

экономический эффект на рубль затрат при применении настоя из щавеля конского составляет 1,89 руб., отвара – 1,81 руб., руминала – 2,88 руб., руминара – 3,32 руб.

Заключение. Препараты из щавеля конского являются эффективными противопаразитарными средствами при кишечных нематодозах овец. Экстенсивность при смешанной инвазии стронгилятами, стронгилоидами и трихоцефалами составляет 88,2-97,3%. Под влиянием препаративных форм щавеля конского наблюдается устойчивая тенденция к улучшению и стабилизации морфологического и биохимического состава крови. Препараты не оказывают отрицательного влияния на ветеринарно-санитарные показатели и биологическую ценность баранины.

Экономическая эффективность при применении препаратов из щавеля конского составляет 1,81-3,32 руб./рубль затрат.

Литература. 1. Авдаченко, В. Д. Токсико-фармакологическая характеристика препаративных форм зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и их эффективность при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец и телят : автореферат дис. ... канд. вет. наук / В. Д. Авдаченко. – Витебск, 2006. – 23 с. 2. Бобкова, А. Ф. Гельминтофауна домашних жвачных и свиней зоны Белорусского полесья и некоторые наблюдения по эпизоотологии диктиокаулеза : автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. Ф. Бобкова. – Минск, 1956. – 19 с. 3. Братушкина, Е. Л. Стронгилоидоз овец и меры борьбы с ним : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 03.00.19 / Е. Л. Братушкина. – Минск, 2003. – 21 с. 4. Вербицкая, Л. А. Влияние антигельминтиков и кишечных стронгилят на паразито-хозяйные отношения и качество продуктов убоя овец : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 03.02.1 ; 04.02.05 / Л. А. Вербицкая. – Витебск, 2014. – 27 с. 5. Вишневец, Ж. В. Применение полыни горькой в лечебной практике / Ж. В. Вишневец // Ветеринарная медицина Беларуси. – 2004. – № 4. – С. 38-39. 6. Горелая, Х. С. Мясная и промысловость БССР / Х. С. Горелая // Ученые записки Витебского вет.-зоотехнического института, т. 17, 1936. – С. 11-42. 7. Горлова, О. С. Фармакодинамика вахты трехлистной в организме поросят / О. С. Горлова // Экология и животный мир. – 2018. – № 2. – С. 19-27. 8. Гурская, И. В. Морфологические и биохимические показатели крови свиней при применении препаратов девясила высокого / И. В. Гурская // Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» : научно-практический журнал. – Витебск : УО ВГАВМ, 2010. – Т. 46, вып. 1, ч. 1. – С. 201-204. 9. Жариков, И. С. Гельминтозы жвачных животных / И. С. Жариков, Ю. Г. Егоров. – Минск : Ураджай, 1977. – 176 с. 10. Зеленский, И. Материалы для географии и статистики России, собранные офицерами генерального штаба. Минская губерния / И. А. Зеленский. – С.-Петербург. – Т. 1, 2. – 665 с. 11. Ковалевский, И. М. (цитировано по И. С. Жарикову, Ю. Г. Егорову) // Гельминтозы жвачных животных. – Минск : Ураджай. – 1977. – С. 22. 12. Липницкий, С. С. Зеленая аптека в ветеринарии / С. С. Липницкий, А. Ф. Пилуй, Л. В. Лаппо. – Минск : Ураджай, 1987. – 288 с. 13. Макаревский, А. Н. Печеночно-глистные болезни овец и крупного рогатого скота и меры борьбы с ней / А. Н. Макаревский // Белорусская ветеринария. – 1928. – № 1. – С. 23-28. 14. Мазнев, Н. Энциклопедия лекарственных растений / Н. Мазнев. – Москва : «Мартин», 2004. – 494 с. 15. Методические указания по определению естественной резистентности и путей ее повышения у молодняка с/х животных / С. С. Абрамов, А. Ф. Могиленко, А. И. Ятусевич. – Витебск : Витебский ветеринарный институт. – 1989. – 40 с. 16. Методические указания по определению эффективности ветеринарных мероприятий / ВГАВМ. – Витебск : [б.н.]. – 2009. – 16 с. 17. Николаенко, И. Н. Фармако-токсикологические и инсектоакарицидные свойства препротивных форм чемерицы Лобеля (*veratrum lobelianum* Bernh.) : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04 ; 03.00.19 / И. Н. Николаенко. – Минск, 2008. – 20 с. 18. Паразитология и инвазионные болезни животных : учебник / А. И. Ятусевич [и др.] ; под общей редакцией А. И. Ятусевича. – Минск : ИВЦ Минфина, 2017. – 539 с. 19. Рябцева, Т. Инвестиции в овцеводство: дорого, но оправданно // Наше сельское хозяйство. – 2019. – № 18. – С. 93-95.

