

Возможность частичной замены антибиотиков биологически активными веществами при лечении клинических маститов у коров

© 2018. М. А. Азиямов, к. в. н., в. н. с.,

Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока
имени Н.В. Рудницкого,
610007, Россия, г. Киров, ул. Ленина, 166а,
e-mail: lazermikl@yandex.ru

По информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возрастает проблема антибиотикорезистентных штаммов золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*. Эти бактерии меняют свой геномный состав под воздействием антибиотиков и быстро распространяются в окружающей среде, создавая угрозу для здоровья человечества и продовольственной безопасности ряда стран. ВОЗ требует уменьшить употребление антибиотиков при маститах у коров на 50%. Золотистый стафилококк – преобладающий вид возбудителя маститов коров в странах Западной Европы и России. Почти в 90% больших ферм и комплексов, где используют антибиотики, регистрируется стафилококковый мастит, вызванный полирезистентными штаммами *S. aureus*.

Проведена оценка возможности частичной замены антибиотиков на биологически активные вещества при лечении клинических маститов у коров. Установлено, что Интерферон бычий рекомбинантный, полисахарид гриба *Hericium erinaceus* (ПС *H. erinaceus*) и Диальдерон через 10 дней лечения клинических маститов у коров повышали количество выздоровевших соответственно на 30, 20 и 20%, по сравнению с антибиотикотерапией. Биологически активные вещества нормализовали количество соматических клеток в молоке до физиологического уровня. Изученные вещества снижали уровень интерлейкина-2 (И-2) и интерлейкина-8 (И-8), простагландинов E2, нормализовали скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и фагоцитарную активность в крови экспериментальных животных. Количество соматических клеток в молоке коров подопытных групп после 10 дней лечения уменьшилось до физиологической нормы. Молоко после лечения коров было годно к пищевому употреблению на 72 часа раньше, чем при антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, Диальдерон, Интерферон рекомбинантный, клинические маститы, полисахарид гриба *Hericium erinaceus*.

The partial replacement of antibiotics with biologically active substances at treatment of cows' mastitis

© 2018. М. А. Aziamov ORCID: 0000-0001-5718-9463,

Federal Agricultural Research Center of North-East named N.V. Rudnitsky,
166a, Lenin St., Kirov, Russia, 610007,
e-mail: lazermikl@yandex.ru

The World Health Organization (WHO) is informing about the antibiotic resistant strains of *Staphylococcus aureus* increasing problem. These bacteria are changing their genomic composition under the influence of antibiotics and are rapidly spreading in the environment, threatening human health and food security in a number of countries. WHO requires reducing the use of antibiotics in cows' mastitis by 50%. *Staphylococcus aureus* is the prevailing kind of cows' mastitis pathogen in Western Europe and Russia. The staphylococcal mastitis caused by multiresistant strains of *Staphylococcus aureus* is registered in almost 90% of large farms and complexes where antibiotics are used.

The possibility of partial replacement of antibiotics with biologically active substances at treatment of clinical mastitis in cows was evaluated. It is established that Interferon bovine recombinant, Polysaccharide of *Hericium erinaceus* fungus (PS of *H. erinaceus*) and Dialderon after 10 days of treatment of clinical mastitis in cows increased the amount of cured individuals, respectively, by 30, 20 and 20% in comparison with antibiotic therapy. Biologically active substances normalized the number of somatic cells in milk to physiological level. The studied substances reduced the levels of interleukin-2 (И-2) and interleukin-8 (И-8), prostaglandins E2, normalized erythrocyte sedimentation rate (ESR) and phagocytic activity in the blood of experimental animals. The somatic cells number in the milk of experimental groups cows are decreased to physiological norm after 10 days of treatment. Milk after treatment of cows was fit for food consumption 72 hours earlier than with antibiotic therapy.

Keyword: antibiotic therapy, Dialderon, Interferon recombinant, clinical mastitis, Polysaccharid of *Hericium erinaceus* fungus.

Основными показателями экологичности и качества коровьего молока являются уровень бактериальной контаминации, количество соматических клеток и отсутствие ингибиторов (антибиотиков, гормонов, дезинфектантов и других химических веществ) [1]. Натуральный и безопасный для потребителя продукт можно получить только от здоровой коровы [2]. В связи с этим серьёзную проблему для животноводства и ветеринарной службы создают маститы у коров. Большинство клинических маститов вызывается, в основном, кокковой микрофлорой, в частности *Staphylococcus aureus* в ассоциации с другими видами бактерий и грибов [3].

По информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возрастает проблема антибиотикорезистентных штаммов золотистого стафилококка *S. aureus*. Эти бактерии меняют свой геномный состав под воздействием антибиотиков и быстро распространяются в окружающей среде, создавая угрозу для здоровья человечества и продовольственной безопасности ряда стран [4]. ВОЗ требует уменьшить употребление антибиотиков при маститах у коров на 50%. Золотистый стафилококк – преобладающий вид возбудителя маститов коров в странах Западной Европы и России. Почти в 90% больших ферм и комплексов, где используют антибиотики, регистрируется стафилококковый мастит, вызванный полирезистентными штаммами *S. aureus* [5]. Установлена тесная экологическая связь полирезистентных штаммов *S. aureus* с объектами медицинских стационаров и животноводческих ферм [6]. У рабочих промышленных животноводческих ферм наблюдается носительство полирезистентных штаммов *S. aureus*, полученных от коров, что подтверждается идентичными генетическими маркерами штаммов, выделенных от людей и животных [7].

При лечении маститов широко используются антибактериальные, гормональные и противовоспалительные препараты, которые вводятся как интрацистернально (в сосок вымени), так и парентерально (внутримышечно, подкожно). После активной антибиотикотерапии различные антибактериальные вещества сохраняются в молоке в среднем 48–192 часов после последнего введения. При обнаружении антибиотиков (ингибиторов) в молоке, перерабатывающие предприятия его не принимают [8]. При маститах также резко увеличивается количество соматических клеток в молоке, что ведёт к отказу от приёма продукта или снижению его сорта [9].

Целью нашей работы являлось изучение и обоснование возможности частичной замены антибиотиков некоторыми биологическими веществами при лечении коров от клинических маститов для минимизации сроков выздоровления животных и получения более экологичного продукта.

Материалы и методы

Исследования проводились на коровах чёрно-пёстрой породы, скрещенных с коровами голштино-фризской породы, в возрасте от 2 до 4 лет. Животные были разделены на пять групп: две – контрольные и три – подопытные. В каждую группу входило по 10 животных. Первую контрольную группу составляли здоровые коровы, дающие молоко с физиологическим количеством соматических клеток. Во вторую контрольную и три подопытные группы входили животные, больные клиническим гнойно-катаральным маститом стафилококковой этиологии. Животных второй контрольной группы лечили общепринятым методом, с применением антибиотиков. Интрацистернально один раз в сутки вводили суспензию Tetra-Delta (Pfizer, США). Препарат вводили пять раз за десять дней с интервалом 24 ч. В состав препарата входят антибиотики новобиоцин натрия 0,1 г, неомицина сульфат 0,15 г, дигидрострептомицина сульфат 0,125 г, бензилпенициллина новокаиновая соль 100 тыс. ед и гормон преднизолон 0,01 г. Запрет на употребление молока после курса Tetra-Delta в пищевых целях составляет 72 ч после окончания лечения. Кроме того всем животным второй контрольной группы вводили подкожно, в дозе 1 мл на 50 кг массы, один раз в день, в течение 5 сут антибиотик Цефтонит (Нита-Фарм, Россия). Цефтонит содержит 5% цефтиофура гидрохлорида и разрешён для применения у лактирующих коров. С учётом фармакинетики цефтонита, он практически не проникает в молоко и через 24 ч после применения не определяется как ингибитор.

Во всех подопытных группах интрацистернальный антибиотик Tetra-Delta не использовали. Первая подопытная группа больных маститом коров подвергалась лечению Интерфероном бычьим рекомбинантным (БелАгроГен, Беларусь) в дозе 1,0 см³ на 10 кг массы, один раз в сутки, в течении пяти сут, с интервалом в 24 ч. Интерферон бычий рекомбинантный содержал 10 тыс. ед. интерферона на 1,0 см³. Коровам этой группы также вводили Цефтонит подкожно, по инструкции в течение

5 суток. Для лизиса микроорганизмов, продуктов распада тканей и снижения болезненности в сосок вводили ферментативно-витаминный препарат Мастизим (БелЭкоТехника, Беларусь) один раз в сутки в течение 7 дней. После лечения коров Интерфероном бычьим рекомбинантным и Мастизимом молоко можно использовать без ограничений.

Для лечения больных маститом коров второй подопытной группы использовали лиофилизированную фракцию № 5 полисахарида гриба *Hericium erinaceus* БП 16 (ПС *H. erinaceus*), полученную в лаборатории биотехнологии растений и микроорганизмов ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока из искусственно выращенных и высушенных плодовых тел путём экстракции 5%-го раствора NaOH, согласно протоколу, описанному в работе [10]. ПС *H. erinaceus* использовали в виде стерильного раствора (500 мг субстанции полисахарида на 1000 мл физиологического раствора) после мембранной фильтрации. ПС *H. erinaceus* вводили интрацистернально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 7 дней и дополнительно подкожно по 8 мл, 1 раз в сутки в течение 7 дней. Кроме раствора ПС *H. erinaceus* коровам подкожно вводили антибиотик Цефтонит в дозе 1 мл на 50 кг массы, один раз в сутки в течение 5 суток.

