	2/40	3/60	0	0	5/100	0
левомицетин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100	0

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *P.aeruginosa* ATCC27853 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853								
	до контакта с Арговит			после контакта с Арговит			после контакта с Арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
стрептомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
тобромицин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
норфлоксацин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
энрофлоксацин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0
ципрофлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
офлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
доксидиклин	5/100	0	0	0	5/100	0	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксиклав	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
ампициллин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
канамицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
левомицетин	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

ПРИЛОЖЕНИЕ О

Изменение антибактериальной чувствительности референтного штамма *E. coli* ATCC 25922 при культивировании с препаратом Арговит и лекарственной композицией Арговит-Д

Препарат	<i>E. coli</i> ATCC 25922								
	до контакта с арговит			после контакта с арговит			после контакта с арговит-Д		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
гентамицин	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100
неомицин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
стрептомицин	5/100	0	0	0	0	5/100	0	0	5/100
тобромицин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100
норфлоксацин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
энрофлоксацин	0	0	5/100	0	5/100	0	0	2/40	3/60
ципрофлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
офлоксацин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100
тетрациклин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	5/100	0
доксициклин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
окситетрациклин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
амоксциллин	0	5/100	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
ампициллин	0	5/100	0	0	3/60	2/40	0	0	5/100
канамицин	0	5/100	0	0	0	5/100	0	0	5/100
цефтиофур	5/100	0	0	5/100	0	0	5/100	0	0
цефотаксимом	0	5/100	0	0	5/100	0	0	3/60	2/40
эритромицин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
полимиксин	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
рифампицин	5/100	0	0	0	5/100	0	5/100	0	0
левомицетин	5/100	0	0	5/100	0	0	0	0	5/100

Примечание:

R – устойчивые микроорганизмы,

I – промежуточные микроорганизмы,

S – чувствительные микроорганизмы,

- в числителе количество противомикробных препаратов, - в знаменателе % от общего числа,

н.д. – нет данных согласно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (CA-SFM, 2006) и методическим указаниям МУК 4.12.1890-04.

АРГОВИТ

Микроорганизм	Метробиотик			Арговит		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7
Гентамицин						
<i>S.pyogenes</i>	13,6±0,4	12,1±0,5	-11	19,2±0,2	21,5±0,3	12
<i>S.aureus</i>	14,5±0,1	13,2±0,1	-9	18,5±0,1	21,7±0,1	17,3
<i>E. coli</i>	12,9±0,5	12,7±0,4	-1,6	18,3±0,4	20,5±0,6	12
<i>S.enteritidis</i>	13,7±0,1	12,6±0,2	-8	18,9±0,1	21,3±0,1	12,7
<i>P.vulgaris</i>	13,7±0,7	12,3±0,7	-10,2	18,6±0,2	21,9±0,7	17,7
Неомицин						
<i>S.pyogenes</i>	11,6±0,3	14,8±0,1	27,6	17,2±0,1	18,1±0,7	5,2
<i>S.aureus</i>	11,5±0,5	14,2±0,7	23,5	17,5±0,3	18,7±0,1	6,8
<i>E. coli</i>	13,9±0,1	17,1±0,1	23	18,3±0,1	18,5±0,4	1,1
<i>S.enteritidis</i>	12,7±0,7	16,4±0,4	29,1	17,9±0,6	18,3±0,1	2,2
<i>P.vulgaris</i>	13,7±0,1	16,5±0,2	20,4	18,6±0,1	18,9±0,5	1,6
Стрептомицин						
<i>S.pyogenes</i>	19,6±0,4	16,1±0,3	-17,9	17,1±0,1	18,1±0,7	5,8
<i>S.aureus</i>	20,1±0,1	16,2±0,1	-19,4	17,5±0,4	18,2±0,1	4
<i>E.coli</i>	19,9±0,3	15,1±0,6	-24,1	17,3±0,1	17,5±0,3	1,2
<i>S.enteritidis</i>	20,3±0,1	15,4±0,1	-21,4	17,5±0,2	18,3±0,1	4,6
<i>P.vulgaris</i>	19,7±0,7	15,3±0,7	-22,3	17,6±0,4	18,5±0,5	5,1
Норфлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0
<i>S.aureus</i>	16,1±0,1	12,2±0,4	-24,2	16,5±0,2	17,2±0,1	4,2
<i>E.coli</i>	16,2±0,7	12,1±0,1	-25,3	15,9±0,1	17,6±0,7	10,7
<i>S.enteritidis</i>	16,3±0,1	12,9±0,2	-20,8	16,5±0,4	17,3±0,1	4,8
<i>P.vulgaris</i>	16,4±0,4	12,2±0,6	-25,6	15,9±0,2	17,5±0,4	10,1
Энрофлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	18,9±0,4	17,1±0,3	-9,5	18,7±0,1	17,4±0,5	-6,9
<i>S.aureus</i>	19,5±0,1	17,2±0,5	-11,8	18,5±0,5	17,2±0,2	-7
<i>E.coli</i>	19,4±0,6	18,1±0,1	-6,7	19,9±0,1	18,5±0,7	-7
<i>S.enteritidis</i>	19,3±0,1	17,9±0,7	-7,2	18,5±0,4	17,3±0,1	-6,5
<i>Pr.vulgaris</i>	19,4±0,2	17,2±0,2	-11,3	18,9±0,2	16,2±0,4	-14,3
Ципрофлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	18,1±0,1	16,7±0,6	-7,7	16,7±0,1	19,4±0,1	16,2
<i>S.aureus</i>	18,0±0,2	17,2±0,1	-4,4	17,5±0,1	19,2±0,1	9,7
<i>E.coli</i>	17,8±0,7	16,1±0,4	-9,5	16,9±0,1	19,5±0,1	15,4
<i>S.enteritidis</i>	18,3±0,1	17,2±0,1	-6	16,5±0,1	18,7±0,1	13,3
<i>Pr.vulgaris</i>	18,4±0,7	16,2±0,7	-11,9	16,9±0,1	19,2±0,1	13,6
Офлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	16,8±0,6	16,7±0,1	-0,6	0	18,2±0,1	100
<i>S.aureus</i>	17,4±0,4	16,5±0,1	-5,2	0	18,4±0,1	100
<i>E.coli</i>	17,6±0,1	15,7±0,1	-10,8	0	18,6±0,1	100
<i>S.enteritidis</i>	17,5±0,3	15,5±0,1	-11,4	0	18,3±0,1	100
<i>Pr.vulgaris</i>	17,2±0,1	16,6±0,1	-3,5	0	18,5±0,1	100
Левифлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	17,7±0,7	18,9±0,1	6,8	16,5±0,1	17,9±0,2	8,5
<i>S.aureus</i>	17,3±0,1	18,6±0,2	7,5	16,7±0,2	18,7±0,1	12
<i>E.coli</i>	17,7±0,2	18,7±0,7	5,6	17,5±0,1	18,4±0,7	5,1
<i>S.enteritidis</i>	17,6±0,1	18,5±0,1	5,1	16,3±0,5	17,9±0,1	9,8
<i>Pr.vulgaris</i>	17,7±0,4	18,8±0,6	6,2	17,5±0,3	17,6±0,4	0,6
Тетрациклин						

1	2	3	4	5	6	7
<i>S.pyogenes</i>	18,1±0,2	17,7±0,6	-2,2	0	17,7±0,7	100
<i>S.aureus</i>	18,2±0,1	17,2±0,2	-5,5	0	17,5±0,1	100
<i>E.coli</i>	18,5±0,7	17,1±0,4	-7,6	0	16,9±0,4	100
<i>S.enteritidis</i>	18,3±0,1	17,2±0,1	-6	0	16,5±0,6	100
<i>Pr.vulgaris</i>	0	0	0	0	16,9±0,2	100
Доксициклин						
<i>S.pyogenes</i>	16,1±0,7	13,7±0,7	-14,9	16,7±0,2	15,7±0,3	-6
<i>S.aureus</i>	16,2±0,4	14,2±0,4	-12,3	16,5±0,1	16,2±0,1	-1,8
<i>E.coli</i>	15,9±0,1	14,1±0,1	-11,3	15,9±0,6	15,8±0,5	-0,6
<i>S.enteritidis</i>	16,5±0,3	15,2±0,2	-7,9	15,5±0,1	14,9±0,1	-3,9
<i>Pr.vulgaris</i>	15,8±0,1	14,3±0,4	-9,5	16,9±0,4	16,2±0,2	-4,1
Окситетрациклин						
<i>S.pyogenes</i>	22,1±0,7	17,7±0,1	-19,9	22,7±0,1	18,2±0,3	-19,8
<i>S.aureus</i>	22,2±0,1	18,1±0,2	-18,6	23,5±0,4	19,2±0,1	-18,3
<i>E.coli</i>	21,9±0,5	17,7±0,1	-19,2	22,9±0,1	18,6±0,7	-18,8
<i>S.enteritidis</i>	21,5±0,1	18,2±0,6	-15,3	23,5±0,7	19,9±0,1	-15,3
<i>Pr.vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0
Бензилпенициллин						
<i>S.pyogenes</i>	16,1±0,1	14,9±0,3	-7,4	15,7±0,1	16,2±0,2	3,2
<i>S.aureus</i>	15,2±0,6	15,1±0,1	-0,7	16,3±0,4	16,5±0,1	1,2
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0
<i>S.enteritidis</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Pr.vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин						
<i>S.pyogenes</i>	13,1±0,2	11,9±0,1	-9,2	14,9±0,2	18,7±0,2	25,5
<i>S.aureus</i>	13,2±0,1	11,1±0,5	-15,9	15,4±0,1	18,8±0,1	22,1
<i>E.coli</i>	12,7±0,4	11,7±0,3	-7,9	14,9±0,5	18,7±0,6	25,5
<i>S.enteritidis</i>	11,7±0,1	11,3±0,1	-3,4	15,3±0,1	18,9±0,1	23,5
<i>Pr.vulgaris</i>	13,8±0,7	10,5±0,2	-23,9	15,5±0,7	18,4±0,4	18,7
Ампициллин						
<i>S.pyogenes</i>	15,1±0,7	10,9±0,1	-27,8	15,9±0,2	16,7±0,1	5
<i>S.aureus</i>	15,2±0,1	11,1±0,7	-27	16,4±0,1	16,8±0,7	2,4
<i>E.coli</i>	14,9±0,4	10,7±0,1	-28,2	15,9±0,4	17,7±0,4	11,3
<i>S.enteritidis</i>	15,5±0,1	11,3±0,4	-27,1	16,3±0,1	16,9±0,1	3,7
<i>Pr.vulgaris</i>	15,8±0,2	10,5±0,2	-33,5	16,5±0,7	17,4±0,2	5,4
Карбециллин						
<i>S.pyogenes</i>	13,1±0,3	15,9±0,2	21,4	20,5±0,1	22,7±0,1	10,7
<i>S.aureus</i>	13,2±0,1	15,1±0,7	14,4	19,4±0,1	20,9±0,1	7,7
<i>E.coli</i>	12,7±0,7	15,7±0,1	23,6	19,9±0,1	21,7±0,1	9
<i>S.enteritidis</i>	13,7±0,2	16,1±0,4	17,5	20,3±0,1	21,9±0,1	7,9
<i>Pr.vulgaris</i>	11,8±0,4	15,2±0,5	28,8	20,5±0,1	21,7±0,1	5,8
Цефтиофур						
<i>S.pyogenes</i>	17,1±0,1	15,9±0,4	-7	16,5±0,1	16,9±0,1	2,4
<i>S.aureus</i>	16,2±0,2	15,6±0,1	-3,7	16,3±0,1	16,5±0,5	1,2
<i>E.coli</i>	16,7±0,6	15,7±0,2	-6	15,9±0,2	16,7±0,3	5
<i>S.enteritidis</i>	16,7±0,4	16,4±0,7	-1,8	16,3±0,4	16,8±0,4	3,1
<i>Pr.vulgaris</i>	16,8±0,5	15,4±0,3	-8,3	15,5±0,1	16,6±0,7	7,1
Цефтазидин						
<i>S.pyogenes</i>	17,7±0,1	16,9±0,5	-4,5	16,5±0,1	16,9±0,1	2,4
<i>S.aureus</i>	18,2±0,3	15,6±0,1	-14,3	16,3±0,1	16,7±0,1	2,4
<i>E.coli</i>	17,7±0,1	16,7±0,4	-5,6	16,7±0,1	16,9±0,1	1,2
<i>S.enteritidis</i>	17,8±0,6	16,4±0,1	-7,9	16,3±0,1	16,8±0,1	3,1
<i>Pr.vulgaris</i>	17,6±0,4	17,4±0,2	-1,1	16,5±0,1	16,7±0,1	1,2
Полимиксин						
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0
<i>S.aureus</i>	0	0	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7
<i>E.coli</i>	11,7±0,1	13,7±0,1	7,1	17,2±0,5	17,6±0,1	2,3
<i>S.enteritidis</i>	12,6±0,5	13,5±0,7	7,1	16,3±0,4	17,9±0,6	9,8
<i>Pr.vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0
Рифампицин						
<i>S.pyogenes</i>	14,8±0,1	13,7±0,1	-7,4	0	0	0
<i>S.aureus</i>	15,4±0,4	14,5±0,7	-5,8	0	0	0
<i>E.coli</i>	14,6±0,6	14,7±0,2	-0,7	0	0	0
<i>S.enteritidis</i>	15,5±0,1	13,5±0,1	-12,9	0	0	0
<i>Pr.vulgaris</i>	15,7±0,2	14,1±0,3	-10,2	0	0	0
Левомецитин						
<i>S.pyogenes</i>	16,9±0,3	16,7±0,5	-1,2	0	0	0
<i>S.aureus</i>	17,7±0,1	16,5±0,1	-6,8	0	0	0
<i>E.coli</i>	17,6±0,6	15,7±0,8	-10,8	0	0	0
<i>S.enteritidis</i>	17,7±0,2	15,5±0,1	-12,4	0	0	0
<i>Pr.vulgaris</i>	17,6±0,4	16,6±0,7	-5,7	0	0	0