Поступила в редакцию 11.02.2020 г.

УДК 620.3:619

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ И НАНОЧАСТИЦ ДИФфуЗИОННЫМ МЕТОДОМ

*Красочко П.А., **Лещенко В.Г., **Мансуров В.А., *Красочко И.А., *Корочкин Р.Б., *Понаськов М.А.

*УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

**УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Потенциальные преимущества нанотехнологий в биомедицинской отрасли получили широкое признание и являются наиболее перспективной областью для создания новых фармакологических препаратов. В настоящее время достоверно установлено, что наночастицы металлов обладают выраженной антибактериальной активностью. В данном исследовании авторами собран фактический материал по значениям величин антибактериальной активности различных антибиотиков и наночастиц, проведен анализ их корреляции между собой. **Ключевые слова:** наночастицы, антибиотики, микроорганизмы, диффузия, диффузионный метод, расчет, зона ингибции роста.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS AND NANOPARTICLES BY DIFFUSION METHOD

*Krasochko P.A., **Leschenko V.G., **Mansurov V.A., *Krasochko I.A., *Korachkin R.B., *Ponaskov M.A.

*Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

**Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

*The potential benefits of nanotechnology in the biomedical industry are widely recognized and is the most promising area for the creation of new pharmacological compounds. At present, it has been reliably established that metal nanoparticles have pronounced antibacterial activity. In this study, the authors collected factual material on the values of the antibacterial activity of various antibiotics and nanoparticles, analyzed their correlation with each other. **Keywords:** nanoparticles, antibiotics, microorganisms, diffusion, diffusion method, calculation, growth inhibition zone.*

Введение. Непрерывное возникновение и усиление резистентности микроорганизмов ставит перед исследователями всего мира задачу разработки новых эффективных антибактериальных фармакологических препаратов. До сих пор в основе профилактики и лечения инфекционных болезней лежит антибиотикотерапия. Во многих случаях антибиотикоустойчивые бактерии появляются в относительно короткий промежуток времени даже после появления новых препаратов. Кроме того, несмотря на увеличивающуюся тяжесть и частоту возникновения бактериальных инфекций, многие фармацевтические компании прекратили разработку новых антибиотиков [1]. Одной из наиболее перспективных фармакологических групп препаратов считаются наночастицы металлов, которые демонстрируют высокую и стабильную антибактериальную активность, что было также подтверждено в наших предыдущих опытах [4, 5]. По причине снижения эффективности действия классических антибиотиков, использование коллоидных растворов наноразмерных частиц биоэлементов рассматривается в качестве альтернативы антибиотикотерапии. Наноразмерные частицы серебра наиболее часто рассматриваются основой для конструирования антибактериальных препаратов, так как они обладают широким спектром активности, высокой стабильностью в сочетании с невысокой частотой формирования резистентности у бактерий [3].

