

На правах рукописи

СОКОЛОВ МАКСИМ ЮРЬЕВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АРГОВИТ
ПРИ ГАСТРОЭНТЕРИТАХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ
ПАТОГЕННЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ,
У НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ

16.00.03 - ветеринарная микробиология,
вирусология, эпизоотология, микология с
микотоксикологией и иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук



Новосибирск - 2004

Работа выполнена в Государственном научном учреждении Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО РАСХН

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук,
профессор
Шкиль Николай Алексеевич

Научный консультант: доктор ветеринарных наук,
доцент
Кашин Алексей Степанович

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук,
профессор
Ноздрин Григорий Антонович,

кандидат ветеринарных наук,
доцент
Черных Михаил Николаевич

Ведущая организация: Красноярский государственный
аграрный университет

Защита состоится « 7 » апреля 2004 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д.006.045.01 в Государственном научном учреждении Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО РАСХН по адресу: 630501, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, п. Краснообск, ГНУ ИЭВСиДВ СО РАСХН

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНСХБ СО РАСХН

Автореферат разослан « 4 » марта 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



С. И. Логинов

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

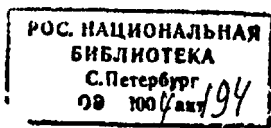
Актуальность темы. Рентабельность животноводства напрямую зависит от сохранности ремонтного поголовья. Гастроэнтериты новорожденных телят, протекающие с диарейным синдромом, продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и падежа молодняка (В.А. Мищенко и др., 1999; П.Н. Щербаков, А.Г. Гусев; 2002).

Массовые гастроэнтериты новорожденного молодняка представляют группу разнородных болезней, этиологически обусловленных, вирусами, бактериями, простейшими и грибами (А.А. Брижчук, 1994; В.В. Бурсуков, 1994; А.С. Орешкин, В.В. Пономарев, 2000; В.И. Королько и др., 2001; Д.К. Павлов, 2001; А.С. Кашин и др., 2003), вирулентность которых повышается на фоне неблагоприятных факторов кормления и содержания животных (Н.А. Панилов, Т.Ю. Неймарк, 1990; В.А. Мищенко и др., 1999).

Наряду с применением прогрессивных технологических методов получения и выращивания молодняка (М.П. Погребняк и др., 1997; Ю.Ф. Бугаков и др., 2001), использования эффективных профилактико-лечебных биопрепаратов- комплексных вакцин, гипериммунных препаратов, пробиотиков (В.И. Афанасенко, 2000; А.С. Кашин и др., 2003), большое значение имеет фармакотерапия, этиотропной и патогенетической направленности (А.Н. Баженов, 1987; Н.А. Панилов, Т.Ю. Неймарк, 1990; И.Н. Жирков и др., 2001).

Несмотря на негативное влияние химиопрепаратов на иммунный статус животного, выработку полирезистентности у микроорганизмов при массовом применении этих средств, использование антибиотиков остается ведущим направлением фармакотерапии диарейного синдрома у телят. Внедрение в практику средств, обеспечивающих надежное антимикробное действие, обладающих антивирусной и иммуномодулирующей активностью, остается перспективным направлением фармацевтического поиска. Среди таких средств известны препараты серебра (В.А. Бурмистров и др., 2002).

Исследования по применению препаратов серебра в ветеринарной медицине относятся к работам: А.Л. Дзержинского (1937); Б.М. Оливкова (1954); Д.Н. Антипина (1956); И.Е. Мозгова (1961); Х.Р. Шоль и др. (1973; 1975); И. К. Ушакова (1975, 1977); В.С. Бузламы и др. (1978); Н.П. Кожемяка и др. (1982); А.Л. Усаченко, В.И. Левченко (1991); Е.В. Ильинского и др. (1994);



П.А. Красочко и др. (1990, 1996) и касаются, в основном, эффективности применения препаратов ионного серебра (*серебряная вода*, получаемая методом электролиза) и препаратов коллоидного серебра, - *протаргола* и *колларгола*, разработанных еще в начале 19 века.

Основы лечения серебром заложены большой врачебной практикой, проведенной в конце 19- начале 20 века, когда антибиотики еще не были известны. Опыт многочисленных исследователей и врачей, как ветеринарного, так и гуманитарного профиля, свидетельствует (Л.И. Гефтер, 1929; М.Д. Машковский, 1941; Н.И. Соловьев, 1941; Э.М. Нымм, 1964; О.С. Савлук, 1969; Б.А. Вицын и др., 1976; П.А. Красочко и др., 1990; Н.Е. Богданчикова и др., 1992; Е.В. Ильинский и др., 1994; В.В. Копейкин, 1999) о стимулирующем влиянии серебра, при его пероральном и парентеральном введении, на ретикуло-эндотелиальную систему организма, об активном антимикробном и антивирусном действии и выраженной противовоспалительной активности.

Цель и задачи исследования. Изучить безвредность, противовоспалительные и антимикробные свойства и разработать схему применения препарата *арговит* при гастроэнтеритах новорожденных телят, вызываемых патогенными энтеробактериями.

На разрешение были поставлены следующие задачи:

1. Изучить токсичность препарата *арговит* в сравнении с препаратом протаргол *in vivo*;
2. Изучить противовоспалительную активность препарата *арговит in vivo*;
3. Изучить антимикробную активность препарата *арговит in vitro*;
4. Изучить чувствительность патогенных бактерий, выделяемых при гастроэнтеритах новорожденных телят, к *арговиту* и антибиотикам;
5. Изучить профилактическую и лечебную эффективность препарата *арговит* при лечении новорожденных телят при гастроэнтеритах с синдромом диареи;

Научная новизна. Изучены фармакологические свойства новой лекарственной формы коллоидного серебра. Препарат *арговит* менее токсичен, чем протаргол. Установлена высокая противовоспалительная активность. Выявлено синергетическое действие *арговита* с некоторыми антибиотиками.