Коров третьей подопытной группы лечили новым иммунокорректирующим [11] противовоспалительным препаратом [12] Диальдерон (декагидроксипролина-2-деценгидроизохинолина диметиламиноэтанола альбуминатом), полученным из природных веществ. Диальдерон синтезировали из изохинолинового гликозида растения Солянки Рихтера, декагидроокси-2-деценовой кислоты маточного молочка пчёл, диметиламинаэтанола из молока лососевых рыб, растительной аминокислоты пролина и сывороточного альбумина крупного рогатого скота. Препарат вводили в виде раствора (100 мг на 1 мл) в дозе 5 мл – интрацистернально, один раз в сутки в течение 7 суток. Кроме Диальдерона коровам вводили подкожно антибиотик Цефтонит, согласно инструкции, в течение 5 суток.

Количество соматических клеток определяли микроскопическим методом с подсчётом окрашенных клеток [13] и на вискозиметрическом анализаторе молока Соматос мини (Россия). Выделенные из молока культуры микроорганизмов типировали на селективных и биохимических средах «Cusabio Biotech Co» (Китай). LD₅₀ *S. aureus* для белых беспородных мышей определяли общепринятым методом [14].

Количество лейкоцитов, иммуноглобулинов G (IgG), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и фагоцитарную активность определяли в соответствии с утвержденными методиками [15].

Количество оксида азота в крови определяли скрининг-методом [16].

Уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) определяли методом иммуноферментного анализа диагностикумами «Cusabio Biotech Co» (Китай) на иммуноферментном анализаторе Zenyth 340 (Anthos).

Липоксигеназу и количество простагландинов E2 в крови коров определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) диагностикумами «Cusabio Biotech Co» (Китай).

Статистическую обработку данных проводили по программе «Statistica 5,0» [17].

Результаты и их обсуждение

У коров второй контрольной группы и всех трёх подопытных групп диагностировали гнойно-катаральный мастит. У животных наблюдались угнетение, снижение аппетита, повышение температуры до 41,5 °С. У большинства коров отмечали воспаление тканей одной четверти вымени, хотя у нескольких животных было поражение двух четвертей. Поражённая четверть становилась отёчной и болезненной. Сосок был болезненный, проходимость канала резко снижалась. При пальпации в цистерне и у основания соска обнаруживались уплотнённые, горячие на ощупь участки. Надвыменные лимфоузлы со стороны поражённой четверти были болезненны, увеличены. При сдаивании секрета сероватого цвета в нём были видны сгустки казеина и серо-жёлтого гноя.

Из всех проб молока от больных коров второй контрольной и всех подопытных групп на селективной среде «CHRO Magar» выделили культуру *S. aureus*. Колонии были окрашены в розово-лиловый цвет. Типизация вида подтверждалась культурально-морфологическими и биохимическими свойствами. Культура была патогенной для белых мышей (LD₅₀ 22,65×10⁶ микробных клеток). Также в ассоциации с *S. aureus* выделялись непатогенные для белых мышей культуры *Staphylococcus agalactiae* и *Lactococcus lactis*.

Количество соматических клеток в молоке от больных коров было резко увеличено по сравнению с физиологической нормой от 154,2±8,4 (первая контрольная группа) до 1121,5±9,1 тыс./см³ (рис.). В составе со-