Оценка сравнительной антибактериальной активности антибиотиков и наноразмерных частиц благородных металлов либо биоэлементов имеет объективные сложности, обусловленные разной природой растворов данных веществ. Так, в случае лабораторной оценки действия антибиотиков анализ имеет дело с истинными растворами, а рабочие образцы наноразмерных частиц представляют собой коллоидные растворы. Кроме того, до сих пор отсутствует стандартизированная методика оценки активности наночастиц в отношении микроорганизмов. Для антибиотиков наибольшее практическое применение получили методики определения значений минимальной ингибирующей (бактерицидной) концентрации (МИК и МБК), а также диско-диффузионный метод, известный также как методика Кирби-Бауэра. Первый из них считается более объективным, так как предполагает определение точных значений МИК или МБК, мало зависящих от физико-химических характеристик исследуемого компонента и условий среды, в которой они определяются. Вторая методика более проста в постановке, доступна в проведении, однако получаемые в ней результаты (величины зон ингибиции роста микроорганизмов на питательной среде) имеют сильную зависимость от диффузионных характеристик вещества (антибиотика). Справедливости ради, следует отметить, что в практических условиях данными нюансами зачастую пренебрегают, так как считается приемлемым лишь приблизительно оценить активность того или иного антибиотика. В научно-исследовательской работе такое ориентировочное суждение не всегда может быть признано допустимым для объективного сравнения активности антибактериальных препаратов.

Тем не менее, исходя из уникальных физико-химических характеристик наночастиц, можно утверждать о более высокой объективности результатов при определении активности коллоидных растворов наноразмерных частиц, используя простой в исполнении метод Кирби-Бауэра. С этой целью мы провели ряд сравнительных опытов, а также выполнили значительную поисковую работу с целью компиляции и сравнения между собой результатов активности антибиотиков и наночастиц благородного металла (серебра), обладающего наибольшим антибактериальным действием из данного класса препаратов.

Материалы и методы исследований. В исследовании использовали собственные данные по оценке антибактериальной активности наночастиц серебра, в частности показатели зон ингибиции роста тестовых микроорганизмов на плотной питательной среде [4] и значения минимальных ингибирующих концентраций наноразмерных частиц серебра в отношении пяти штаммов микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ATCC BAA-2162, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 902.

Полученные показатели были подвергнуты анализу для выявления зависимости обоих рядов данных между собой, после чего был проведен аналогичный статистический анализ чувствительности одноименных штаммов микроорганизмов к отдельным антибиотикам: ампициллину, ципрофлоксацину, гентамицину, энрофлоксацину и эритромиину. Данные по размерам зон ингибиции роста бактерий были получены самостоятельно традиционным диско-диффузионным методом на агаре

Мюллера-Хинтона. Ввиду трудоемкости исследований, значения МИК данных антибиотиков были взяты из доступной электронной базы данных по адресу www.antibiotics.toku-e.com/. В данной базе отбирались значения МИК только для одноименных штаммов, определенных другими авторами. В случае расхождения результатов определяли среднее арифметическое значение.

В редких случаях отсутствия в электронной базе данных показателей МИК нами производился литературный поиск значений минимальных ингибирующих концентраций в доступных публикациях. В отношении штамма *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ATCC BAA-2162 нами не были обнаружены ни в одних источниках значения МИК для гентамицина, энрофлоксацина и эритромицина аналогично отсутствию чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 к энрофлоксацину, поэтому для статистического анализа были заимствованы усредненные значения МИК данных антибиотиков для сходных штаммов одноименных видов бактерий.

На завершающем этапе аналитической работы нами была проведена оценка зависимостей значений зон ингибции роста и минимальных концентраций как антибиотиков, так и наночастиц серебра путем анализа построенных графиков.

Результаты исследования. Данные по чувствительности тестовых микроорганизмов к антибактериальным веществам представлены в таблицах 1–5.