Микроорганизм	Тетраметр			Арговит-Д		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7
Гентамицин						
<i>S.pyogenes</i>	15,6±0,3	16,9±0,6	8,3	17,3±0,7	20,7±0,6	19,6
<i>S.aureus</i>	15,7±0,1	16,6±0,1	5,7	16,9±0,1	20,3±0,1	20,1
<i>E.coli</i>	15,2±0,5	15,9±0,7	4,6	17,3±0,6	20,1±0,2	16,2
<i>S.enteritidis</i>	15,4±0,1	17,4±0,1	13	18,4±0,4	19,7±0,4	7,1
<i>Pr.vulgaris</i>	15,1±0,2	15,5±0,4	2,3	17,5±0,2	19,6±0,3	12
Неомицин						
<i>S.pyogenes</i>	15,7±0,6	17,5±0,2	11,5	18,2±0,4	18,7±0,2	2,7
<i>S.aureus</i>	15,4±0,2	16,9±0,1	9,4	17,9±0,1	18,5±0,1	3,3
<i>E.coli</i>	17,2±0,4	17,4±0,4	1,2	17,5±0,6	18,7±0,7	6,9
<i>S.enteritidis</i>	16,1±0,7	17,7±0,1	9,9	17,4±0,1	18,7±0,3	7,5
<i>Pr.vulgaris</i>	16,1±0,1	16,9±0,6	4,5	17,9±0,3	18,5±0,1	3,3
Стрептомицин						
<i>S.pyogenes</i>	19,9±0,4	17,8±0,1	-10,5	18,2±0,7	18,8±0,6	3,3
<i>S.aureus</i>	19,4±0,6	17,9±0,4	-7,7	19,1±0,1	19,5±0,1	2,1
<i>E.coli</i>	20,2±0,2	17±0,1	-15,8	18,5±0,5	18,7±0,4	1,1
<i>S.enteritidis</i>	19,5±0,1	16,5±0,1	-15,4	18,2±0,1	18,6±0,1	2,2
<i>Pr.vulgaris</i>	20,1±0,4	16,9±0,2	-15,9	17,5±0,2	18,4±0,4	5,1
Норфлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	15,2±0,3	15,5±0,2	2	18,1±0,6	18,7±0,7	3,3
<i>S.aureus</i>	14,9±0,1	15,7±0,1	5,4	17,7±0,1	18,5±0,1	4,5
<i>E.coli</i>	15,2±0,5	16,1±0,4	5,9	17,1±0,2	17,9±0,4	4,7
<i>S.enteritidis</i>	15,1±0,1	15,8±0,1	4,6	17,4±0,1	17,7±0,2	1,7
<i>Pr.vulgaris</i>	15,1±0,7	15,6±0,6	3,3	17,3±0,7	18,3±0,6	5,8
Энрофлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	19,2±0,4	17,8±0,1	-7,3	19,3±0,7	18,8±0,4	-2,6
<i>S.aureus</i>	19,4±0,1	17,9±0,4	-7,7	19,1±0,3	18,5±0,1	-3,1
<i>E.coli</i>	20,2±0,6	18,4±0,7	-8,9	20,4±0,1	19,7±0,6	-3,4
<i>S.enteritidis</i>	19,4±0,2	18,5±0,2	-4,6	19,2±0,5	18,6±0,2	-3,1
<i>Pr.vulgaris</i>	19,6±0,7	18,9±0,1	-3,6	19,5±0,1	18,4±0,7	-5,6
Ципрофлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	19,2±0,1	18,8±0,4	-2,1	19,8±0,1	20,8±0,1	5
<i>S.aureus</i>	19,4±0,6	17,9±0,1	-7,7	19,1±0,5	19,5±0,2	2,1
<i>E.coli</i>	18,7±0,1	18,4±0,3	-1,6	20,4±0,1	20,7±0,1	1,5
<i>S.enteritidis</i>	19,5±0,4	18,5±0,1	-5,1	19,5±0,3	21,6±0,4	10,8
<i>Pr.vulgaris</i>	19,2±0,2	18,9±0,7	-1,6	19,7±0,7	20,4±0,6	3,6
Офлоксацин						
<i>S.pyogenes</i>	16,6±0,6	16,1±0,8	-3	15,3±0,7	17,8±0,1	16,3
<i>S.aureus</i>	16,4±0,1	15,9±0,1	-3	15,1±0,4	18,5±0,7	22,5
<i>E.coli</i>	16,3±0,5	16,1±0,7	-1,2	15,4±0,1	16,7±0,1	8,4
<i>S.enteritidis</i>	16,5±0,3	16,3±0,1	-1,2	16,2±0,2	16,6±0,4	2,5
<i>Pr.vulgaris</i>	16,3±0,7	16,1±0,7	-1,2	15,1±0,3	16,9±0,2	11,9
Тетрациклин						
<i>S.pyogenes</i>	17,2±0,4	17,7±0,1	2,9	0	15,7±0,2	100
<i>S.aureus</i>	17,4±0,2	17,9±0,3	2,9	0	16,1±0,1	100
<i>E.coli</i>	16,7±0,6	17,2±0,1	3	0	16,4±0,4	100
<i>S.enteritidis</i>	16,5±0,1	17,3±0,4	4,8	0	17,2±0,2	100
<i>Pr.vulgaris</i>	18,2±0,4	18,9±0,7	3,8	0	16,2±0,6	100
Доксициклин						

1	2	3	4	5	6	7
<i>S.pyogenes</i>	15,2±0,1	14,9±0,4	-2	15,3±0,2	16,7±0,1	9,1
<i>S.aureus</i>	15,7±0,2	14,7±0,1	-6,4	14,9±0,5	17,3±0,3	16,1
<i>E.coli</i>	15,2±0,1	14,9±0,7	-2	16,1±0,1	16,7±0,1	3,7
<i>S.enteritidis</i>	15,4±0,5	15,2±0,4	-1,3	15,4±0,7	15,7±0,4	1,9
<i>Pr.vulgaris</i>	15,1±0,7	14,8±0,3	-2	15,5±0,4	17,2±0,6	11
Окситетрациклин						
<i>S.pyogenes</i>	23,2±0,2	18,7±0,1	-19,4	21,7±0,5	19,3±0,5	-11
<i>S.aureus</i>	23,4±0,4	17,9±0,2	-23,5	22,1±0,1	19,5±0,1	-11,8
<i>E.coli</i>	23,3±0,6	18,2±0,4	-21,9	21,4±0,3	18,9±0,4	-11,7
<i>S.enteritidis</i>	24,5±0,1	19,3±0,1	-21,2	22,2±0,7	19,7±0,2	-11,3
<i>Pr.vulgaris</i>	22,6±0,2	18,4±0,7	-18,6	21,6±0,1	19,9±0,6	-7,9
Бензилпенициллин						
<i>S.pyogenes</i>	17,6±0,1	15,9±0,4	-9,6	16,3±0,1	16,7±0,2	2,4
<i>S.aureus</i>	17,9±0,2	16,3±0,1	-8,9	15,9±0,7	16,2±0,7	1,9
<i>E.coli</i>	17,2±0,4	15,9±0,3	-7,5	15,3±0,2	16,1±0,4	5,2
<i>S.enteritidis</i>	17,3±0,1	15,4±0,7	-11	15,4±0,1	15,7±0,6	1,9
<i>Pr.vulgaris</i>	17,1±0,6	15,5±0,4	-9,3	15,5±0,6	16,3±0,1	5,2
Амоксициллин						
<i>S.pyogenes</i>	14,5±0,1	12,5±0,6	-13,8	16,1±0,1	18,5±0,5	14,9
<i>S.aureus</i>	13,9±0,2	12,1±0,2	-12,9	14,9±0,4	17,9±0,3	20,1
<i>E.coli</i>	13,7±0,7	11,9±0,4	-13,1	15,6±0,2	18,1±0,7	16
<i>S.enteritidis</i>	14,3±0,1	12,4±0,1	-13,3	16,1±0,1	18,8±0,4	16,8
<i>Pr.vulgaris</i>	14,4±0,5	12,2±0,3	-15,3	15,7±0,7	17,6±0,1	12,1
Ампициллин						
<i>S.pyogenes</i>	17,5±0,1	15,4±0,7	-12	17,1±0,6	17,5±0,4	2,3
<i>S.aureus</i>	16,9±0,1	15,1±0,4	-10,6	16,7±0,4	17,9±0,2	7,2
<i>E.coli</i>	17,2±0,6	14,9±0,2	-13,4	17,3±0,2	18,1±0,1	4,6
<i>S.enteritidis</i>	17,3±0,4	15,4±0,1	-11	17,1±0,7	17,8±0,4	4,1
<i>Pr.vulgaris</i>	18,1±0,1	15,2±0,6	-16	17,5±0,1	17,6±0,6	0,6
Карбенициллин						
<i>S.pyogenes</i>	18,2±0,2	16,5±0,1	-9,3	19,3±0,4	20,7±0,1	7,2
<i>S.aureus</i>	17,4±0,1	16,7±0,5	-4	18,9±0,7	21,3±0,6	12,7
<i>E.coli</i>	18,2±0,7	17,3±0,1	-4,9	19,1±0,1	19,7±0,1	3,1
<i>S.enteritidis</i>	17,1±0,5	16,8±0,7	-1,7	19,4±0,6	20,7±0,7	6,7
<i>Pr.vulgaris</i>	17,1±0,1	16,6±0,4	-2,9	18,7±0,2	20,6±0,4	10,2
Цефтиофур						
<i>S.pyogenes</i>	16,9±0,7	16,7±0,1	-1,2	16,7±0,7	17,7±0,2	6
<i>S.aureus</i>	17,3±0,4	16,8±0,5	-2,9	16,8±0,3	16,9±0,5	0,6
<i>E.coli</i>	17,1±0,1	16,7±0,2	-2,3	17,1±0,1	17,3±0,7	1,2
<i>S.enteritidis</i>	16,4±0,7	16,3±0,7	-0,6	16,3±0,5	16,7±0,1	2,4
<i>Pr.vulgaris</i>	16,7±0,2	16,5±0,1	-1,2	16,6±0,1	17,9±0,4	7,8
Цефотаксимом						
<i>S.pyogenes</i>	16,9±0,4	16,7±0,1	-1,2	17,1±0,2	17,7±0,1	3,5
<i>S.aureus</i>	17,1±0,1	16,9±0,6	-1,2	17,3±0,7	17,4±0,3	0,6
<i>E.coli</i>	16,7±0,7	16,0±0,2	-4,2	16,4±0,2	17,2±0,7	4,9
<i>S.enteritidis</i>	16,3±0,2	16,1±0,1	-1,2	17,3±0,4	17,4±0,1	0,6
<i>Pr.vulgaris</i>	16,5±0,4	16,4±0,7	-0,6	17,4±0,6	17,6±0,4	1,1
Линкомицин						
<i>S.pyogenes</i>	17,6±0,1	18,7±0,1	6,2	18,3±0,2	17,7±0,1	-3,2
<i>S.aureus</i>	17,4±0,5	18,9±0,3	8,6	19,1±0,8	18,1±0,2	-5,2
<i>E.coli</i>	17,7±0,1	19,1±0,7	7,9	18,4±0,1	17,7±0,6	-3,8
<i>S.enteritidis</i>	18,2±0,7	18,3±0,1	0,5	18,2±0,6	17,6±0,4	-3,3
<i>Pr.vulgaris</i>	17,3±0,4	18,5±0,5	6,9	18,5±0,4	17,9±0,7	-3,2
Полимиксин						
<i>S.pyogenes</i>	13,9±0,1	13,4±0,1	-3,6	18,2±0,6	18,8±0,1	3,3
<i>S.aureus</i>	14,7±0,2	13,9±0,7	-5,4	17,2±0,3	17,5±0,4	1,7
<i>E.coli</i>	14,2±0,1	13,7±0,1	-3,5	16,5±0,1	17,7±0,1	7,3

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
<i>S.enteritidis</i>	13,7±0,4	13,5±0,6	-1,4	16,7±0,4	16,9±0,7	1,2
<i>Pr.vulgaris</i>	14,5±0,7	12,9±0,4	-11	17,2±0,1	18,5±0,2	7,6
Рифампицин						
<i>S.pyogenes</i>	15,9±0,2	14,4±0,1	-9,4	0	0	0
<i>S.aureus</i>	15,7±0,1	15,6±0,6	-0,6	0	0	0
<i>E.coli</i>	15,2±0,5	14,7±0,1	-3,3	0	0	0
<i>S.enteritidis</i>	15,7±0,3	14,5±0,4	-7,6	0	0	0
<i>Pr.vulgaris</i>	15,5±0,1	13,9±0,7	-10,3	0	0	0
Левомецитин						
<i>S.pyogenes</i>	16,4±0,5		1,8	0	14,7±0,7	100
<i>S.aureus</i>	16,3±0,4	16,9±0,2	3,7	0	15,4±0,1	100
<i>E.coli</i>	16,1±0,2	17,1±0,3	6,2	0	14,9±0,5	100
<i>S.enteritidis</i>	16,2±0,1	17,3±0,1	6,8	0	15,2±0,1	100
<i>Pr.vulgaris</i>	16,1±0,7	17,7±0,4	9,9	0	15,3±0,4	100

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Чувствительность изолятов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Лактобай