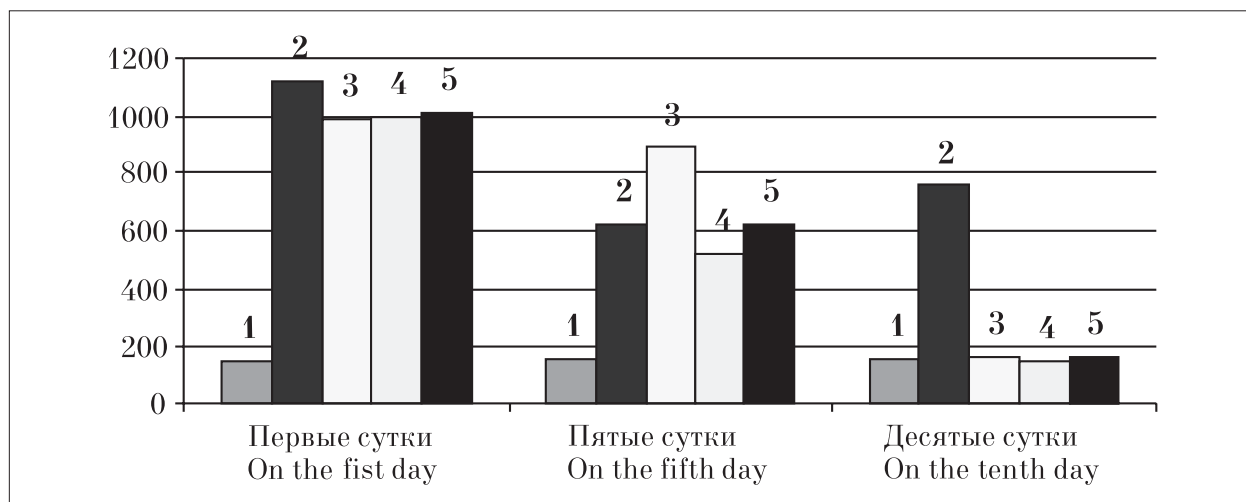


Рис. Количество соматических клеток в молоке экспериментальных коров (тыс./см³): 1 – 1-я контрольная группа (здоровые коровы), 2 – 2-я контрольная группа (больные коровы, лечение антибиотиками), 3 – 1-я подопытная группа (больные коровы, Интерферон рекомбинантный + Цефтонит), 4 – 2-я подопытная группа (больные коровы, ПС *H. erinaceus* + Цефтонит, 5 – 3-я подопытная группа (больные коровы, Диальдерон + Цефтонит).
Fig. Somatic cells quantity in milk of experimental cows (thous./cm³): 1 – 1st control group (healthy cows), 2 – 2nd control group (sick cows, antibiotic treatment), 3 – 1st experimental group (sick cows, Interferon recombinant + Ceftonite), 4 – 2nd experimental group (sick cows, PS *H. erinaceus* + Ceftonite), 5 – 3rd experimental group (sick cows, Dialderon + Ceftonite).

матических клеток, кроме эпителиальных и эндотелиальных, до 38,50±0,25% составляли лейкоциты, лимфоциты, макрофаги альвеол вымени, гистиоциты и эозинофилы.

Количество соматических клеток в молоке, некоторые показатели иммунитета в крови и наличие контаминации молока экспериментальных животных *S. aureus* определялись на первый, пятый и десятый дни лечения.

Коровы считались здоровыми, если у них отсутствовали клинические симптомы мастита (включая хронический), число соматических клеток снижалось до нормы (ниже 500 тыс./см³) и из молока не выделяли культуры *S. aureus*. На первые сутки лечения у животных второй контрольной группы и всех подопытных групп, по сравнению со здоровыми коровами первой контрольной группы, были повышены количество лейкоцитов в крови более, чем в 2 раза; уровень IgG, СОЭ – более, чем в 2,5 раза; оксид азота – в 5,6 раз (табл.). Наличие острого воспалительного процесса у коров, больных маститами, подтверждалось высокими показателями медиаторов воспаления в сыворотке крови: липоксигеназой и простагландинами E2, по сравнению с показателями у первой контрольной группы. Также в крови у больных животных значительно повышался уровень П-8, отвечающий за усиление хематоксиса лейкоцитов, что подтверждалось увеличением числа лейкоцитов в крови и молоке. Высоким

был показатель П-2, контролирующей пролиферацию Т-хелперов, фагоцитарную и цитолитическую активность, что подтверждалось показателями высокой фагоцитарной активности под действием антигенных комплексов *S. aureus* (табл.).

Через пять суток лечения коров во второй контрольной и во всех подопытных группах состояние животных заметно улучшилось. Температура снизилась до 39 °С, восстановился аппетит и физиологическая активность. Поражённые доли вымени стали более мягкими, исчезли уплотнения надвыменных лимфоузлов.

Все применяемые препараты и биологически активные вещества не вызывали у коров аллергизирующего действия и других побочных явлений (одышки, нарушения мочеиспускания, судорог и др.).

Из проб молока у коров второй контрольной группы патогенный *S. aureus* выделялся у трёх животных (30%). В каждой из подопытных групп *S. aureus* выделялся у 10% животных на каждую группу (табл.).

Антибиотикотерапия коров (вторая контрольная группа) показала значительное снижение соматических клеток в молоке, лейкоцитов, оксида азота, П-2 и П-8, а также медиаторов воспаления – простагландинов E2 и липоксигеназы в пробах крови (табл.). Значительное усиление противовоспалитель-

Таблица / Table
 Действие биологически активных веществ на некоторые терапевтические маркеры при лечении коров, больных клиническим маститом
 The biological substances action on the some therapeutics markers of cows with clinical mastitis treatment