Таблица 1 – Показатели чувствительности *Escherichia coli* ATCC 25922 к антибактериальным веществам

	Концентрация препарата в диске/растворе** (мкг)	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	Диаметр зоны ингибции роста (мм)
Ампициллин	10	2-8	22
Ципрофлоксацин	5	0,004-0,016	31
Гентамицин	10	0,25-1	26
Энрофлоксацин	5	0.004 – 0.03	37
Эритромицин	15	> 8	16
Наночастицы серебра	30	13,1	14

Таблица 2 – Показатели чувствительности *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 к антибактериальным веществам

	Концентрация препарата в диске/растворе** (мкг)	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	Диаметр зоны ингибции роста (мм)
Ампициллин	10	1	39
Ципрофлоксацин	5	0,375	32
Гентамицин	10	5	23
Энрофлоксацин	5	0,09	29
Эритромицин	15	8	26
Наночастицы серебра	30	7,1	39

Таблица 3 – Показатели чувствительности *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603 к антибактериальным веществам

	Концентрация препарата в диске/растворе** (мкг)	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	Диаметр зоны ингибции роста (мм)
Ампициллин	10	64	4
Ципрофлоксацин	5	0,5	21
Гентамицин	10	8	21
Энрофлоксацин	5	0,063-0,125*	22
Эритромицин	15	2-8*	14
Наночастицы серебра	30	14,2	14

Примечание: * – взято из других публикаций.

Таблица 4 – Показатели чувствительности *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ATCC BAA-2162 к антибактериальным веществам

	Концентрация препарата в диске/растворе** (мкг)	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	Диаметр зоны ингибции роста (мм)
Ампициллин	10	0,75	30
Ципрофлоксацин	5	0,032	31
Гентамицин	10	?	20
Энрофлоксацин	5	?	40
Эритромицин	15	?	18
Наночастицы серебра	30	8,65	26

Примечание: ? – данные отсутствуют.

Таблица 5 – Показатели чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 к антибактериальным веществам

	Концентрация препарата в диске/растворе** (мкг)	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	Диметр зоны ингибиции роста (мм)
Ампициллин	10	>100	8
Ципрофлоксацин	5	>0,156	29
Гентамицин	10	0.312	23
Энрофлоксацин	5	?	23
Эритромицин	15	>64*	12
Наночастицы серебра	30	13,1	15

Примечания: * — взято из других публикаций; ** — для раствора наночастиц; ? — данные отсутствуют.

Общий анализ данных по показателям значений минимальных ингибирующих концентраций различных антибиотиков для основных микроорганизмов 5 видов, представленных как грамотрицательными энтеробактериями (кишечная палочка, клебсиелла, сальмонелла), грамотрицательными палочками убиквитарной распространенности (синегнойная палочка), так и грамположительными кокками (золотистый стафилококк), указывает на очень широкий диапазон различий.

Объективно более высокую активность демонстрируют фторхинолоновые антибиотики (ципрофлоксацин, энрофлоксацин), в то время как пенициллиновые (ампициллин), аминогликозидные (гентамицин) и макролидные (эритромицин) антибиотики имеют переменную активность, в зависимости от тестируемого микроорганизма. Отсутствие доступных данных по чувствительности микроорганизма *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ATCC BAA-2162 к использованному в наших опытах антибиотикам вполне объяснимо, так как данный штамм сальмонеллы относится к редко распространенному серовару *Abony*. Экология данного серовара предположительно связана с хладнокровными животными: в частности, прыткой ящерицей (*Lacerta agilis* L.) и средиземноморской черепахой (*Testudo graeca*) [2], хотя имеются единичные данные по выделению серовара *Abony* от верблюдов, и даже описан уникальный клинический случай сальмонеллеза человека, вызванный им. Такая уникальная экологическая особенность серовара *Abony* может объяснить большую чувствительность данной сальмонеллы к антибиотикам (как минимум, ампициллину и ципрофлоксацину) по сравнению с другими энтеробактериями, так как в данной экологической нише (естественная природная среда) присутствие антибиотиков ограничено, следовательно, отсутствуют условия для отбора резистентных штаммов.