Микроорганизм	Форма мастита								
	субклиническая			серозная			катаральная		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Неомицин									
<i>S.aureus</i>	16,4±0,9	14,2±0,1	-13,4	18,2±0,5	17,3±0,3	-4,9	17,5±0,1	0	-100
<i>S.epidermidis</i>	16,2±0,1	13,4±0,3	-17,3	19,4±0,7	17,5±0,1	-9,8	17,2±0,3	0	-100
<i>S.dysgalactiae</i>	15,9±0,2	15,1±0,1	-5,0	18,1±0,1	16,4±0,4	-9,4	16,3±0,5	0	-100
<i>S.agalactiae</i>	15,8±0,7	13,8±0,4	-12,7	18,3±0,2	17,2±0,2	-6,0	17,4±0,1	0	-100
<i>S.pyogenes</i>	16,5±0,1	14,5±0,2	-12,1	18,5±0,1	17,1±0,1	-7,6	17,3±0,2	0	-100
<i>E.coli</i>	15,7±0,3	14,7±0,1	-6,4	17,5±0,2	17,4±0,1	-0,6	17,9±0,1	0	-100
Стрептомицин									
<i>S.aureus</i>	15,5±0,1	0	-100	17,5±0,1	16,7±0,3	-4,6	18,5±0,3	16,2±0,1	-12,4
<i>S.epidermidis</i>	14,2±0,3	0	-100	18,2±0,2	15,3±0,1	-15,9	18,2±0,1	15,1±0,5	-17,0
<i>S.dysgalactiae</i>	15,3±0,1	0	-100	17,5±0,4	17,1±0,2	-2,3	17,9±0,2	17,1±0,1	- 4,5
<i>S.agalactiae</i>	16,1±0,2	0	-100	18,1±0,1	16,2±0,4	-10,5	18,1±0,1	15,7±0,4	-13,2
<i>S.pyogenes</i>	15,3±0,1	0	-100	17,3±0,3	16,5±0,1	-4,6	19,3±0,1	16,4±0,1	-15,0
<i>E.coli</i>	14,9±0,2	0	-100	17,4±0,1	16,2 ±0,2	-6,9	19,1±0,4	16,1±0,2	-15,7
Гентамицин									
<i>S.aureus</i>	19,5±0,3	16,2±0,6	-16,9	18,3±0,3	16,4±0,2	-10,4	18,4±0,1	17,7±0,1	-3,8
<i>S.epidermidis</i>	19,2±0,1	16,2±0,1	-15,6	17,2±0,1	16,3±0,3	-5,2	17,6±0,7	16,5±0,3	-6,2
<i>S.dysgalactiae</i>	19,4±0,2	17,1±0,1	-11,8	17,4±0,2	17,1±0,1	-1,7	17,7±0,4	17,2±0,5	-2,8
<i>S.agalactiae</i>	19,1±0,4	15,8±0,2	-17,3	16,1±0,1	15,9±0,4	-1,2	16,6±0,1	16,3±0,7	-1,8
<i>S.pyogenes</i>	19,3±0,1	16,3±0,3	-15,5	17,3±0,4	16,5±0,1	-4,6	17,6±0,3	16,9±0,1	-4,0
<i>E.coli</i>	19,7±0,6	16,1±0,1	-18,3	16,7±0,1	16,6±0,7	-0,6	16,9±0,1	16,7±0,2	-1,2
Канамицин									
<i>S.aureus</i>	18,3±0,4	15,7±0,2	-14,2	18,7±0,1	0	-100	17,7±0,1	16,7±0,2	-5,6
<i>S.epidermidis</i>	17,4±0,7	15,5±0,1	-10,9	18,4±0,7	0	-100	16,4±0,4	15,7±0,1	-4,3
<i>S.dysgalactiae</i>	17,5±0,1	16,6±0,3	-5,1	17,7±0,4	0	-100	17,7±0,6	16,9±0,7	-4,5
<i>S.agalactiae</i>	16,4±0,4	16,3±0,7	-0,6	18,4±0,1	0	-100	17,6±0,3	16,5±0,1	-6,2
<i>S.pyogenes</i>	17,3±0,1	14,9±0,1	-13,9	19,3±0,2	0	-100	18,3±0,1	16,9±0,5	-7,6
<i>E.coli</i>	16,5±0,3	15,6±0,2	-5,4	19,5±0,4	0	-100	17,7±0,7	16,7±0,7	-5,6
Энрофлоксацин									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>S.aureus</i>	20,7±0,1	0	-100	18,6±0,1	18,5±0,7	-0,5	18,4±0,3	17,8±0,1	-3,3
<i>S.epidermidis</i>	19,3±0,4	0	-100	18,5±0,3	17,9±0,1	-3,2	18,6±0,1	17,9±0,5	-3,7
<i>S.dysgalactiae</i>	21,2±0,7	0	-100	19,2±0,1	18,9±0,3	-1,6	19,1±0,2	18,6±0,1	-2,6
<i>S.agalactiae</i>	19,4±0,1	0	-100	19,4±0,7	18,6±0,1	-4,1	19,4±0,1	18,5±0,3	-4,6
<i>S.pyogenes</i>	20,3±0,2	0	-100	20,3±0,1	18,9±0,2	-6,9	20,2±0,4	18,5±0,1	-8,4
<i>E.coli</i>	21,1±0,1	0	-100	21,1±0,7	18,8±0,4	-10,9	20,5±0,1	18,4±0,7	-10,2
Офлоксацин									
<i>S.aureus</i>	13,1±0,1	14,6±0,1	11,4	17,1±0,7	15,6±0,1	-8,8	16,4±0,4	0	-100
<i>S.epidermidis</i>	13,2±0,4	15,1±0,6	14,4	16,2±0,1	15,1±0,2	-6,8	16,2±0,1	0	-100
<i>S.dysgalactiae</i>	13,8±0,1	14,6±0,4	5,8	16,8±0,6	15,6±0,3	-7,1	16,2±0,3	0	-100
<i>S.agalactiae</i>	13,3±0,7	14,4±0,1	8,3	17,3±0,1	16,4±0,1	-5,2	16,3±0,3	0	-100
<i>S.pyogenes</i>	13,5±0,2	14,3±0,2	6,0	16,5±0,1	16,1±0,4	-2,4	16,2±0,1	0	-100
<i>E.coli</i>	13,3±0,1	15,1±0,4	13,5	17,3±0,7	15,4±0,2	-11	17,1±0,6	0	-100
Ципрофлоксацин									
<i>S.aureus</i>	21,4±0,4	17,6±0,1	-17,7	18,4±0,4	17,1±0,1	-7,1	18,1±0,2	17,6±0,4	-2,8
<i>S.epidermidis</i>	21,7±0,1	17,1±0,3	-21,2	18,3±0,1	16,7±0,7	-8,7	18,3±0,7	17,7±0,1	-3,3
<i>S.dysgalactiae</i>	22,2±0,2	17,6±0,1	-20,7	19,2±0,2	16,9±0,1	-12	18,2±0,1	17,30,6	-4,9
<i>S.agalactiae</i>	21,3±0,1	17,4±0,7	-18,3	18,7±0,5	17,1±0,4	-8,5	18,1±0,6	17,9±0,1	-1,1
<i>S.pyogenes</i>	21,2±0,7	18,1±0,1	-14,6	18,2±0,1	17,3±0,1	-4,9	17,6±0,1	17,1±0,8	-2,8
<i>E.coli</i>	21,1±0,5	17,4±0,5	-17,5	18,1±0,7	17,4±0,3	-3,9	18,1±0,2	17,4±0,7	-3,9
Тетрациклин									
<i>S.aureus</i>	17,1±0,3	0	-100	17,1±0,4	0	-100	17,1±0,1	16,2±0,7	-4,7
<i>S.epidermidis</i>	16,9±0,1	0	-100	16,9±0,1	0	-100	16,7±0,4	16,3±0,1	-2,4
<i>S.dysgalactiae</i>	16,5±0,2	0	-100	16,8±0,6	0	-100	16,9±0,1	16,8±0,5	-0,6
<i>S.agalactiae</i>	17,4±0,1	0	-100	17,7±0,1	0	-100	17,8±0,2	17,1±0,1	-3,9
<i>S.pyogenes</i>	17,1±0,6	0	-100	17,2±0,3	0	-100	17,4±0,1	16,4±0,3	-5,7
<i>E.coli</i>	17,4±0,4	0	-100	17,4±0,1	0	-100	17,4±0,2	16,2±0,1	-6,9
Доксициклин									
<i>S.aureus</i>	16,1±0,1	0	-100	16,1±0,1	0	-100	18,1±0,1	17,1±0,1	-5,5
<i>S.epidermidis</i>	16,3±0,7	0	-100	17,3±0,3	0	-100	17,4±0,3	16,7±0,3	-4,0
<i>S.dysgalactiae</i>	16,5±0,1	0	-100	16,5±0,1	0	-100	17,2±0,1	17,1±0,1	-0,6
<i>S.agalactiae</i>	16,6±0,4	0	-100	17,6±0,7	0	-100	17,5±0,6	16,8±0,4	-4,0
<i>S.pyogenes</i>	16,2±0,1	0	-100	16,5±0,1	0	-100	17,6±0,1	17,4±0,1	-1,1
<i>E.coli</i>	16,1±0,3	0	-100	16,9±0,1	0	-100	17,7±0,4	17,5±0,2	-1,1
Бензилпенициллин									
<i>S.aureus</i>	0	0	0	13,1±0,1	0	-100	0	0	0
<i>S.epidermidis</i>	0	0	0	12,7±0,4	0	-100	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>S.dysgalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Карбенициллин									
<i>S.aureus</i>	17,8±0,6	19,7±0,1	10,6	19,3±0,6	17,3±0,1	-10,4	19,3±0,4	18,3±0,7	-5,2
<i>S.epidermidis</i>	18,2±0,2	19,2±0,4	5,5	19,2±0,1	18,2±0,6	-5,2	19,1±0,1	18,1±0,1	-5,2
<i>S.dysgalactiae</i>	18,3±0,1	20,3±0,1	10,9	19,5±0,4	17,4±0,1	-10,8	18,4±0,3	18,3±0,6	-0,6
<i>S.agalactiae</i>	18,2±0,1	20,1±0,2	10,4	19,1±0,1	17,1±0,3	-10,5	18,6±0,1	18,5±0,3	-0,6
<i>S.pyogenes</i>	17,5±0,3	19,5±0,1	11,4	19,5±0,7	18,1±0,1	-7,2	18,4±0,7	18,3±0,1	-0,6
<i>E.coli</i>	17,4±0,1	19,4±0,4	11,5	19,2±0,2	16,9±0,4	-12,0	18,4±0,1	17,9±0,4	-2,7
Ампициллин									
<i>S.aureus</i>	22,3±0,1	18,3±0,1	-17,9	23,5±0,7	17,1±0,2	-27,2	20,4±0,4	17,6±0,1	-13,7
<i>S.epidermidis</i>	23,1±0,4	17,1±0,6	-26	22,7±0,1	16,7±0,1	-26,4	19,7±0,4	17,7±0,2	-10,1
<i>S.dysgalactiae</i>	22,4±0,1	17,2±0,1	-23,2	24,2±0,2	16,4±0,3	-32,3	20,2±0,1	17,3±0,1	-14,3
<i>S.agalactiae</i>	23,6±0,6	16,7±0,4	-29,2	23,7±0,3	16,5±0,1	-30,4	20,5±0,1	17,5±0,4	-14,6
<i>S.pyogenes</i>	19,3±0,3	17,3±0,1	-10,4	24,3±0,1	16,8±0,3	-30,9	20,3±0,6	17,7±0,1	-12,8
<i>E.coli</i>	23,7±0,4	17,5±0,3	-26,2	23,5±0,5	17,3±0,1	-26,4	19,5±0,1	17,3±0,7	-11,3
Амоксициллин									
<i>S.aureus</i>	17,1±0,4	0	-100	17,3±0,1	0	-100	16,9±0,3	0	-100
<i>S.epidermidis</i>	16,8±0,1	0	-100	17,8±0,4	0	-100	16,7±0,7	0	-100
<i>S.dysgalactiae</i>	17,2±0,7	0	-100	17,6±0,1	0	-100	17,1±0,1	0	-100
<i>S.agalactiae</i>	16,6±0,3	0	-100	16,9±0,7	0	-100	16,6±0,4	0	-100
<i>S.pyogenes</i>	17,3±0,1	0	-100	17,5±0,1	0	-100	16,7±0,6	0	-100
<i>E.coli</i>	17,6±0,2	0	-100	17,8±0,1	0	-100	17,2±0,1	0	-100
Цефтиофур									
<i>S.aureus</i>	21,4±0,1	16,2±0,1	-24,3	17,4±0,7	16,7±0,4	-4,0	17,6±0,2	0	-100
<i>S.epidermidis</i>	20,8±0,6	15,9±0,3	-23,5	16,9±0,3	16,8±0,1	-0,6	18,2±0,1	0	-100
<i>S.dysgalactiae</i>	21,6±0,1	16,2±0,1	-25,0	17,6±0,1	17,3±0,6	-1,7	17,7±0,4	0	-100
<i>S.agalactiae</i>	21,1±0,4	16,1±0,7	-23,7	17,5±0,2	16,8±0,1	-4,0	17,5±0,7	0	-100
<i>S.pyogenes</i>	21,2±0,1	15,8±0,1	-25,5	17,2±0,1	17,1±0,3	-0,6	18,4±0,1	0	-100
<i>E.coli</i>	20,5±0,7	16,3±0,5	-20,5	17,7±0,4	16,8±0,1	-5,1	17,9±0,6	0	-100
Цефазолин									
<i>S.aureus</i>	15,7±0,7	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.epidermidis</i>	14,9±0,1	0	-100	0	0	0	0	0	0
<i>S.dysgalactiae</i>	15,2±0,6	0	-100	0	0	0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	15,8±0,1	0	-100	0	0	0	0	0	0

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

Чувствительность изолятов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного и катарального маститов у коров препаратом Арговит