Показатели Markers	Контрольные группы / Control groups		Подопытные группы / Experimental groups		
	1-я группа ¹ , n=10 1st group ¹ , n=10	2-я группа ² , n=10 2nd group ² , n=10	1-я группа ³ , n=10 1st group ³ , n=10	2-я группа ⁴ , n=10 2nd group ⁴ , n=10	3-я группа ⁵ , n=10 3rd group ⁵ , n=10
1	2		4		
На первые сутки / On the first day					
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л / Leucocytes in the blood, 10 ⁹ /L	5,8±0,09	12,6±0,22*	11,8±0,12*	12,2±0,14*	11,6±0,08*
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	8,4±0,1	22,8±0,4*	19,6±0,2*	21,9±0,5*	20,8±0,6*
IgG, мг/мл / IgG, mg/mL	15,8±0,15	28,6±0,14*	32,2±0,6*	29,6±0,34*	30,8±0,25*
Оксид азота, мкмоль/л / Nitric oxide, μmol/L	14,6±0,24	82,8±0,16*	78,2±0,4*	81,8±0,13*	84,2±0,24*
Липоксигеназа, пг/мл / Lipoxygenase, pg/mL	0,74±0,02	2,2±0,01*	1,90±0,04*	2,3±0,06*	2,4±0,08*
Простогландины E2, пг/мл / Prostaglandin E2, pg/mL	246,2±22,4	982,5±44,2*	899,8±15,6*	896,8±15,6*	914,6±11,2*
ИЛ-2, пг/мл / Interleukin-2, pg/mL	7,6±0,21	12,2±0,15*	11,80±0,28*	11,6±0,25*	12,4±0,09*
ИЛ-8, пг/мл / Interleukin-8, pg/mL	79,12±2,44	468,45±1,12*	524,18±2,52*	580,14±2,54*	562,28±2,18*
Фагоцитарная активность, % / Phagocytic activity, %	46,4±0,14	72,8±0,18*	76,9±1,12*	79,4±0,86*	81,1±0,15*
На пятые сутки / On the fifth day					
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л / Leucocytes in the blood, 10 ⁹ /L	5,6±0,25	10,9±0,14*	12,2±0,09*	6,8±0,12*	10,8±0,05*
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	8,8±0,4	14,5±0,3*	10,6±0,8*	12,4±0,4*	10,8±0,2*
IgG, мг/мл / IgG, mg/mL	15,4±0,52	22,4±0,12*	28,8±0,54*	24,5±0,25*	22,4±0,11*
Оксид азота, мкмоль/л / Nitric oxide, μmol/L	15,2±0,18	28,4±0,18*	26,2±0,14*	36,4±0,14*	15,8±0,18*
Липоксигеназа, пг/мл / Lipoxygenase, pg/mL	0,78±0,07	0,81±0,04*	1,4±0,02*	0,9±0,04*	0,82±0,08*
Простогландины E2, пг/мл / Prostaglandin E2, pg/mL	228,5±24,6	310,6±12,8*	780,5±19,6*	228,4±12,4*	189,8±20,4*
ИЛ-2, пг/мл / Interleukin-2, pg/mL	7,8±0,18	10,1±0,16*	11,2±0,24*	7,8±0,18*	9,2±0,18*
ИЛ-8, пг/мл / Interleukin-8, pg/mL	81,11±3,16	215,6±2,71*	462,4±3,12*	118,4±5,16*	98,8±4,42*
Фагоцитарная активность, % / Phagocytic activity, %	44,5±0,16	68,9±0,82*	69,2±0,85*	49,7±0,28*	62,2±0,35*
На десятые сутки / On the tenth day					
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л / Leucocytes in the blood, 10 ⁹ /L	5,9±0,41	9,8±0,11*	7,6±0,24*	7,2±0,15*	6,8±0,14*
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	8,2±0,4	10,8±0,6*	10,2±0,2*	8,8±0,4*	8,6±0,2*
IgG, мг/мл / IgG, mg/mL	15,9±0,54	28,2±0,15*	16,2±0,12*	15,2±0,29*	14,8±0,25*
Оксид азота, мкмоль/л / Nitric oxide, μmol/L	14,8±0,15	67,8±0,34*	14,4±0,17*	15,2±0,24*	14,2±0,18*
Липоксигеназа, пг/мл / Lipoxygenase, pg/mL	0,76±0,06	1,24±0,04*	0,72±0,08*	0,81±0,04*	0,78±0,16*
Простогландины E2, пг/мл / Prostaglandin E2, pg/mL	220,8±12,8	480,5±15,6*	248,8±20,2*	250,4±18,5*	235,5±16,4*
ИЛ-2, пг/мл / Interleukin-2, pg/mL	7,5±0,26	11,8±0,54*	7,4±0,36*	7,8±0,26*	7,5±0,12*
ИЛ-8, пг/мл / Interleukin-8, pg/mL	76,81±3,16	125,98±4,21*	77,2±2,16*	76,4±3,62*	78,7±4,24*
Фагоцитарная активность, % / Phagocytic activity, %	45,8±0,24	62,4±0,16*	46,2±0,62*	48,9±0,97*	42,6±0,96*

Примечание: ¹ – здоровые коровы; ² – больные коровы, лечение антибиотиками; ³ – больные коровы, Интерферон рекомбинантный + Цефтонит; ⁴ – больные коровы, PS H. erinaecus + Цефтонит; ⁵ – больные коровы, Дивальдерон + Цефтонит; * – достоверно при P<0,05.

Note: ¹ – healthy cows; ² – sick cows, antibiotic treatment; ³ – sick cows, Interferon recombinant + Ceftonite; ⁴ – sick cows, PS H. erinaecus + Ceftonite; ⁵ – sick cows, Divalderon + Ceftonite; * – reliably with p<0,05.