Представленные в таблицах 1–5 данные в последующем были размещены на координатной плоскости, в которой ось абсцисс была использована для отражения значений минимальной ингибирующей концентрации (мкг мл⁻¹), а на оси ординат были нанесены значения зон ингибиции роста (мм).

Точечная диаграмма зависимости показателей МИК и зон ингибиции роста наночастиц серебра представлена на рисунке 1.

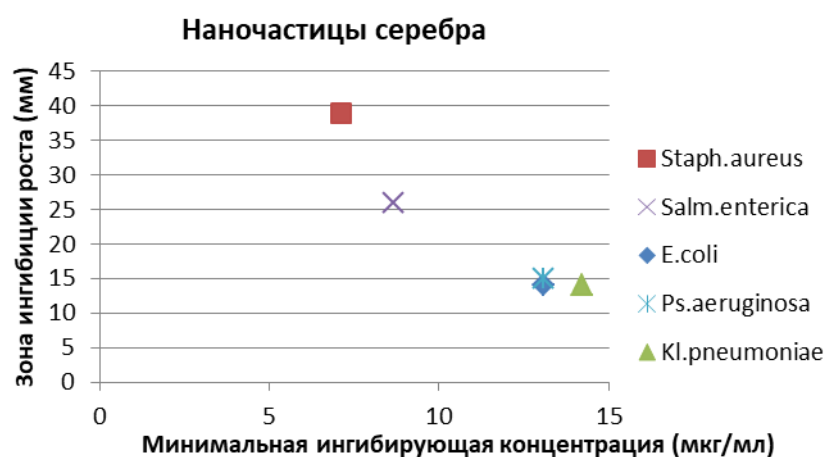
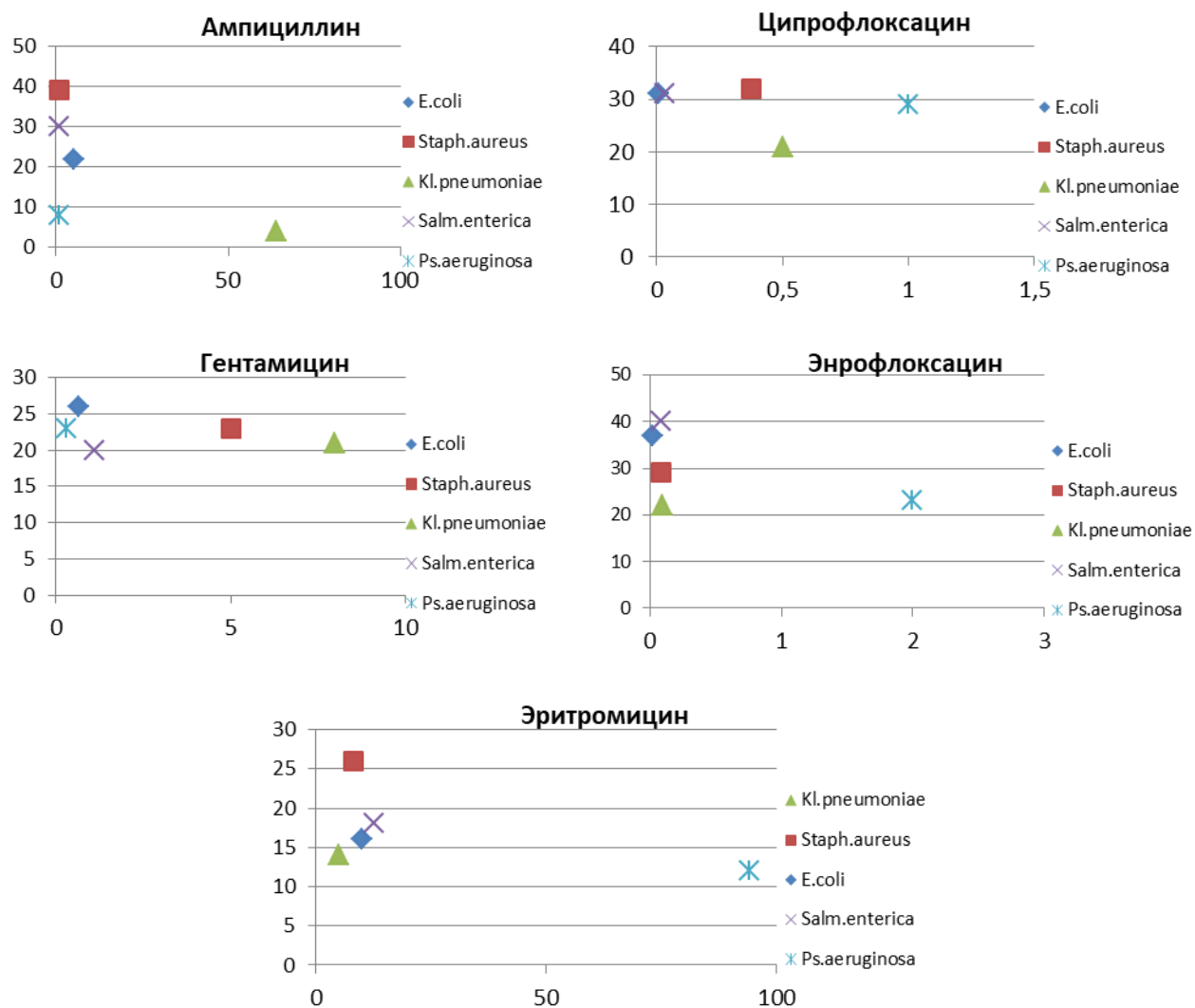