Микроорганизм	Форма мастита								
	субклиническая			серозная			катаральная		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Неомицин									
<i>S.aureus</i>	16,6±0,3	17,1±0,1	3,0	17,9±0,2	18,2±0,4	1,7	16,6±0,2	17,7±0,4	6,6
<i>S.epidermidis</i>	17,3±0,1	17,4±0,2	0,6	18,4±0,1	18,5±0,1	0,5	17,3±0,1	18,1±0,1	4,6
<i>S.dysgalactiae</i>	17,4±0,4	17,7±0,1	1,7	17,9±0,4	18,7±0,2	4,5	17,4±0,4	17,6±0,2	1,1
<i>S.agalactiae</i>	16,9±0,1	17,3±0,4	2,4	17,6±0,1	18,5±0,1	5,1	16,9±0,1	17,4±0,1	3,0
<i>S.pyogenes</i>	16,3±0,1	16,7±0,1	2,4	17,7±0,4	18,6±0,2	5,1	16,7±0,6	17,7±0,3	6,0
<i>E.coli</i>	16,5±0,2	17,1±0,2	3,6	17,8±0,1	18,5±0,1	3,9	16,5±0,1	17,3±0,1	4,8
Стрептомицин									
<i>S.aureus</i>	15,2±0,6	19,4±0,1	27,6	17,2±0,4	17,4±0,1	1,2	17,1±0,2	18,4±0,1	7,6
<i>S.epidermidis</i>	15,3±0,1	19,1±0,3	24,8	17,3±0,1	17,7±0,3	2,3	17,3±0,1	18,1±0,4	5,8
<i>S.dysgalactiae</i>	15,4±0,4	18,6±0,1	20,8	16,4±0,6	17,5±0,1	6,7	17,2±0,4	18,1±0,1	5,2
<i>S.agalactiae</i>	14,9±0,1	19,4±0,4	30,2	16,9±0,1	17,7±0,5	4,7	16,9±0,1	18,4±0,7	8,9
<i>S.pyogenes</i>	15,6±0,1	18,8±0,1	20,5	16,6±0,3	17,5±0,1	5,4	17,1±0,6	18,2±0,1	6,4
<i>E.coli</i>	15,5±0,3	19,3±0,7	24,5	16,5±0,1	17,3±0,7	4,8	17,2±0,1	17,5±0,2	1,7
Гентамицин									
<i>S.aureus</i>	17,6±0,4	20,4±0,1	15,9	18,6±0,7	19,1±0,1	2,7	17,3±0,3	17,7±0,1	2,3
<i>S.epidermidis</i>	17,3±0,1	20,1±0,4	16,2	18,3±0,1	19,7±0,2	7,6	17,3±0,1	18,1±0,1	4,6
<i>S.dysgalactiae</i>	17,7±0,3	19,4±0,1	9,6	18,7±0,3	18,9±0,1	1,1	16,7±0,4	17,9±0,3	7,2
<i>S.agalactiae</i>	17,9±0,1	20,4±0,5	14,0	17,9±0,1	18,3±0,4	2,2	16,9±0,1	17,3±0,1	2,4
<i>S.pyogenes</i>	17,7±0,7	20,2±0,1	14,1	17,7±0,4	18,2±0,1	2,8	17,2±0,6	18,1±0,4	5,2
<i>E.coli</i>	17,6±0,1	20,3±0,4	15,3	18,1±0,1	19,2±0,2	6,1	17,4±0,1	17,5±0,1	0,6
Канамицин									
<i>S.aureus</i>	17,3±0,1	17,9±0,2	3,5	17,1±0,1	18,4±0,2	7,6	17,2±0,1	18,2±0,2	
<i>S.epidermidis</i>	16,7±0,3	17,7±0,1	6,0	17,3±0,3	19,1±0,1	10,4	17,3±0,2	18,4±0,1	6,4
<i>S.dysgalactiae</i>	16,2±0,1	18,2±0,4	12,3	17,2±0,1	19,4±0,6	12,8	17,3±0,1	18,1±0,6	4,6
<i>S.agalactiae</i>	16,7±0,5	17,7±0,1	6,0	16,7±0,5	19,4±0,1	16,2	17,7±0,4	18,6±0,1	5,1
<i>S.pyogenes</i>	16,8±0,1	18,4±0,7	9,5	18,1±0,1	19,2±0,4	6,1	18,1±0,1	18,2±0,3	0,6
<i>E.coli</i>	16,4±0,2	17,6±0,1	7,3	17,4±0,2	19,3±0,1	10,9	17,4±0,7	18,3±0,1	5,2
Энрофлоксацин									

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>S.aureus</i>	20,3±0,1	28,3±0,6	39,4	19,4±0,1	26,3±0,7	35,6	20,4±0,1	24,3±0,1	19,1
<i>S.epidermidis</i>	20,1±0,4	27,2±0,1	35,3	19,2±0,6	26,2±0,1	36,4	20,6±0,7	23,2±0,6	12,6
<i>S.dysgalactiae</i>	19,9±0,1	26,9±0,4	35,2	19,1±0,1	25,9±0,2	35,6	19,8±0,1	23,9±0,1	20,7
<i>S.agalactiae</i>	19,4±0,2	27,4±0,1	41,2	18,8±0,2	26,4±0,1	40,4	20,1±0,2	23,4±0,4	16,4
<i>S.pyogenes</i>	19,8±0,1	28,3±0,7	43,0	19,1±0,1	26,3±0,2	37,7	19,7±0,1	23,3±0,1	18,3
<i>E.coli</i>	20,1±0,5	28,1±0,1	39,8	19,4±0,7	27,1±0,1	39,7	21,4±0,4	24,1±0,2	12,6
Офлоксацин									
<i>S.aureus</i>	12,3±0,1	18,1±0,6	47,1	18,1±0,1	18,2±0,1	0,6	16,7±0,1	17,3±0,7	3,6
<i>S.epidermidis</i>	12,2±0,7	17,4±0,1	42,6	17,4±0,1	18,3±0,1	5,2	17,1±0,1	18,4±0,1	7,6
<i>S.dysgalactiae</i>	13,9±0,1	18,4±0,4	37,9	17,2±0,4	19,1±0,3	11,0	16,2±0,4	18,1±0,1	11,7
<i>S.agalactiae</i>	11,4±0,4	18,4±0,3	65,8	17,4±0,1	18,3±0,1	5,2	17,2±0,1	17,6±0,4	2,3
<i>S.pyogenes</i>	11,7±0,1	17,5±0,1	49,6	17,5±0,1	18,6±0,1	6,3	16,5±0,6	17,5±0,1	6,1
<i>E.coli</i>	11,7±0,2	17,3±0,4	47,9	17,4±0,7	17,9±0,2	2,9	16,9±0,1	17,9±0,5	5,9
Ципрофлоксацин									
<i>S.aureus</i>	20,7±0,6	25,7±0,1	24,1	19,3±0,3	25,7±0,1	33,2	19,1±0,3	25,7±0,1	35,5
<i>S.epidermidis</i>	21,1±0,1	25,1±0,5	19,0	18,2±0,1	25,6±0,4	40,6	18,2±0,1	26,6±0,3	46,1
<i>S.dysgalactiae</i>	21,2±0,4	26,2±0,1	23,6	18,9±0,2	26,2±0,1	38,6	18,9±0,2	26,2±0,1	38,6
<i>S.agalactiae</i>	20,7±0,1	25,2±0,4	21,7	19,4±0,1	27,2±0,6	40,2	19,4±0,1	27,2±0,4	40,2
<i>S.pyogenes</i>	20,6±0,3	24,7±0,1	19,9	19,5±0,4	25,4±0,1	30,2	19,5±0,7	25,4±0,1	30,2
<i>E.coli</i>	19,9±0,1	24,9±0,6	25,1	19,3±0,1	24,8±0,7	28,5	18,3±0,1	26,7±0,6	45,9
Тетрациклин									
<i>S.aureus</i>	15,1±0,1	18,1±0,1	19,9	17,1±0,7	19,1±0,1	11,7	17,1±0,4	18,1±0,2	5,8
<i>S.epidermidis</i>	15,4±0,3	17,4±0,6	13,0	17,4±0,1	18,4±0,6	5,7	16,8±0,1	17,8±0,1	5,9
<i>S.dysgalactiae</i>	14,9±0,1	17,9±0,1	20,1	16,9±0,4	18,3±0,1	8,3	17,3±0,4	18,3±0,3	5,8
<i>S.agalactiae</i>	15,5 ±0,4	17,5±0,4	12,9	17,5±0,6	18,5±0,7	5,7	16,5±0,1	17,5±0,1	6,1
<i>S.pyogenes</i>	14,9±0,1	17,9±0,1	20,1	17,6±0,1	18,6±0,1	5,7	16,6±0,2	17,6±0,4	6,0
<i>E.coli</i>	15,3±0,1	18,2±0,2	18,9	17,3±0,2	19,3±0,3	11,6	17,3±0,1	19,3±0,7	11,6
Доксициклин									
<i>S.aureus</i>	15,1±0,1	16,1±0,3	6,6	18,1±0,1	18,3±0,1	10,1	0	18,2±0,1	100
<i>S.epidermidis</i>	15,2±0,2	16,8±0,1	10,5	18,2±0,6	18,4±0,2	1,1	0	18,1±0,6	100
<i>S.dysgalactiae</i>	15,6±0,1	17,3±0,2	10,9	17,4±0,1	17,6±0,1	1,1	0	17,8±0,1	100
<i>S.agalactiae</i>	15,5±0,4	16,5±0,1	6,4	18,1±0,7	18,3±0,4	1,1	0	18,4±0,4	100
<i>S.pyogenes</i>	15,7±0,1	16,5±0,4	5,1	17,7±0,1	18,7±0,1	5,6	0	18,7±0,1	100
<i>E.coli</i>	16,3±0,7	16,4±0,1	0,6	17,2±0,6	18,5±0,3	7,6	0	18,6±0,2	100
Бензилпенициллин									
<i>S.aureus</i>	0	12,2±0,1	100	0	15,3±0,1	100	0	0	0

<i>S.epidermidis</i>	0	13,1±0,3	100	0	15,1±0,3	100	0	0	0
<i>S.dysgalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Карбенициллин									
<i>S.aureus</i>	18,3±0,1	20,2±0,1	10,4	18,3±0,4	22,2±0,1	21,3	0	19,2±0,1	100
<i>S.epidermidis</i>	19,1±0,3	19,2±0,2	0,5	19,1±0,1	21,1±0,5	10,5	0	19,1±0,2	100
<i>S.dysgalactiae</i>	17,7±0,1	21,3±0,1	20,3	19,7±0,3	21,6±0,1	9,6	0	18,5±0,1	100
<i>S.agalactiae</i>	18,4±0,7	20,9±0,4	13,6	17,3±0,1	20,3±0,2	17,3	0	19,3±0,4	100
<i>S.pyogenes</i>	17,9±0,1	20,7±0,1	15,6	18,9±0,7	20,9±0,1	10,6	0	19,4±0,1	100
<i>E.coli</i>	18,5±0,4	19,5±0,2	5,4	19,5±0,1	20,5±0,4	5,1	0	19,2±0,6	100
Ампициллин									
<i>S.aureus</i>	18,2±0,1	24,7±0,4	35,7	22,7±0,1	22,9±0,3	0,9	21,4±0,1	22,9±0,7	7,0
<i>S.epidermidis</i>	19,1±0,2	24,6±0,1	28,8	21,6±0,6	23,7±0,7	9,7	22,1±0,4	22,7±0,1	2,7
<i>S.dysgalactiae</i>	18,5±0,1	24,4±0,6	31,9	21,4±0,1	22,4±0,1	4,7	21,2±0,2	22,4±0,6	5,7
<i>S.agalactiae</i>	19,3±0,3	24,2±0,1	25,3	21,2±0,4	22,2±0,6	4,7	22,1±0,7	22,2±0,3	0,4
<i>S.pyogenes</i>	18,4±0,1	25,4±0,3	38,0	22,6±0,1	22,9±0,2	1,3	22,2±0,1	22,4±0,1	0,9
<i>E.coli</i>	18,2±0,6	24,7±0,1	35,7	22,2±0,2	22,7±0,1	2,2	21,3±0,4	21,7±0,2	1,9
Амоксициллин									
<i>S.aureus</i>	20,1±0,4	19,7±0,5	-2,0	17,8±0,4	18,3±0,2	2,8	16,3±0,1	18,5±0,2	13,5
<i>S.epidermidis</i>	18,8±0,1	17,2±0,1	-8,5	17,6±0,1	17,8±0,1	1,1	16,8±0,3	18,7±0,1	11,3
<i>S.dysgalactiae</i>	19,5±0,7	18,7±0,4	-4,1	18,2±0,6	18,4±0,4	1,1	16,4±0,1	18,3±0,4	11,6
<i>S.agalactiae</i>	19,3±0,2	17,6±0,1	-8,8	17,3±0,1	17,6±0,1	1,7	16,7±0,4	17,8±0,6	6,6
<i>S.pyogenes</i>	19,5±0,4	17,9±0,3	-8,2	17,5±0,7	17,7±0,7	1,1	17,2±0,2	17,9±0,5	4,0
<i>E.coli</i>	18,7±0,1	17,8±0,1	-4,8	16,7±0,1	18,9±0,1	13,2	16,7±0,6	18,6±0,1	11,4
Цефтиофур									
<i>S.aureus</i>	20,4±0,4	23,4±0,3	14,7	18,8±0,2	19,8±0,7	5,3	16,5±0,8	17,6±0,4	6,7
<i>S.epidermidis</i>	19,1±0,1	22,1±0,1	15,7	18,2±0,1	19,3±0,1	6,0	17,2±0,1	18,1±0,1	5,2
<i>S.dysgalactiae</i>	19,2±0,2	23,2±0,6	20,8	17,9±0,7	18,8±0,4	5,0	16,9±0,7	17,7±0,2	4,7
<i>S.agalactiae</i>	18,7±0,2	20,7±0,4	10,7	17,7±0,1	20,1±0,1	13,5	16,1±0,1	17,8±0,4	10,5
<i>S.pyogenes</i>	19,2±0,1	20,2±0,1	5,2	18,1±0,2	19,2±0,2	6,1	16,1±0,7	17,3±0,1	7,4
<i>E.coli</i>	20,2±0,7	21,2±0,2	4,9	17,9±0,4	19,4±0,5	8,4	17,5±0,4	18,2±0,6	4,0
Цефазолин									
<i>S.aureus</i>	14,5±0,6	15,6±0,1	7,6	15,6±0,6	15,9±0,1	1,9	14,8±0,1	14,9±0,4	0,7
<i>S.epidermidis</i>	15,2±0,1	16,1±0,3	5,9	16,1±0,1	16,4±0,7	1,9	15,4±0,1	15,6±0,2	1,3
<i>S.dysgalactiae</i>	14,5±0,1	16,1±0,2	11,0	16,1±0,2	16,4±0,3	1,9	15,6±0,4	15,7±0,1	0,6

ПРИЛОЖЕНИЕ У

Результаты изучения чувствительности штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам до и после терапии субклинического, серозного, катарального маститов у коров препаратом Спектромаст, мм