ного эффекта вызывала гормональная составляющая (преднизолон) интрацестерального препарата Tetra-Delta.

В первой подопытной группе введение Интерферона бычьего рекомбинантного обостряло воспалительный процесс. Сохранялся высокий уровень соматических клеток в молоке, лейкоцитов, медиаторов воспаления и IgG в крови. Включалась максимальная защитная реакция организма неспецифического антибактериального иммунного ответа, что подтверждается высокой фагоцитарной активностью и высоким количеством противовоспалительных П-2 и П-8, повышающих пролиферацию лейкоцитов и эндотелиальных клеток (табл.).

При введении больным животным ПС *H. erinaceus* отмечали резкое уменьшение количества соматических клеток в молоке (с $996,7 \pm 3,5$ тыс./см³ до $532,5 \pm 4,5$ тыс./см³), то есть наибольшее снижение во всех группах (рис.). В процессе лечения отмечены высокие цитолитические свойства вещества, вызывающие усиление фагоцитоза, и фибринолитические, выраженные в разжижении секрета молока. Было установлено снижение медиаторов воспаления (липоксигеназы и простагландинов Е) и противовоспалительных П2 и П8, что подтверждается снижением сроков выздоровления больных коров и элиминацией возбудителя *S. aureus* в молоке. Из второй подопытной группы – контаминация молока выявлена у одной коровы (10%).

Применение Диальдерона в третьей подопытной группе позволило снизить уровень соматических клеток в молоке до $620,8 \pm 7,7$ тыс./см³, то есть на уровне использования антибиотикотерапии (рис.). В крови коров снижалось количество лейкоцитов, СОЭ, простагландинов Е2 и липоксигеназы (табл.). Отмечали снижение П2 и П8, при сохранении высокой фагоцитарной активности, что усиливало элиминацию *S. aureus* в молоке.

Диальдерон оказался оптимальным препаратом для понижения оксида азота в крови (табл.). Известно, что оксид азота как нейротрансмиттер участвует во всех межклеточных взаимодействиях, и повышение его в крови приводит к фибринолизису клеток и повреждению тканей [18]. Уменьшение количества оксида азота в эндотелиальных, миоэпителиальных клетках снижает ишемические процессы в тканях сосудов железы вымени.

По истечении десяти суток с начала лечения коров была отмечена та же тенденция. Мы не наблюдали клинических симптомов

маститы. Во второй контрольной группе (антибиотикотерапия) патогенный для белых мышей *S. aureus* выделялся из молока трёх коров (30%), то есть острый мастит переходил в хроническую форму или носительство. В результате этого процесса количество соматических клеток в молоке возросло до $759,6 \pm 9,4$ тыс./см³, что подтверждается большим количеством П-8 в крови и повышенной фагоцитарной активностью (табл.). В подопытных группах этот показатель максимально приблизился к соматике молока здоровых коров, а после применения ПС *H. erinaceus* (вторая подопытная группа) стал даже ниже, чем в первой контрольной группе (рис.).

Во всех подопытных группах на десятые сутки с начала лечения показатели некоторых иммунных факторов в крови достигли физиологической нормы (табл.). Во второй и третьей подопытных группах выздоровление наблюдалось у 90% экспериментальных животных. При этом оптимальный клинический результат показало лечение Интерфероном бычьим рекомбинантным. Во всех пробах молока *S. aureus* не обнаружен. Если Интерферон рекомбинантный обладал явным иммуномодулирующим действием, усиливающим воспаление после 5-дневного лечения, то ПС *H. erinaceus* и Диальдерон наряду с противовоспалительными, обладали цитолитическими и лигандирующими для некоторых клеточных рецепторов свойствами.

Заключение

В результате выполненных исследований установлена возможность замены интрацестерального антибиотико-гормонального препарата Tetra-Delta при лечении острых клинических маститов у коров на биологически активные вещества: Интерферон бычий рекомбинантный, ПС *H. erinaceus* и Диальдерон в схеме с подкожным введением антибиотика Цефтонит. Количество выздоровевших животных через 10 сут после начала лечения Интерфероном бычьим рекомбинантным было на 30% выше, а при введении ПС *H. erinaceus* и Диальдерона на 20% выше, чем при антибиотикотерапии. Введение их в схему лечения не только препятствует селекции полирезистентных штаммов *S. aureus*, но и предотвращает стафилококконосительство у коров и выделение данного микроорганизма в окружающую среду.

Применение в лечении острых маститов вышеуказанных биологических веществ сокращает

сроки выздоровления животных и позволяет использовать в пищевых целях молоко от вылеченных коров на 72 часа раньше, чем при антибиотикотерапии. При терапевтическом применении Интерферона бычьего рекомбинантного, ПС *H. erinaceus* и Диальдерона снижается количество соматических клеток в молоке до пищевых норм в течение 10 дней с начала лечения. Учитывая высокие противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства ПС *H. erinaceus* и Диальдерона, механизм действия этих биологически активных соединений возможно изучать при различных воспалительных процессах инфекционной и неинфекционной этиологии.