Рисунок 1 - Диаграмма зависимости показателей зон ингибиции роста и МИК наночастиц серебра

При сравнении построенной диаграммы на рисунке 1 с аналогичными диаграммами для антибиотиков (рисунки 2–6) обращает на себя внимание более закономерное расположение точек на диаграмме значений для наночастиц серебра. Групповое расположение точек в диаграммах значений для антибиотиков (рисунки 2–6) не всегда может быть признано закономерным, так как отдельные из них располагаются вне общего порядка.



Рисунки 2–6 - Диаграммы зависимости показателей зон ингибиции роста и МИК тестируемых антибиотиков

При последовательном соединении точек на точечной диаграмме распределения данных чувствительности микроорганизмов к наночастицам серебра (рисунок 1) образуется плоская кривая линия (рисунок 7).

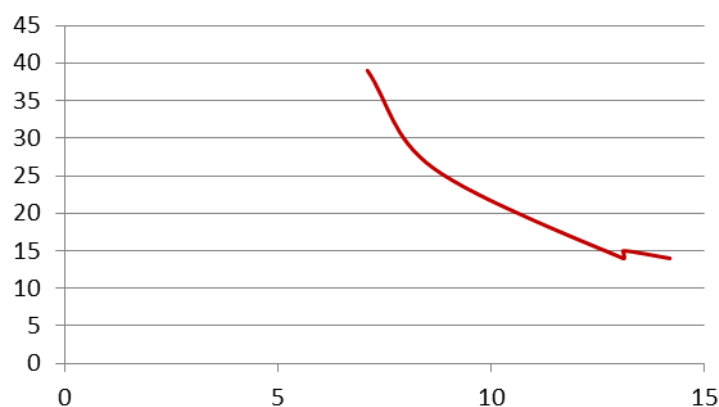


Рисунок 7 - График зависимости показателей зон ингибиции роста и МИК наночастиц серебра

Построенная кривая не является идеальной, но может быть признана подобной образу кривой степенной функции, в которой описывается зависимость одного пространственного параметра (величина зоны ингибиции роста) от объема трехмерной формы, в которой одно измерение (толщина агара)

является постоянным. Для наночастиц серебра формула, определяющая зависимость значений d_{min} от C_{min} , может иметь (с точностью почти в 95%) следующий вид (формула 1):

$$d_{min} = B \cdot C_{min}^{-3/2}, \quad (1)$$

где $B = (700 \pm 40) \text{ мм} \cdot (\text{мкг/мл})^{3/2}$

Заключение. Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов является простым и доступным для исполнения способом оценки антибактериальной активности фармакологических препаратов. Являясь полуколичественным методом определения, его результаты зависят от физико-химических характеристик диффузионной способности фармакологического вещества, что не всегда дает возможность объективной оценки его антибактериального действия.