Микроорганизм	Форма мастига								
	субклиническая			серозная			катаральная		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Неомицин									
<i>S.aureus</i>	20,2±0,1	15,5±0,1	-23,3	21,7±0,1	15,2±0,4	-29,9	19,5±0,4	14,2±0,7	-27,2
<i>S.epidermidis</i>	21,1±0,6	16,2±0,2	-26,5	22,1±0,2	15,4±0,1	-30,3	19,2±0,1	14,5±0,1	-24,4
<i>S.dysgalactiae</i>	21,4±0,1	15,4±0,1	-28,0	21,3±0,6	15,1±0,2	-29,1	20,2±0,2	14,7±0,6	-27,2
<i>S.agalactiae</i>	20,1±0,6	15,7±0,3	-21,9	20,5±0,1	15,5±0,1	-24,4	19,4±0,5	13,1±0,1	-32,5
<i>S.pyogenes</i>	19,8±0,4	15,5±0,5	-21,7	21,3±0,4	14,9±0,3	-30,0	18,7±0,1	14,4±0,2	-23,0
<i>E.coli</i>	20,4±0,2	15,9±0,7	-22,0	21,5±0,2	15,7±0,1	-27,0	19,5±0,4	13,7±0,3	-29,7
Стрептомицин									
<i>S.aureus</i>	12,2±0,1	10,5±0,7	-13,9	12,7±0,1	16,2±0,4	27,5	13,8±0,4	12,2±0,3	-15,6
<i>S.epidermidis</i>	12,1±0,3	11,2±0,1	-7,4	12,2±0,7	15,4±0,1	26,2	14,2±0,1	11,5±0,1	-19,0
<i>S.dysgalactiae</i>	11,4±0,1	10,8±0,5	-5,3	13,1±0,5	15,7±0,6	19,8	14,2±0,2	12,4±0,2	-12,7
<i>S.agalactiae</i>	11,6±0,6	10,9±0,3	-6,0	12,5±0,1	16,5±0,2	32,0	13,4±0,1	11,5±0,4	-14,2
<i>S.pyogenes</i>	11,8±0,1	11,5±0,1	-2,5	12,3±0,7	14,9±0,1	21,1	13,9±0,7	12,4±0,1	-10,8
<i>E.coli</i>	11,5±0,4	10,9±0,6	-5,2	12,2±0,4	16,1±0,3	32,0	14,5±0,4	11,9±0,7	-17,9
Гентамицин									
<i>S.aureus</i>	17,1±0,4	13,4±0,1	-21,6	12,3±0,1	11,1±0,7	- 9,7	13,4±0,5	11,1±0,1	-17,2
<i>S.epidermidis</i>	17,2±0,1	13,7±0,1	-20,3	12,5±0,3	10,6±0,2	-15,2	13,7±0,2	11,5±0,4	-16
<i>S.dysgalactiae</i>	17,1±0,6	14,1±0,5	-17,5	12,4±0,1	10,7±0,1	-13,7	14,1±0,1	11,1±0,1	-21,3
<i>S.agalactiae</i>	17±0,7	14,1±0,1	-17,0	12,1±0,7	10,7±0,4	-15,6	14,1±0,7	11,7±0,6	-17
<i>S.pyogenes</i>	17,4±0,1	14,2±0,4	-18,4	12,3±0,1	11,1±0,1	-9,8	14,2±0,1	11,4±0,2	-17,9
<i>E.coli</i>	17,1±0,2	13,6±0,3	-20,5	12,2±0,4	10,7±0,2	-12,3	13,6±0,4	11,7±0,1	-14,0
Канамицин									
<i>S.aureus</i>	12,1±0,7	13,2±0,5	9,1	12,7±0,2	0	-100,0	0	0	0
<i>S.epidermidis</i>	11,5±0,4	11,9±0,1	3,5	13,1±0,1	0	-100,0	0	0	0
<i>S.dysgalactiae</i>	12,1±0,1	12,2±0,7	0,8	12,9±0,4	0	-100,0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	12,2±0,2	12,4±0,1	1,6	13,1±0,1	0	-100,0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	12,2±0,3	12,6±0,4	3,3	13,2±0,6	0	-100,0	0	0	0
<i>E.coli</i>	11,9±0,1	12,7±0,1	6,7	13,1±0,2	0	-100,0	0	0	0
Энрофлоксацин									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>S.aureus</i>	18,3±0,5	18,2±0,1	-0,6	18,7±0,4	16,2±0,15	-13,4	15,8±0,1	13,1±0,2	-17,1
<i>S.epidermidis</i>	19,1±0,1	18,9±0,6	-1,0	19,2±0,6	15,4±0,1	-19,8	15,2±0,7	12,5±0,1	-17,8
<i>S.dysgalactiae</i>	18,4±0,3	18,2±0,1	-1,1	18,5±0,1	15,9±0,17	-14,0	16,2±0,1	13,1±0,4	-19,1
<i>S.agalactiae</i>	17,6±0,1	17,4±0,7	-1,1	19,2±0,7	15,5±0,1	-19,3	15,7±0,6	11,7±0,5	-25,5
<i>S.pyogenes</i>	17,8±0,2	17,6±0,2	-1,1	18,4±0,1	16,3±0,4	-11,4	16,3±0,1	12,4±0,1	-23,9
<i>E.coli</i>	18,5±0,1	18,4±0,4	-0,5	18,2±0,5	15,3±0,3	-15,9	16,5±0,7	12,4±0,3	-24,8
Офлоксацин									
<i>S.aureus</i>	0	0	0	11,1±0,4	10,1±0,5	-9	15,1±0,3	0	-100,0
<i>S.epidermidis</i>	0	0	0	11,5±0,1	9,9±0,1	-13,9	15,3±0,1	0	-100,0
<i>S.dysgalactiae</i>	0	0	0	10,1±0,2	9,7±0,7	-4	15,1±0,6	0	-100,0
<i>S.agalactiae</i>	0	0	0	11,7±0,1	10,7±0,5	-8,5	14,4±0,1	0	-100,0
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	10,4±0,7	10,1±0,1	-2,9	15,1±0,4	0	-100,0
<i>E.coli</i>	0	0	0	11,4±0,4	9,7±0,2	-14,9	15,2±0,2	0	-100,0
Ципрофлоксацин									
<i>S.aureus</i>	16,7±0,1	18,2±0,7	9,0	16,2±0,4	16,5±0,2	1,8	14,8±0,4	13,1±0,7	-11,5
<i>S.epidermidis</i>	17,2±0,4	18,4±0,1	7,0	16,1±0,1	16,2±0,1	0,6	15,2±0,1	13,5±0,6	-11,2
<i>S.dysgalactiae</i>	17,5±0,2	17,7±0,5	1,1	15,4±0,5	15,8±0,6	2,6	15,2±0,2	13,4±0,1	-11,8
<i>S.agalactiae</i>	17,2±0,4	18,5±0,3	7,5	15,6±0,7	15,9±0,7	1,9	14,4±0,7	12,7±0,3	-11,8
<i>S.pyogenes</i>	17,4±0,1	18,3±0,1	5,2	15,8±0,1	16,5±0,1	4,4	14,9±0,1	13,4±0,1	-10,1
<i>E.coli</i>	17,2±0,7	18,1±0,2	5,2	15,5±0,4	16,9±0,5	9,0	14,5±0,4	12,9±0,4	-11,0
Тетрациклин									
<i>S.aureus</i>	12,7±0,3	11,8±0,6	-7,1	15,4±0,5	12,7±0,7	-17,5	12,1±0,1	11,8±0,6	-2,5
<i>S.epidermidis</i>	12,5±0,1	11,3±0,1	-9,6	15,2±0,1	13,1±0,2	-13,8	11,5±0,2	11,3±0,1	-1,7
<i>S.dysgalactiae</i>	12,4±0,2	11,4±0,4	-8,1	15,1±0,3	13,9±0,1	-7,9	12,4±0,3	12,2±0,4	-1,6
<i>S.agalactiae</i>	12,4±0,5	11,1±0,1	-10,5	15,1±0,1	13,1±0,4	-13,2	12,1±0,6	11,7±0,1	-3,3
<i>S.pyogenes</i>	12,3±0,7	11,2±0,2	-8,9	15,2±0,4	13,5±0,1	-11,2	12,3±0,1	12,1±0,2	-1,6
<i>E.coli</i>	11,9±0,4	11,4±0,7	-4,2	15,4±0,2	13,3±0,3	-13,6	11,9±0,4	11,7±0,1	-1,7
Доксициклин									
<i>S.aureus</i>	18,7±0,3	17,2±0,1	-8,0	18,7±0,1	15,4±0,2	-17,6	19,7±0,2	16,2±0,4	-17,8
<i>S.epidermidis</i>	19,1±0,5	16,9±0,3	-11,5	20,1±0,7	15,2±0,1	-24,4	20,1±0,1	16,9±0,1	-15,9
<i>S.dysgalactiae</i>	18,9±0,1	17,3±0,1	-8,5	19,3±0,1	15,1±0,4	-21,8	20,3±0,5	16,3±0,6	-19,7
<i>S.agalactiae</i>	19,1±0,3	17,4±0,2	-8,9	19,6±0,2	15,1±0,1	-23,0	19,6±0,1	16,4±0,1	-16,3
<i>S.pyogenes</i>	19,5±0,1	16,8±0,4	-13,8	19,5±0,6	15,2±0,6	-22,0	19,7±0,6	16,1±0,2	-18,3
<i>E.coli</i>	19,3±0,7	16,9±0,6	-12,4	20,1±0,3	15,4±0,1	-23,4	20,1±0,4	15,9±0,1	-20,9
Бензилпенициллин									
<i>S.aureus</i>	0	0	0	12,4±0,4	12,1±0,2	-2,4	15,4±0,1	13,2±0,5	-14,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эритромицин									
<i>S.aureus</i>	15,4±0,5	0	-100,0	13,1±0,4	13,3±0,1	1,5	13,7±0,7	0	-100,0
<i>S.epidermidis</i>	15,7±0,1	0	-100,0	12,3±0,6	13,5±0,5	9,7	14,1±0,1	0	-100,0
<i>S.dysgalactiae</i>	15,1±0,2	0	-100,0	13,2±0,1	13,4±0,3	1,5	15,4±0,4	0	-100,0
<i>S.agalactiae</i>	14,3±0,4	0	-100,0	12,7±0,2	14,1±0,1	11,0	15,1±0,1	0	-100,0
<i>S.pyogenes</i>	14,8±0,1	0	-100,0	13,2±0,1	13,4±0,7	1,5	14,2±0,2	0	-100,0
<i>E.coli</i>	14,6±0,7	0	-100,0	12,4±0,4	13,2±0,4	6,4	13,7±0,1	0	-100,0
Тилозин									
<i>S.aureus</i>	14,4±0,5	15,2±0,1	5,5	14,4±0,2	12,3±0,3	-14,6	13,3±0,1	13,1±0,2	-1,5
<i>S.epidermidis</i>	13,7±0,1	15,7±0,7	14,6	15,7±0,1	12,5±0,1	-20,4	13,5±0,7	13,3±0,1	-1,5
<i>S.dysgalactiae</i>	15,1±0,2	15,3±0,4	1,3	15,1±0,6	12,4±0,2	-17,9	13,4±0,1	13,2±0,4	-1,5
<i>S.agalactiae</i>	14,3±0,4	14,5±0,1	1,4	14,3±0,1	12,1±0,6	-15,4	14,1±0,6	13,7±0,1	-2,8
<i>S.pyogenes</i>	14,2±0,1	14,7±0,5	3,5	14,2±0,2	12,3±0,1	-13,4	13,7±0,1	13,2±0,5	-3,6
<i>E.coli</i>	14,6±0,7	15,6±0,3	6,8	14,6±0,4	12,6±0,4	-13,7	13,6±0,4	13,4±0,1	-1,5
Линкомицин									
<i>S.aureus</i>	16,4±0,5	14,4±0,1	-12,2	0	0	0	12,9±0,4	11,1±0,4	-13,9
<i>S.epidermidis</i>	16,7±0,1	14,7±0,7	-12,0	0	0	0	12,5±0,1	10,6±0,1	-15,2
<i>S.dysgalactiae</i>	15,3±0,4	15,1±0,1	-1,3	0	0	0	12,4±0,6	10,7±0,5	-13,7
<i>S.agalactiae</i>	16,1±0,1	15,1±0,5	-6,2	0	0	0	12,1±0,2	10,7±0,1	-11,6
<i>S.pyogenes</i>	16,2±0,2	14,2±0,1	-12,3	0	0	0	12,3±0,1	11,1±0,7	-9,7
<i>E.coli</i>	15,6±0,1	14,6±0,4	-6,4	0	0	0	12,9±0,3	10,7±0,3	-17,0
Левомецетин									
<i>S.aureus</i>	12,7±0,7	15,4±0,1	21,2	12,1±0,6	14,4±0,5	19,0	13,7±0,4	14,7±0,2	7,3
<i>S.epidermidis</i>	13,1±0,1	15,3±0,2	16,8	11,5±0,1	14,3±0,7	24,3	14,3±0,1	14,5±0,1	1,4
<i>S.dysgalactiae</i>	12,9±0,4	15,4±0,1	19,4	11,7±0,9	14,4±0,1	23,1	14,2±0,7	14,4±0,7	1,4
<i>S.agalactiae</i>	13,1±0,2	14,8±0,5	13,0	12,1±0,1	14,8±0,6	22,3	14,1±0,5	14,7±0,5	4,2
<i>S.pyogenes</i>	13,2±0,1	15,1±0,1	14,4	11,3±0,3	15,1±0,1	33,6	14,2±0,1	15,3±0,1	7,7
<i>E.coli</i>	13,1±0,4	15,2±0,7	16,0	11,9±0,4	14,2±0,4	19,3	14,4±0,2	14,5±0,4	0,7
Полимиксин									
<i>S.aureus</i>	12,2±0,1	10,9±0,1	-10,6	14,7±0,7	11,2±0,1	-23,8	14,7±0,1	12,4±0,4	-15,6
<i>S.epidermidis</i>	12,3±0,2	11,2±0,4	-8,9	14,7±0,4	11,3±0,6	-23,1	15,0±0,1	12,5±0,1	-16,7
<i>S.dysgalactiae</i>	12,5±0,1	10,7±0,1	-14,4	14,3±0,1	11,1±0,1	-22,3	15,2±0,1	12,7±0,1	-16,4
<i>S.agalactiae</i>	12,3±0,6	11,6±0,7	-5,7	14,8±0,6	10,5±0,6	-29,0	15,4±0,6	12,3±0,7	-20,1
<i>S.pyogenes</i>	11,9±0,1	10,7±0,1	-10,1	15,2±0,1	10,9±0,1	-28,3	14,7±0,1	12,1±0,2	-17,7
<i>E.coli</i>	12,5±0,7	10,8±0,2	-13,6	14,5±0,4	11,3±0,4	-22,0	14,5±0,4	11,9±0,1	-17,9