Литература

1. Ларионов Г.А., Щипцова Л.М. Безопасность молока по химическим и микробиологическим показателям // Аграрный вестник Урала. 2012. № 10 (102). С. 2–30.
2. Багманов М.А., Никулина Ю.Б. Этиологические факторы мастита // Вестник РАСХН. 2003. № 2. С. 75–76.
3. Bochniarz M., Wawron W., Szczubial M. Coagulase – negative staphylococci (CNS) as an aetiological factor of mastitis in cows // Polish of Veterinary Sciences. 2014. V. 16. P. 48–492.
4. Garcia Y.M., Barwinska-Sendra A., Tarrant E., Skaar E.P., Waldron K.J., Kehl-Fie T.E. A Superoxide dismutase capable of functioning with iron or manganese promotes the resistance of *Staphylococcus aureus* to calprotectin and nutritional immunity // PLOS Pathogens. 2017. V. 1. P. 3–22. doi:10.1371/journal.ppat.1006125.
5. Черняковская М. Форум животноводов. От идеи к действию // Белорусское сельское хозяйство. 2014. № 11 (151). С. 35–36.
6. Haenni M., Galofaro L., Ponsin C., Bes F. Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* clone // Journal Antimicrob Chemother. 2011. V. 66. P. 216–218.
7. Rinsky J., Nadimpalli M., Wing S., Hall D., Baron D., Price L.B., Larsen J., Stegger M., Stewart J., Heaney C.D. Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *Staphylococcus aureus* is present among industrial, not antibiotic-free livestock operation workers in North Carolina // Plos-one journals. 2013. V. 8. P. 7 18. doi: 10.1371/journal.pone.0067641.
8. Шевелева С.А. Актуальные вопросы качества и безопасности молочных продуктов // Переработка молока. 2014. № 7. С. 6–11.
9. Баркова А.С., Шурманова Е.И., Липчинская А.К., Баранова А.Г. Заболеваемость коров маститами и качество молока // Аграрный вестник Урала. 2010. № 11 (2). С. 10–11.
10. Назарова Я.И., Широких И.Г., Широких А.А., Головченко В.В. Выделение и исследование моно-

сахаридного состава полисахаридных фракций гриба *Hericium erinaceus* // Фундаментальная гликология. [Электронный ресурс]. Сб. материалов IV Всерос. конф. 23–28 сентября 2018. Киров: Науч. изд-во ФГБОУ ВО «ВятГУ», 2018. С. 71–78.

11. Азямов М.А., Агалакова Т.В. Иммунокорректирующие свойства нового препарата диальдерон // Сборник научных трудов XIX Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства». Горки: УО «Белорусская ГСХА», 2016. С. 19–23.

12. Азямов М.А., Агалакова Т.В. Изучение цитокинотерапевтического действия диальдерона в схеме лечения крупного рогатого скота при заболевании, вызванном *Pseudomonas aeruginosa* // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2018. № 4 (65). С. 93–97.

13. ГОСТ ISO 13366-1-2014 Молоко. Подсчёт соматических клеток. Часть 1. Метод с применением микроскопа (контрольный метод). М.: Стандартиформ, 2016. 20 с.

14. Шевляков В.В., Филонюк В.А., Эрм Г.И., Студеничник Т.С. Метод оценки степени патогенности и опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов // Здоровье и окружающая среда. 2014. Т. 1. № 24. С. 134–138.

15. Шахов А.Г., Масьянов Ю.Н., Рецкий М.И., Бригадиров Ю.Н., Ануфриев А.И., Беляев В.И., Золотарев А.И., Блинецова Г.Н., Бузлама В.С., Сулейманов С.М., Федоров Ю.Н., Борзенко Е.В., Ханис А.Ю., Борзенко Т.В., Артемов Б.Т., Ефанова Л.И., Манжурина О.А., Панин А.Н., Макаров Ю.А., Донник И.М., Татарчук А.Т., Горлов И.Ф., Балакирев Н.А., Майоров А.И., Емельяненко П.А., Кириллов А.К., Майоров М.А., Горячев А.А., Евдокимов В.В., Воронин Е.С., Сисягин П.Н., Исаев В.В., Реджепова Г.Р., Горбунов А.П., Бояринцев Л.Е., Клименко В.В., Каверин Н.Н., Артемьева С.С., Топурия Г.М., Топурия Л.Ю., Жуков А.П., Калюжный И.И., Мамаев Н.Х., Джамулудинова И.Н. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных. М.: Истоки, 2005. 115 с.

16. Метельская Г.А., Гуманова Н.Г. Скрининг метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.

17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

18. Gladwin M.T. Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. No. 9. P. 2330–2392.

References

1. Larionov G.A., Schiptsova L.M. The safety of the milk for chemical and microbiological parameters // Agrarny vestnik Urala. 2012. No. 10 (102). P. 29–30 (in Russian).