2. По сравнению с антибиотиками, использование диффузионного метода Кирби-Бауэра в отношении наночастиц металлов обеспечивает получение более объективных результатов определения антибактериальной активности, так как величина зоны ингибции роста микроорганизмов находится в выраженной математической корреляции от значения минимальной ингибирующей концентрации препарата.

3. Внедрение диффузионного метода для оценки антибактериального действия наноразмерных частиц требует дальнейшей стандартизации с целью расчета величины зон ингибции роста микроорганизмов, достоверно свидетельствующей об активности препаратов на основе наночастиц.

Литература. 1. *Bad Bugs Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America* / G. H. Talbot [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*, 2006. – Vol. 42. – P. 657–668. 2. *In vitro virulence characteristics of rare serovars of Salmonella enterica isolated from sand lizards (Lacerta agilis L.)* / J. Mokracka [et al.] // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 2018. – Vol. 111, Issue 10. – P. 1863–187. 3. *Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents* / F. Gianluigi [et al.] // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 8856–8874. 4. *Изучение антибактериальных свойств коллоидных растворов наночастиц серебра и меди* / П. А. Красочко, Р. Б. Корочкин, А. В. Притыченко, М. А. Понаськов // *Ветеринарный журнал Беларуси*. – 2019. – № 1. – С. 41–44. 5. *Оценка бактериоингибирующего действия нано- и коллоидных частиц серебра и кремния диффузионным методом* / П. А. Красочко [и др.] // *Ветеринария Кубани*. – 2019. – № 4. – С. 15–17.

Поступила в редакцию 30.04.2020 г.

УДК 616:619.3:615:636.2.053

ПРЕПАРАТ «ЗИНАПРИМ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЕЛЯТ, БОЛЬНЫХ АБОМАЗОЭНТЕРИТОМ

Курилович А.М., Жевнова Ю.В., Главдель А.Ю.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Применение препарата «Зинаприм» в комплексной терапии телят, больных абомазоэнтеритом, способствует быстрому исчезновению симптомов заболевания, ликвидации состояния токсикоза и восстановлению функции сычуга и кишечника, что проявляется в нормализации морфологических и биохимических показателей крови, сокращении сроков болезни животных на 1,2 дня. **Ключевые слова:** телята, абомазоэнтерит, лечение, препарат «Зинаприм», препарат «Биогента».*

APPLICATION OF PREPARATION «ZINAPRIM» IN COMPLEX THERAPY CALVES SICK, WITH ABOMAZOENTERITIS

Kurilovich A.M., Ghevnova Y.V., Glavdel A.Y.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

*Application of preparation «Zinaprim» in complex therapy at calves' sick with abomazoenteritis promotes fast disappearance of the symptoms of the disease, the elimination of the state of toxicity and abomasum and bowel function, as manifested in the normalization of morphological and biochemical parameters of blood, shortening animal diseases to 1,2 days. **Keywords:** calves, abomazoenteritis, treatment, preparation «Zinaprim», preparation «Biogenta».*

Введение. Наибольший удельный вес среди всех заболеваний молодняка крупного рогатого скота имеют незаразные болезни, среди которых чаще регистрируется абомазоэнтерит. У телят заболевание чаще возникает с 2-недельного возраста и может принимать массовый характер, особенно в зимне-весенний период.

Основными причинами болезни являются грубые нарушения основных правил кормления и содержания телят, не выполнение всего комплекса мероприятий по выращиванию молодняка,