Микроорганизм	Форма мастита								
	субклиническая			серозная			катаральная		
	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%	до лечения, мм	после лечения, мм	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Неомицин									
<i>S.aureus</i>	20,7±0,7	22,1±0,1	1,9	17,4±0,7	17,9±0,4	2,9	18,1±0,2	19,1±0,5	5,5
<i>S.epidermidis</i>	20,1±0,1	22,2±0,4	10,4	18,7±0,1	19,2±0,2	2,7	18,3±0,1	18,7±0,7	2,2
<i>S.dysgalactiae</i>	20,3±0,4	21,4±0,1	5,4	17,1±0,3	18,3±0,1	7,0	18,1±0,4	19,3±0,1	6,6
<i>S.agalactiae</i>	20,6±0,6	20,7±0,2	0,5	17,4±0,6	18,7±0,7	7,5	18,6±0,7	19,7±0,2	5,9
<i>S.pyogenes</i>	20,7±0,1	21,7±0,4	4,8	18,7±0,1	19,1±0,1	2,1	18,1±0,1	19,5±0,4	7,7
<i>E.coli</i>	20,6±0,4	21,4±0,7	3,9	18,6±0,2	19,3±0,4	3,8	18,6±0,3	19,2±0,1	3,2
Стрептомицин									
<i>S.aureus</i>	12,7±0,2	14,7±0,3	15,7	14,4±0,7	16,2±0,3	12,5	15,1±0,5	15,4±0,4	2,0
<i>S.epidermidis</i>	12,1±0,1	15,2±0,1	25,6	14,5±0,1	16,6±0,5	14,5	15,3±0,1	15,7±0,1	2,6
<i>S.dysgalactiae</i>	12,3±0,7	14,4±0,6	17,1	15,1±0,6	16,3±0,1	7,9	15,1±0,4	16,3±0,2	7,9
<i>S.agalactiae</i>	12,6±0,4	14,7±0,1	16,7	14,4±0,4	16,7±0,4	16,0	16,6±0,2	17,7±0,7	6,6
<i>S.pyogenes</i>	11,7±0,1	14,7±0,2	25,6	13,7±0,1	17,1±0,7	24,8	15,1±0,1	16,5±0,1	9,3
<i>E.coli</i>	11,6±0,5	14,4±0,4	24,1	13,6±0,4	16,3±0,1	19,8	16,6±0,7	17,2±0,4	3,6
Гентамицин									
<i>S.aureus</i>	14,8±0,7	18,4±0,1	24,3	15,8±0,4	18,1±0,6	14,5	16,1±0,7	18,6±0,2	15,5
<i>S.epidermidis</i>	15,2±0,1	18,5±0,3	21,7	16,1±0,2	17,5±0,1	8,7	17,3±0,3	19,4±0,1	12,1
<i>S.dysgalactiae</i>	14,3±0,2	18,6±0,1	30,1	16,3±0,1	17,3±0,7	6,1	16,3±0,1	17,8±0,3	9,2
<i>S.agalactiae</i>	14,1±0,5	18,3±0,4	29,8	16,1±0,4	17,6±0,6	9,3	17,2±0,6	17,3±0,7	0,6
<i>S.pyogenes</i>	14,6±0,1	18,5±0,7	26,7	16,6±0,1	17,5±0,2	5,4	16,5±0,1	18,1±0,1	9,7
<i>E.coli</i>	15,1±0,4	18,7±0,2	23,8	15,7±0,2	17,7±0,4	12,7	17,1±0,5	18,3±0,4	7
Канамицин									
<i>S.aureus</i>	0	11,7±0,1	100,0	15,3±0,6	16,1±0,1	5,2	13,2±0,4	13,9±0,1	5,3
<i>S.epidermidis</i>	0	12,3±0,1	100,0	15,1±0,1	16,7±0,3	10,6	13,6±0,1	14,2±0,1	4,4
<i>S.dysgalactiae</i>	0	11,5±0,2	100,0	15,3±0,7	16,2±0,4	5,9	12,4±0,7	13,4±0,1	8,1
<i>S.agalactiae</i>	0	12,2±0,6	100,0	15,4±0,1	16,3±0,2	5,8	12,7±0,2	13,7±0,1	7,9
<i>S.pyogenes</i>	0	11,6±0,1	100,0	14,7±0,4	16,1±0,7	9,5	13,2±0,1	13,3±0,1	0,7
<i>E.coli</i>	0	12,7±0,4	100,0	15,1±0,3	16,4±0,5	8,6	13,1±0,5	13,2±0,1	0,8
Энрофлоксацин									

<i>S.aureus</i>	18,3±0,2	20,2±0,5	10,4	17,1±0,2	18,3±0,4	7,0	20,3±0,1	22,7±0,4	11,8
<i>S.epidermidis</i>	19,5±0,7	19,9±0,2	1,5	16,5±0,1	19,6±0,1	18,8	19,2±0,2	23,2±0,1	20,8
<i>S.dysgalactiae</i>	18,8±0,1	19,7±0,4	4,8	16,3±0,4	18,6±0,2	14,1	20,1±0,7	22,6±0,7	12,4
<i>S.agalactiae</i>	17,7±0,6	19,7±0,1	11,3	17,1±0,1	17,5±0,7	2,3	20,5±0,4	22,1±0,3	7,8
<i>S.pyogenes</i>	18,1±0,1	19,1±0,3	5,5	16,3±0,2	18,1±0,2	11,0	21,1±0,1	23,5±0,1	11,4
<i>E.coli</i>	18,4±0,4	19,9±0,7	8,1	17,2±0,5	18,4±0,4	7,0	20,1±0,3	24,6±0,7	22,4
Офлоксацин									
<i>S.aureus</i>	0	12,7±0,1	100,0	14,6±0,4	15,4±0,7	5,5	11,7±0,1	16,1±0,1	37,6
<i>S.epidermidis</i>	0	12,1±0,1	100,0	14,5±0,7	15,5±0,1	6,9	11,1±0,2	16,7±0,1	50,4
<i>S.dysgalactiae</i>	0	12,3±0,1	100,0	14,9±0,2	15,7±0,5	5,4	11,3±0,5	16,2±0,3	43,3
<i>S.agalactiae</i>	0	12,6±0,1	100,0	14,7±0,1	15,4±0,1	4,8	11,6±0,6	16,3±0,2	40,5
<i>S.pyogenes</i>	0	11,7±0,1	100,0	14,8±0,4	15,7±0,2	6,1	11,7±0,1	16,1±0,6	37,6
<i>E.coli</i>	0	12,6±0,1	100,0	15,1±0,1	15,6±0,7	3,3	11,6±0,4	16,4±0,1	41,4
Ципрофлоксацин									
<i>S.aureus</i>	0	0	0	16,2±0,1	19,1±0,3	17,9	17,1±0,4	20,2±0,2	18,1
<i>S.epidermidis</i>	0	0	0	16,6±0,4	18,6±0,1	12,0	16,7±0,1	19,6±0,3	17,4
<i>S.dysgalactiae</i>	0	0	0	16,7±0,1	17,6±0,7	5,4	16,3±0,2	19,7±0,1	18,0
<i>S.agalactiae</i>	0	0	0	16,7±0,2	18,8±0,1	12,5	17,5±0,7	19,7±0,2	12,6
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	17,1±0,7	18,2±0,5	6,4	16,5±0,1	19,1±0,7	15,7
<i>E.coli</i>	0	0	0	16,9±0,4	18,7±0,1	10,6	17,2±0,4	19,9±0,1	15,7
Тетрациклин									
<i>S.aureus</i>	13,1±0,1	15,6±0,1	19,1	13,7±0,2	13,9±0,7	1,5	15,4±0,6	14,7±0,1	-4,5
<i>S.epidermidis</i>	13,2±0,2	15,4±0,1	16,7	14,1±0,1	14,3±0,1	1,4	14,6±0,1	14,3±0,7	-2,0
<i>S.dysgalactiae</i>	13,4±0,6	15,4±0,7	14,9	13,4±0,4	15,5±0,4	15,7	15,4±0,4	15,1±0,1	-1,9
<i>S.agalactiae</i>	13,1±0,1	15,7±0,2	19,8	13,1±0,1	15,1±0,3	15,3	14,7±0,1	14,2±0,4	-3,4
<i>S.pyogenes</i>	13,2±0,7	15,4±0,1	16,7	14,2±0,6	14,7±0,1	3,5	15,4±0,2	14,9±0,3	-3,3
<i>E.coli</i>	12,7±0,4	16,5±0,3	29,9	13,7±0,4	14,1±0,7	2,9	14,5±0,5	14,1±0,7	-2,7
Доксициклин									
<i>S.aureus</i>	19,7±0,4	20,2±0,2	2,5	19,2±0,4	19,6±0,2	2,1	19,5±0,1	20,5±0,2	5,1
<i>S.epidermidis</i>	19,4±0,1	19,6±0,1	1,0	19,1±0,6	19,4±0,1	1,6	19,6±0,5	19,8±0,3	1,0
<i>S.dysgalactiae</i>	19,5±0,6	19,7±0,2	1,0	18,7±0,1	18,9±0,6	1,1	18,9±0,2	19,4±0,6	2,6
<i>S.agalactiae</i>	19,2±0,2	19,4±0,7	1,0	18,9±0,7	19,2±0,4	1,6	19,3±0,7	19,7±0,1	2,1
<i>S.pyogenes</i>	19,6±0,1	20,4±0,4	4,1	19,1±0,1	19,4±0,1	1,6	19,6±0,1	20,6±0,7	5,1
<i>E.coli</i>	19,4±0,7	19,6±0,1	1,0	19,2±0,6	19,5±0,7	1,6	19,5±0,4	19,9±0,1	2,1
Бензилпенициллин									
<i>S.aureus</i>	11,7±0,4	13,9±0,1	18,8	14,6±0,1	14,9±0,1	2,0	11,6±0,4	15,9±0,1	37,1
<i>S.epidermidis</i>	11,1±0,1	14,2±0,3	27,9	15,5±0,1	15,7±0,4	1,3	11,2±0,2	15,7±0,5	41,4
<i>S.dysgalactiae</i>	11,3±0,4	13,4±0,1	18,6	14,9±0,3	15,3±0,1	2,7	11,5±0,1	15,3±0,4	33,0