2. Bagmanov M.A., Nikulina Yu.B. Etiological factors of mastitis // Vestnik RASKHN. 2003. No. 2. P. 75–76 (in Russian).
3. Bochniarz M., Wawron W., Szczubial M. Coagulase – negative staphylococci (CNS) as an aetiological factor of mastitis in cows // Polish of Veterinary Sciences. 2014. V. 16. P. 487–492.
4. Garcia Y.M., Barwinska-Sendra A., Tarrant E., Skaar E.P., Waldron K.J., Kehl-Fie T.E. A Superoxide dismutase capable of functioning with iron or manganese promotes the resistance of *Staphylococcus aureus* to calprotectin and nutritional immunity // PLOS Pathogens. 2017. V. 1. P. 3–22. doi:10.1371/journal.ppat.1006125.
5. Chernyakovskaya M. Forum of livestock. From idea to action // Belorusskoe sel'skoe hozyajstvo. 2017. No. 11 (151). P. 35–36 (in Russian).
6. Haenni M., Galofaro L., Ponsin C., Bes F. Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* clone // Journal Antimicrob Chemother. 2011. V. 66. P. 216–218.
7. Rinsky J., Nadimpalli M., Wing S., Hall D., Baron D., Price L.B., Larsen J., Stegger M., Stewart J., Heaney C.D. Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *Staphylococcus aureus* is present among industrial, not antibiotic-free livestock operation workers in North Carolina // Plos-one journals. 2013. V. 8. P. 7–18. doi: 10.1371/journal.pone.0067641.
8. Sheveleva S.A. Topical issues of quality and safety of dairy products // Pererabotka moloka. 2014. No. 7. P. 6–11 (in Russian).
9. Barkova A.S., Shurmanova E.I., Lipchinskaya A.K., Baranova A.G. The incidence of mastitis in cows and milk quality // Agrarnyy vestnik Urala. 2010. No. 11 (2). P. 10–11. (in Russian).
10. Nazarova Ya.I., Shirokih I.G., Shirokih A.A., Golovchenko V.V. Isolation and study of monosaccharide composition of polysaccharide fractions of the fungus *Hericium erinaceus* // Fundamental glycobiology. [Internet resource] Sb. materialov IV Vseros. konf. 23–28 sentyabrya 2018. Kirov: Nauch. izd-vo FGBOU VO «VyatGU», 2018. P. 71–78 (in Russian).
11. Azyamov M.A., Agalakova T.V. The new drug dialderon immunocorrective properties // Sbornik nauchnyh trudov XIX Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva». Gorki: UO «Belorusskaya GSKHA», 2016. P. 19–23 (in Russian).
12. Azyamov M.A., Agalakova T.V. The study of therapeutic cytokines action of dialderon in the treatment of cattle for diseases caused by *Pseudomonas aeruginosa* // Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka. 2018. No. 4 (65). P. 93–97 (in Russian).
13. GOST ISO 13366-1-2014 Milk. Enumeration of somatic cells. Part 1. Microscopic method (reference method). Moskva: Standartinform, 2016. 20 p. (in Russian).
14. Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Ehrm G.I., Studenichnik T.S. Method of assessment of pathogenicity and danger of microorganisms-producers and microbial preparations // Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda. 2014. V. 1. No. 24. P. 134–138 (in Russian).
15. Shakhov A.G., Masyanov Yu.N., Retskiy M.I., Brigadirov Yu.N., Anufriev A.I., Belyaev V.I., Zolotarev A.I., Bliznetsova G.N., Buzlama V.S., Suleymanov S.M., Fedorov Yu.N., Borzenko E.V., Khanis A.Yu., Borzenko T.V., Artemov B.T., Efanova L.I., Manzhurina O.A., Panin A.N., Makarov Yu.A., Donnik I.M., Tatarchuk A.T., Gorlov I.F., Balakirev N.A., Mayorov A.I., Emelyanenko P.A., Kirillov A.K., Mayorov M.A., Goryachev A.A., Evdokimov V.V., Voronin E.S., Sisyagin P.N., Isaev V.V., Redzhepova G.R., Gorbunov A.P., Boyarintsev L.E., Klimenko V.V., Kaverin N.N., Artemeva S.S., Topuriya G.M., Topuriya L.Yu., Zhukov A.P., Kalyuzhnyy I.I., Mamaev N.Kh., Dzhamuludina I.N. Methodical guidelines for the evaluation and correction of the immune status of animals. Moskva: Istoki, 2005. 115 p. (in Russian).
16. Metel'skaya G.A., Gumanova N.G. Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in blood serum // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005. No. 6. P. 15–18 (in Russian).
17. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moskva: MediaSfera, 2002. 312 p. (in Russian).
18. Gladwin M.T. Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. No. 9. P. 2330–2392.