<i>S.agalactiae</i>	10,6±0,2	13,7±0,7	29,2	15,2±0,1	15,4±0,6	1,3	11,2±0,6	15,4±0,1	37,5
<i>S.pyogenes</i>	10,7±0,6	13,3±0,2	24,3	14,8±0,2	15,7±0,4	6,1	11,5±0,1	15,7±0,2	36,5
<i>E.coli</i>	11,1±0,4	13,2±0,1	18,9	15,1±0,4	15,4±0,1	2,0	11,7±0,4	15,9±0,7	35,9
Карбециллин									
<i>S.aureus</i>	14,2±0,4	20,5±0,1	44,4	18,2±0,1	18,3±0,5	0,5	16,2±0,4	18,3±0,2	13,0
<i>S.epidermidis</i>	15,1±0,1	19,8±0,2	31,1	17,2±0,2	19,1±0,1	11,0	16,1±0,1	19,2±0,6	19,2
<i>S.dysgalactiae</i>	14,3±0,2	19,7±0,7	37,7	18,2±0,1	18,1±0,3	1,1	16,3±0,2	18,2±0,4	11,6
<i>S.agalactiae</i>	15,7±0,7	19,6±0,1	24,8	17,3±0,6	19,4±0,5	12,1	15,9±0,6	18,5±0,1	16,3
<i>S.pyogenes</i>	14,7±0,2	20,6±0,6	40,1	18,1±0,2	19,2±0,1	6,1	16,7±0,1	18,4±0,3	10,2
<i>E.coli</i>	14,1±0,4	20,3±0,4	44,0	17,4±0,4	19,2±0,7	10,3	16,1±0,7	18,3±0,1	13,7
Ампициллин									
<i>S.aureus</i>	18,4±0,5	18,6±0,4	1,1	15,4±0,7	15,8±0,4	2,6	12,4±0,3	14,8±0,1	19,3
<i>S.epidermidis</i>	18,3±0,1	19,8±0,1	8,2	15,6±0,1	16,1±0,1	3,2	12,6±0,1	15,1±0,4	19,8
<i>S.dysgalactiae</i>	18,5±0,4	19,6±0,4	5,9	15,4±0,6	16,3±0,2	5,8	12,4±0,2	14,3±0,1	15,3
<i>S.agalactiae</i>	18,6±0,1	18,6±0,2	1,6	15,7±0,1	15,7±0,7	1,3	11,7±0,6	15,7±0,2	34,2
<i>S.pyogenes</i>	18,5±0,2	19,4±0,4	4,9	15,4±0,4	16,7±0,1	8,4	12,4±0,1	14,7±0,4	18,5
<i>E.coli</i>	18,7±0,7	19,9±0,6	6,4	16,5±0,2	16,6±0,6	0,6	12,5±0,4	15,1±0,7	20,8
Амоксициллин									
<i>S.aureus</i>	12,9±0,7	14,3±0,6	10,8	13,9±0,7	17,2±0,1	23,7	14,3±0,1	14,9±0,2	4,2
<i>S.epidermidis</i>	12,7±0,3	15,1±0,4	18,9	14,4±0,1	17,1±0,7	18,7	13,9±0,3	15,3±0,3	10,1
<i>S.dysgalactiae</i>	12,4±0,1	15,3±0,1	23,4	13,7±0,2	16,3±0,4	19,0	14,4±0,1	14,6±0,1	1,4
<i>S.agalactiae</i>	13,7±0,2	15,9±0,3	16,1	14,4±0,6	16,9±0,2	17,4	13,9±0,4	15,1±0,6	8,6
<i>S.pyogenes</i>	13,4±0,4	15,6±0,2	16,4	13,7±0,4	16,6±0,1	21,2	14,5±0,7	14,7±0,1	1,4
<i>E.coli</i>	12,9±0,6	16,1±0,2	24,8	13,9±0,4	16,1±0,1	15,8	14,2±0,2	14,4±0,4	1,4
Цефтиофур									
<i>S.aureus</i>	0	0	0	0	16,2±0,1	100,0	0	0	0
<i>S.epidermidis</i>	0	0	0	0	17,1±0,1	100,0	0	0	0
<i>S.dysgalactiae</i>	0	0	0	0	16,3±0,3	100,0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	0	0	0	0	16,1±0,4	100,0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	0	0	0	0	16,6±0,1	100,0	0	0	0
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	16,1±0,4	100,0	0	0	0
Цефазолин									
<i>S.aureus</i>	12,7±0,7	13,9±0,2	9,4	0	0	0	15,1±0,1	15,4±0,1	2,0
<i>S.epidermidis</i>	13,1±0,3	14,2±0,1	8,4	0	0	0	14,7±0,1	15,3±0,1	4,1
<i>S.dysgalactiae</i>	13,3±0,2	14,4±0,4	8,3	0	0	0	15,1±0,5	15,4±0,1	2,0
<i>S.agalactiae</i>	12,6±0,1	13,7±0,2	8,7	0	0	0	15,0±0,7	16,1±0,4	7,3
<i>S.pyogenes</i>	12,7±0,5	14,3±0,1	12,6	0	0	0	15,1±0,1	15,2±0,2	0,7
<i>E.coli</i>	13,6±0,7	14,1±0,4	3,7	0	0	0	14,6±0,3	14,8±0,7	1,4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эритромицин									
<i>S.aureus</i>	14,4±0,1	18,6±0,4	29,2	15,8±0,7	18,6±0,1	17,7	0	16,1±0,1	100,0
<i>S.epidermidis</i>	15,1±0,1	19,4±0,6	28,5	15,1±0,2	19,4±0,4	28,5	0	17,3±0,2	100,0
<i>S.dysgalactiae</i>	14,1±0,1	17,8±0,1	26,2	15,3±0,1	17,8±0,1	16,3	0	16,4±0,1	100,0
<i>S.agalactiae</i>	14,3±0,1	17,3±0,4	21,0	15,1±0,4	17,3±0,2	14,6	0	17,2±0,6	100,0
<i>S.pyogenes</i>	14,2±0,1	18,1±0,1	27,5	15,8±0,1	18,1±0,6	14,5	0	16,5±0,4	100,0
<i>E.coli</i>	14,2±0,1	18,3±0,2	28,9	15,2±0,3	18,3±0,4	20,4	0	17,1±0,2	100,0
Тиозин									
<i>S.aureus</i>	15,8±0,1	16,1±0,6	1,9	15,6±0,1	15,8±0,4	1,3	14,4±0,7	16,1±0,4	11,8
<i>S.epidermidis</i>	16,1±0,5	16,3±0,4	1,2	15,1±0,2	16,3±0,2	7,9	15,3±0,1	16,3±0,2	6,5
<i>S.dysgalactiae</i>	16,3±0,2	16,4±0,1	0,6	15,3±0,1	16,1±0,1	5,2	15,1±0,2	16,4±0,1	8,6
<i>S.agalactiae</i>	16,1±0,1	17,2±0,7	6,8	15,1±0,4	15,8±0,4	4,6	14,3±0,6	17,2±0,2	20,3
<i>S.pyogenes</i>	16,6±0,4	17,1±0,4	3,0	15,6±0,6	16,2±0,1	3,8	14,2±0,1	16,5±0,4	16,2
<i>E.coli</i>	15,7±0,7	16,5±0,1	5,1	15,7±0,3	15,9±0,7	1,3	14,4±0,3	17,1±0,2	18,7
Линкомицин									
<i>S.aureus</i>	14,4±0,1	15,8±0,4	9,7	13,2±0,1	16,1±0,4	22,0	14,7±0,7	15,6±0,2	6,1
<i>S.epidermidis</i>	15,1±0,2	15,4±0,1	2,0	13,1±0,5	17,3±0,1	32,1	15,1±0,2	15,3±0,4	1,3
<i>S.dysgalactiae</i>	14,1±0,4	15,3±0,4	8,5	13,4±0,1	16,4±0,2	22,4	14,2±0,4	15,3±0,1	7,7
<i>S.agalactiae</i>	14,3±0,7	15,1±0,2	5,6	13,1±0,3	17,2±0,4	32,3	14,5±0,1	15,4±0,7	6,2
<i>S.pyogenes</i>	14,2±0,2	15,8±0,1	11,3	13,2±0,7	16,5±0,1	25,0	14,4±0,2	15,6±0,2	8,3
<i>E.coli</i>	14,2±0,3	15,2±0,7	7,0	12,7±0,2	17,1±0,5	34,6	14,1±0,5	15,4±0,4	9,2
Левомецетин									
<i>S.aureus</i>	11,7±0,4	13,4±0,1	14,5	15,3±0,4	16,2±0,1	5,9	16,2±0,4	15,3±0,1	-5,6
<i>S.epidermidis</i>	11,5±0,6	13,6±0,4	18,3	16,1±0,1	17,2±0,2	6,8	16,7±0,6	16,1±0,2	-3,6
<i>S.dysgalactiae</i>	12,3±0,1	13,4±0,1	8,9	16,3±0,2	16,7±0,7	2,4	17,2±0,1	15,3±0,7	-11,0
<i>S.agalactiae</i>	11,2±0,2	13,7±0,5	22,3	15,4±0,7	17,3±0,2	12,3	17,3±0,2	15,4±0,1	-11,0
<i>S.pyogenes</i>	11,6±0,1	13,4±0,7	15,5	16,7±0,4	16,1±0,1	2,5	16,1±0,4	15,7±0,2	-2,5
<i>E.coli</i>	11,7±0,4	13,5±0,1	15,4	16,1±0,3	16,7±0,4	3,7	16,7±0,1	16,1±0,4	-3,6
Полимиксин									
<i>S.aureus</i>	13,7±0,1	14,1±0,7	2,9	13,4±0,5	16,2±0,2	20,9	16,1±0,4	17,1±0,7	6,2
<i>S.epidermidis</i>	14,1±0,2	14,2±0,1	0,7	12,7±0,1	15,6±0,7	22,8	15,3±0,2	16,7±0,1	9,1
<i>S.dysgalactiae</i>	14,3±0,5	14,4±0,4	0,7	13,1±0,3	16,3±0,4	24,4	15,2±0,1	17,3±0,4	13,8
<i>S.agalactiae</i>	13,6±0,1	14,3±0,4	5,1	13,4±0,1	16,7±0,2	24,6	15,7±0,7	16,7±0,1	6,4
<i>S.pyogenes</i>	13,7±0,4	13,9±0,1	1,4	13,8±0,3	17,1±0,1	23,9	16,2±0,2	17,4±0,2	7,4
<i>E.coli</i>	14,2±0,7	14,4±0,2	1,4	13,6±0,7	16,7±0,4	22,8	15,7±0,4	17,2±0,4	9,5

ПРИЛОЖЕНИЕ X

Акты производственных испытаний

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков



« 27 » *Июль* 2023 год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит+ДМСО при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом И.С. Дремовым ЗАО СП Ильинское Доволенского района Новосибирской области, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит+ДМСО, использовали препарат энроцид, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Животным опытной группы (n=217) вводили 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 % - ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО), внутриматочно, в дозе 0,3 мл/кг живой массы, 1 раз в 48 ч, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в дозе 0,02 мл/кг живой массы, внутримышечно 1 раз в 48 часов. Контрольной группе (n=112) вводили препарат энроцид в дозе 0,2 мл/кг 1 раз в 48 часов, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в дозе 0,02 мл/кг живой массы,

однократно. Препарат испытан в хозяйстве в период с 13 сентября 2015 по 21 апреля 2021 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит+ДМСО. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе средний срок лечения животных составил $6,9 \pm 0,3$ суток, что в 1,8 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
этроцид	$12,6 \pm 0,3$
арговит+ДМСО	$6,9 \pm 0,3$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,3$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,9$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	217	100	112	100
Выздоровело коров в группе	217	100	108	96,4
Оплодотворилось коров	217	100	102	91
Продолжительность сервис периода	$71,6 \pm 2,1$		$102,6 \pm 3,1$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	162	74,6	63	55,7
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,3$		$2,3 \pm 0,1$	

Заключение: препарат арговит + ДМСО эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При применении комплексного препарата содержащего 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 %-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) использовано 228 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач ЗАО СФНЦА ИЛЬИНСКОЕ И.С. Дресмов



Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.

Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН

Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

« 27 » октября 2023 год



Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом И.С. Дремовым ЗАО СП Ильинское Доволенского района Новосибирской области, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО, при различных формах мастита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит + ДМСО использовали препарат лактобай, применяемый для различных форм мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит + ДМСО осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=187), серозный (n=257), катаральный (n=183) маститы вводили интрацистернально 10 % водный раствор арговит и 5 % водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в дозе 10 мл 1 раз в сутки.

Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=67), серозный (n=83), катаральный (n=71) маститы вводили антибактериальный препарат лактобай интрацистернально в дозе 5 гр. трёхкратно с интервалом 12 ч. Препарат испытан в хозяйстве в период с 10 октября 2016 по 4 мая 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит + ДМСО в сравнении с антибактериальным препаратом лактобай. При терапии субклинического, серозного и катарального маститов коров препаратом арговит + ДМСО средний срок лечения животных составил $2,1 \pm 0,1$ суток; $2,6 \pm 0,2$; $3,9 \pm 0,1$, что в 2,5; 2,6 и 1,9 раза меньше по сравнению с препаратом лактобай в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
лактобай	$5,3 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,2$
арговит + дмсо	$2,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$

Заключение: препарат арговит эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита использовано 13,5 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач ЗАО СхП Ильинское

И.С. Дремов

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.



Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН

Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

« 27 » сентября 2023 год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом И.С. Дремовым ЗАО СП Ильинское Доволенского района Новосибирской области, составлен акт о производственном испытании препарата арговит, включающего наночастицы серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном при маститах коров.

Для оценки сравнительной эффективности серебросодержащего препарата арговит использовали препарат спектромаст LC, применяемый для лечения мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=272), серозный (n=232), катаральный (n=223) маститы вводили интрацистернально препарат арговит в виде 10 % водного раствора в дозе 10 мл 1 раз в сутки. Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=83), серозный (n=71), катаральный (n=58) маститы вводили антибактериальный препарат спектромаст LC интрацистернально в дозе 10 мл двукратно с интервалом 24 часа до 8 дней.

согласно инструкции по применению препарата. Препарат испытан в хозяйстве в период с 11 сентября 2014 по 24 мая 2021 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность серебросодержащего препарата арговит в сравнении с антибактериальным препаратом спектрамаст LC. При терапии субклинического мастита коров препаратом арговит средний срок лечения животных составил $2,9 \pm 0,1$ суток, что в 1,6 раза меньше по сравнению с препаратом спектрамаст LC в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
спектрамаст LC	$4,8 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5$
арговит	$2,9 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$

Закключение: препарат арговит эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита использовано 13,8 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач ЗАО СХП «Львинское»  И.С. Дремов

Заведующий лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.

 Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН

 Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии
Новосибирской области

О.А. Рожков

« 27 » сентября 2023 год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом И.С. Дремовым ЗАО СП Ильинское Доволенского района Новосибирской области, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата арговит при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит, использовали препарат тетраметр, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Животным опытной группы (n=213) вводили арговит в виде 20% (200 мл/л) водного раствора внутриматочно в дозе 0,2 мл/кг живой массы 1 раз в 48 часов. Утеротон 0,02 мл/кг живой массы, внутримышечно, 1 раз в 48 часов. Контрольной группе (n=113) вводили внутриматочно препарат тетраметр в дозе 0,2 мл/кг, 1 раз в 48 часов, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в дозе 0,02 мл/кг живой массы, 1 раз в 48 часов. Препарат испытан в хозяйстве в период с 1 октября 2016 по 20 мая 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит. При терапии

послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе, средний срок лечения животных составил $7,8 \pm 0,3$ суток, что в 1,6 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
тетраметр	$13,8 \pm 0,3$
арговит	$7,8 \pm 0,1$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,3$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,9$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	213	100	113	100
Выздоровело коров в группе	213	100	106	93,8
Оплодотворилось коров	213	100	98	89,3
Продолжительность сервис периода	$82,6 \pm 1,3$		$110,6 \pm 2,3$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	157	73,7	63	55,7
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,3$		$2,3 \pm 0,1$	

Заключение: препарат арговит эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При проведении лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров использовано 170,4 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач ЗАО СхП Ильинское

И.С. Дремов

Заведующий лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.

Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН

Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

« 27 » сентября 20²³ год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом О.В. Уточкина ОС «Элитная» - филиал СФНЦА, составлен акт о производственном испытании препарата арговит, включающего наночастицы серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном при маститах коров.

Для оценки сравнительной эффективности серебросодержащего препарата арговит использовали препарат лактобай, применяемый для лечения мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=294), серозный (n=283), катаральный (n=233) маститы вводили интрацистернально препарат арговит в дозе 10 мл 1 раз в сутки. Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=83), серозный (n=71), катаральный (n=58) маститы вводили антибактериальный препарат лактобай интрацистернально в дозе 5 г трехкратно с интервалом 12 часов, согласно инструкции по применению препарата. Препарат испытан в хозяйстве в период с 1 сентября 2014 по 10 сентябрь 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность серебросодержащего препарата арговит в

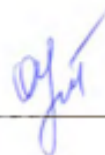
сравнении с антибактериальным препаратом лактобай. При терапии субклинического, серозного и катарального мастита коров препаратом арговит средний срок лечения животных составил $3,2 \pm 0,1$ суток, $4,1 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,1$, что в 1,3 и 1,4 раза меньше по сравнению с препаратом в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Таблица

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
лактобай	$4,1 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,5$
арговит	$3,2 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$

Закключение: препарат арговит эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита использовано 32,4 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН



О.В. Уточкина

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.



Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН



Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков



Акт

« 27 » октября 2023 год

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом О.В. Уточкина ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО, при различных формах мастита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит + ДМСО использовали препарат диеномаст, применяемый для различных форм мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит + ДМСО осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=291), серозный (n=287), катаральный (n=223) маститы вводили интрацистернально препарат арговит + ДМСО в дозе 10 мл 1 раз в сутки. Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=93), серозный (n=91), катаральный (n=68) маститы вводили антибактериальный препарат диеномаст интрацистернально в дозе 5-10 мл один раз в сутки, согласно инструкции по применению препарата. Препарат испытан в хозяйстве в период с 3 сентября 2015 по 10 сентябрь 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит + ДМСО в сравнении с

антибактериальным препаратом диеномаст. При терапии субклинического, серозного и катарального мастита коров препаратом арговит + ДМСО средний срок лечения животных составил $2,9 \pm 0,1$ суток, $3,2 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,2$, что в 1,65 - 1,94 раза меньше по сравнению с препаратом в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Таблица

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
диеномаст	$4,8 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,4$
арговит + ДМСО	$2,9 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2$

Закключение: препарат арговит + ДМСО эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита + ДМСО использовано 26,7 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН

 О.В. Уточкина

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.

 Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН

 Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

2023 год



Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом О.В. Уточкиной ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата арговит при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит, использовали рыбий жир с окситетрациклина гидрохлоридом, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. Животным опытной группы (n=203) вводили арговит в виде 20% (200 мл/л) водного раствора внутриматочно в дозе 0,2 мл /на кг живой массы 1 раз в 48 часов. Утеротон 0,02 мл/на кг живой массы, внутримышечно, однократно 1 раз в 48 часов. Контрольной группе (n=112) вводили внутриматочно рыбий жир (0,3 мл/кг живой массы) с окситетрациклина гидрохлоридом (40 мг/кг живой массы) 1 раз в 48 часов. Утеротон вводили внутримышечно в количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно. Препарат испытан в хозяйстве в период с 1 октября 2015 по 3 сентября 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе

средний срок лечения животных составил $8,9 \pm 0,3$ суток, что в 1,6 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
рыбий жир + окситетрациклина гидрохлорид	$14,3 \pm 0,1$
арговит	$8,9 \pm 0,3$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,2$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,7$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	203	100	112	100
Выздоровело коров в группе	203	100	106	94,6
Оплодотворилось коров	203	100	101	90,1
Продолжительность сервис периода	$82,2 \pm 1,4$		$111,7 \pm 1,4$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	153	75,4	73	65,1
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,2$		$2,3 \pm 0,7$	

Закключение: препарат арговит эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При проведении лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров использовано 101,5 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

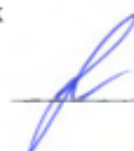
Главный ветеринарный врач
ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН

 О.В. Уточкина

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.

 Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН

 Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии
Новосибирской области
О.А. Рожков
«22» _____ 2023 год



Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит+ДМСО при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом О.В. Уточкиной ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН, составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит+ДМСО, использовали рыбий жир с окситетрациклина гидрохлоридом, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Животным опытной группы (n=220) вводили 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 %-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО), внутриматочно, в дозе 0,3 мл/кг живой массы, 1 раз в 48 ч, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно. Контрольной группе (n=117) вводили внутриматочно рыбий жир (0,3 мл/кг живой массы) с окситетрациклина гидрохлоридом (40 мг/кг живой массы) 1 раз в 48 часов. Утеротон вводили внутримышечно в количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно.

Препарат испытан в хозяйстве в период с 7 ноября 2016 по 23 августа 2023 г. Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит+ДМСО. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе средний срок лечения животных составил $7,5 \pm 0,3$ суток, что в 1,8 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
рыбий жир +окситетрациклина гидрохлорид	$13,4 \pm 0,1$
арговит+ДМСО	$7,5 \pm 0,3$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,3$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,1$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	220	100	117	100
Выздоровело коров в группе	220	100	110	94
Оплодотворилось коров	220	100	103	88,0
Продолжительность сервис периода	$72,3 \pm 1,3$		$104,3 \pm 1,3$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	171	77,7	71	60,7
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,1$		$2,3 \pm 0,1$	

Закключение: препарат арговит + ДМСО эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При применении комплексного препарата содержащего 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 %-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) использовано 136,2 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ОС «Элитная» - филиал СФНЦА РАН


О.В. Уточкина

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.


Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН


Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области



О.А. Рожков

« 27 » октября 2022 год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом Е.И. Шальнев ООО Русь с. Абрамово Куйбышевского района Новосибирской области, начальником управления ветеринарии Куйбышевского района Новосибирской области А.А. Ивановым составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата арговит при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит использовали препарат метрикур, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Животным опытной группы (n=200) вводили арговит в виде 20% (200 мл/л) водного раствора внутриматочно в дозе 0,2 мл /на кг живой массы 1 раз в 48 часов. Утеротон 0,02 мл/на кг живой массы, внутримышечно, однократно 1 раз в 48 часов. Контрольной группе (n=123) вводили внутриматочно препарат метрикур в дозе 19 г, 1 раз в 48 ч, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно.

Препарат испытан в хозяйстве в период с 1 февраля 2018 по 20 августа 2022 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе средний срок лечения животных составил $8,8 \pm 0,1$ суток, что в 1,6 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
метрикур	$14,3 \pm 0,3$
арговит	$8,8 \pm 0,1$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,1$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,2$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	200	100	123	100
Выздоровело коров в группе	200	100	107	86,9
Оплодотворилось коров	200	100	104	84,5
Продолжительность сервис периода	$82,6 \pm 1,1$		$110,7 \pm 1,1$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	150	75	79	64,2
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,1$		$2,3 \pm 0,2$	

Заключение: препарат арговит эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При проведении лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров использовано 100 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ООО Русь с. Абрамово
Куйбышевского района
Новосибирской области

 Е.И. Шальнев

Начальник управления ветеринарии
Куйбышевского района
Новосибирской области

 А.А. Иванов

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.



Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН



Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии
Новосибирской области
О.А. Рожков
« 27 » *декабря* 2023 год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом Е.И. Шальнев ООО Русь с. Абрамово Куйбышевского района Новосибирской области, начальником управления ветеринарии Куйбышевского района Новосибирской области А.А. Ивановым составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата арговит, включающего наночастицы серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном при маститах коров.

Для оценки сравнительной эффективности серебросодержащего препарата арговит использовали препарат акопен П, применяемый для лечения мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=227), серозный (n=229), катаральный (n=183) маститы вводили интрацистернально препарат арговит в виде 10 % водного раствора интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в сутки. Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=122), серозный (n=128), катаральный (n=89) маститы вводили антибактериальный препарат акопен П интрацистернально в дозе 10 мл 1 раз в сутки, согласно инструкции по применению препарата. Препарат испытан в хозяйстве в период с 18 января 2018 по 24 мая 2023 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность серебросодержащего препарата арговит в сравнении с антибактериальным препаратом акомпен П. При терапии субклинического, серозного и катарального мастита коров препаратом арговит средний срок лечения животных составил $2,9 \pm 0,1$ суток, $3,1 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,1$, что в 1,6, 2,1 и 1,8 раза меньше по сравнению с препаратом в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
акомпен П	$4,7 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5$
арговит	$2,9 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$

Заключение: препарат арговит эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита использовано 21,2 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ООО Русь с. Абрамово
Куйбышевского района
Новосибирской области



Е.И. Шальнев

Начальник ГБУ НСО «Управления ветеринарии
Куйбышевского района
НСО»



А.А. Иванов

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.



Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН



Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

« 22 » *сентября* 20 *23* год

Акт

Проведения производственного испытания препарата арговит + ДМСО при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом Е.И. Шальнев ООО Русь с. Абрамово Куйбышевского района Новосибирской области, начальником управления ветеринарии Куйбышевского района Новосибирской области А.А. Ивановым составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО, при различных формах мастита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит + ДМСО использовали препарат мастисан, применяемый для различных форм мастита коров. Испытание терапевтической эффективности препарата арговит + ДМСО осуществляли при субклиническом, серозном и катаральном маститах коров. Животным опытной группы с диагнозом субклинический (n=221), серозный (n=223), катаральный (n=191) маститы вводили интрацистернально 10 % водный раствор арговита и 5 % водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в дозе 10 мл 1 раз в сутки.

Коровам контрольной группы с диагнозом субклинический (n=137), серозный (n=93), катаральный (n=91) маститы вводили антибактериальный препарат мастисан в дозе 10 мл с интервалом 24 часа до полного излечения пораженных долей вымени. Препарат испытан в хозяйстве в период с 10

октября 2017 по 4 мая 2021 г. Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит + ДМСО в сравнении с антибактериальным препаратом мастисан. При терапии субклинического, серозного и катарального маститов коров препаратом арговит + ДМСО средний срок лечения животных составил $2,2 \pm 0,1$ суток; $2,6 \pm 0,2$; $3,9 \pm 0,1$, что в 2,6 и 2 раза меньше по сравнению с препаратом мастисан в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице:

Препарат	Мастит		
	субклинический	серозный	катаральный
мастисан	$4,4 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,2$
арговит + дмсо	$2,2 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$

Заключение: препарат арговит + ДМСО эффективен при лечении субклинического, серозного и катарального маститов коров, способствует сокращению сроков лечения. При применении арговита + ДМСО использовано 18,1 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ООО Русь с. Абрамово
Куйбышевского района
Новосибирской области


Е.И. Шальнев

Начальник управления ветеринарии
Куйбышевского района
Новосибирской области


А.А. Иванов

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.


Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН


Е.В. Нефедова

Утверждаю

Начальник управления ветеринарии

Новосибирской области

О.А. Рожков

« 27 »

AKT

Проведения производственного испытания препарата арговит+ДМСО при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН ИЭВС и ДВ, д.в.н., г.н.с. Н.Н. Шкиль; к.в.н., с.н.с. Е.В. Нефедовой, гл. ветеринарным врачом Е.И. Шальнев ООО Русь с. Абрамово Куйбышевского района Новосибирской области, начальником управления ветеринарии Куйбышевского района Новосибирской области А.А. Ивановым составлен акт на производственное испытание антибактериального препарата содержащего наночастицы серебра арговит + ДМСО при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Для оценки сравнительной эффективности препарата арговит + ДМСО использовали препарат метробиотик, применяемый для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров.

Животным опытной группы (n=227) вводили 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 %-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО), внутриматочно, в дозе 0,3 мл/кг живой массы, 1 раз в 48 ч, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно. Контрольной группе (n=122) вводили внутриматочно препарат метробиотик по 2 суппозитория, двукратно с интервалом 24 часа, до исчезновения клинических признаков болезни. Утеротон вводили внутримышечно в

количестве 0,02 мл/кг живой массы, однократно. Препарат испытан в хозяйстве в период с 13 февраля 2017 по 20 августа 2022 г.

Результаты научно производственных испытаний показали высокую терапевтическую эффективность препарата арговит+ДМСО. При терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров в опытной группе средний срок лечения животных составил $7,3 \pm 0,3$ суток, что в 1,8 раза меньше чем в контрольной группе. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Срок лечения, сут
метробиотик	$13,2 \pm 0,2$
арговит+ДМСО	$7,3 \pm 0,3$

Индекс осеменения у опытных животных после лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита коров составил $1,8 \pm 0,3$, в то время как у коров контрольных групп индекс равнялся $2,3 \pm 0,1$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	голов	%	голов	%
Количество коров в группе	227	100	122	100
Выздоровело коров в группе	227	100	114	93,4
Оплодотворилось коров	227	100	112	91,8
Продолжительность сервис периода	$71,8 \pm 1,9$		$105,6 \pm 2,1$	
Оплодотворилось коров после первого осеменения	173	76,2	74	60,6
Индекс осеменения	$1,8 \pm 0,3$		$2,3 \pm 0,1$	

Заключение: препарат арговит + ДМСО эффективен при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров. При применении комплексного препарата содержащего 10 %-ный водный раствор арговита (содержащий AgNPs) и 5 %-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) использовано 136,2 л разведенного препарата, побочных явлений не отмечено.

Главный ветеринарный врач
ООО Русь с. Абрамово
Куйбышевского района
Новосибирской области


Е.И. Шальнев

Начальник управления ветеринарии
Куйбышевского района
Новосибирской области


А.А. Иванов

Заведующий лабораторией по
разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН, д.в.н., г.н.с.


Н.Н. Шкиль

Старший научный сотрудник, к.в.н. лаборатории
по разработке новых методов лечения животных
с применением препаратов в сверхмалых дозах
СФНЦА РАН


Е.В. Нефедова

ПРИЛОЖЕНИЕ Ч

Справки о внедрении

**СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Результаты исследования старшего научного сотрудника ИЭВС и ДВ СФНЦА РАН, кандидата ветеринарных наук Нефедовой Екатерины Владимировны, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора наук:

- по изучению уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов и путей их преодоления
- по оптимизации методов лечения маститов и эндометритов коров препаратом, содержащим наночастицы серебра
- по изучению наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве

Выше перечисленные материалы используются в работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук».

Проведенные исследования и полученные результаты Нефедовой Екатерины Владимировны имеют научно-практическое значение при диагностике, лечении маститов и эндометритов коров препаратами, содержащими наночастицы серебра. Полученные результаты позволяют обеспечить получение качественной и безопасной продукции животноводства.

Главный научный сотрудник,
доктор ветеринарных наук,
профессор, академик РАН
E-mail: Layshev@mail.ru
Моб. тел.: +79117323828



Лайшев Касим Анверович

Личную подпись Лайшева Касима Анверовича
заверяю:



Зав. канцелярией
СЗЦПО – СПб ФИЦ РАН



Медлина Ольга Борисовна

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБФМ СО РАН)**

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-51-50
факс (383) 363-51-53
E-mail: niboch@niboch.nsc.ru
http://www.niboch.nsc.ru

22.11.2023 № 15245 - 27-05/624

На № _____

**СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Результаты исследования старшего научного сотрудника ИЭВС и ДВ СФНЦА РАН, кандидата ветеринарных наук Нефедовой Екатерины Владимировны, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора наук:

1. по изучению уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов и путей их преодоления
2. по изучению наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве.

Вышеперечисленные материалы используются в работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины.

Проведенные исследования и полученные результаты Нефедовой Екатерины Владимировны имеют научно-практическое значение в части совершенствования методов борьбы с антибиотико-резистентными микроорганизмами и вирусными инфекционными агентами у сельскохозяйственных животных.

И.о. директора Института,
к.х.н.



В.В. Коваль

ФИО исполнителя: Афонюшкин В.Н.



Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственный центр
«Вектор-Вита»

ОКПО 79044259, ОГРН 1055473113233, ИНН 5408236837, КПП 540801001

630098, Россия, г. Новосибирск, а/я 55

Тел./факс (383) 345-30-65, Тел. (383) 239-25-30

e-mail: vector-vita.spc@yandex.ru, vector-vita@mail.ru

www.vector-vita.com, www.vector-vita.narod.ru

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования старшего научного сотрудника ИЭВС и ДВ СФНЦА РАН, кандидата ветеринарных наук Нефедовой Екатерины Владимировны, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора наук:

по изучению уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов и путей их преодоления;

по оптимизации методов лечения маститов и эндометритов коров препаратом, содержащим наночастицы серебра;

по изучению наночастиц серебра в биологии и опыт их применения в медицине, промышленности и сельском хозяйстве.

Выше перечисленные материалы используются в работе ООО Научно-производственного центра «Вектор-Вита» при разработке серебросодержащих препаратов, предназначенных для борьбы с инфекционными заболеваниями животных и человека.

Проведенные исследования и полученные результаты Нефедовой Екатерины Владимировны имеют научно-практическое значение по диагностике, лечению маститов и эндометритов коров препаратами, содержащими наночастицы серебра. Полученные результаты позволяют обеспечить получение качественной и безопасной продукции животноводства.

Зам. директора НПЦ «Вектор-Вита»

по науке и инновациям,

кандидат химических наук

e-mail: vector-vita.spc@yandex.ru

моб.тел. +79139429365

Бурмистров Василий Александрович