Показано преимущество препарата серебра *арговит*, по сравнению с антибиотиками, для профилактики и лечения новорожденных телят при гастроэнтеритах, вызываемых патогенными энтеробактериями. Препарат позволяет ограничить применение антибиотиков, которые снижают резистентность животных и способствуют селекции устойчивых рас микроорганизмов.

Отработана схема и дозы препарата. Применение *арговита*, по сравнению с антибиотиками, для профилактики и лечения, позволяет повысить сохранность и сократить заболеваемость телят.

Практическая ценность работы. Установлена высокая лечебная эффективность препарата серебра *арговит* для профилактики и лечения новорожденных телят при гастроэнтеритах, вызываемых патогенными энтеробактериями, по сравнению с антибиотиками.

Результаты исследований вошли в наставление по применению препарата *арговит* для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний с синдромом диареи у сельскохозяйственных животных, птиц и пушных зверей, утвержденное Ветфармбиосоветом Департамента ветеринарии МСХиП РФ от 21.11.2000 г, № 13-5-2/2192.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на конференции молодых ученых (Новосибирск, 2000 г.), на межрегиональной научно-практической конференции (Новосибирск, 2000 г.), на научно-практической конференции (Новосибирск, 2001 г.), на международной научно-практической конференции (Казахстан, Алматы, 2000 г.), на международной научно-практической конференции (Воронеж, 2002 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 4 рисунками. Список литературы включает 234 источников, из них 86 зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Результаты изучения токсических свойств (безвредности), противовоспалительной и антимикробной активности препарата *арговит*;
2. Эффективность препарата серебра *арговит* при профилактике и лечении гастроэнтеритов новорожденных телят, вызываемых патогенными энтеробактериями.

2: СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы.

Исследования проводили в лаборатории по изучению болезней молодняка сельскохозяйственных животных ГНУ ИЭВСиДВ СО РАСХН и в хозяйствах Новосибирской области.

В опытах было использовано 155 белых мышей, 45 крыс, 15 кроликов, 9 морских свинок, 4722 телят.

Препарат *арговит* разработан ЗАО «Вектор-Бест» совместно с ГНУ ИЭВСиДВ СО РАСХН и представляет собой кластеры высокодисперсного металлического серебра, с размерностью входящих в них частиц 1-10 нм, стабилизированные полимером поливинилпирролидоном.

Выпускается в виде стабилизированного концентрированного 20 %-ного раствора. По внешнему виду препарат темно-коричневого цвета, разбавленные растворы- коричневого цвета, различной интенсивности окрашивания, в зависимости от степени разведения.

Изучение токсичности препарата *арговит* проводили на базе экспериментально- биологической клиники ГНЦ ВБ «Вектор». Животные, прошедшие карантин, были получены из питомника ГНЦ ВБ «Вектор».

Оценка острой токсичности *арговита* проводилась на лабораторных животных- мышах и крысах, живой массой 20 и 250 г, соответственно. Препарат *арговит* сравнивался по своей токсичности с препаратом *протаргол*, содержащим аналогичное (7 %) количество серебра.

Противовоспалительное действие препарата оценивалось на модели острого воспалительного отека в соответствии с методическими рекомендациями по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных веществ (М., 1983).

Противовоспалительную активность *арговита* в отношении изменения сосудистой проницаемости изучали при модуляции воспалительной реакции кожи по методу Van Couwenberg и Lecomte (1957) (А.М. Чернух, 1979). Опыт проводили на беспородных крысах массой 300 г.

Антимикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (В.Ф. Ковалев и др., 1988).

Синергетическую антимикробную активность *арговита* определяли в отношении антибиотикорезистентной ассоциации бактерий родов *Escherichia coli* и *Streptococcus*, изолированной из патологического материала.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методами микроскопии, изучали морфологические, культуральные и биохимические свойства выделенных патогенных бактерий.

Чувствительность бактериальных культур определяли к следующим антимикробным препаратам: *арговиту*, пенициллину, полимиксину, эритромицину, левомицетину, стрептомицину, тетрациклину, гентамицину, неомицину, мономицину, канамицину, линкомицину.

Влияние препарата *арговит* на неспецифическую резистентность организма животных определяли по показателям, характеризующим функциональную активность нейтрофилов крови: фагоцитарная активность, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число по методике С.И. Плященко и В.Т. Сидорова (1985).

Влияние на гуморальное звено иммунитета оценивали нефелометрически по бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови (С.И. Плященко, В.Т. Сидоров, 1979).

В сыворотке крови определяли общий белок рефрактометрическим методом на аппарате УРЛ-1, альбумины и иммунные белки (ОС, (3, у - глобулины) нефелометрическим методом.

Гематологические показатели определяли по стандартным методикам:

Достоверность результатов проверяли путем статистической обработки и определения различия средних значений с помощью критерия Стьюдента. Расчеты проводили с помощью программы «Microsoft Excel», входящей в пакет программ «Microsoft Office 7.0».

2.2.* Результаты собственных исследований

2.2.11 Изучение токсичности препарата *арговит*

2.2.1.1. Изучение острой токсичности препарата *арговит*

Водные растворы препаратов вводили внутривентриально мышам и крысам, в 10 и 25 % концентрации. Расчет LD_0 , LD_{50} , LD_{100} проводили по методике Кербера в модификации И.П. Ашмарина (1975). Отсутствие токсического действия (LD_0) принималось за минимальную переносимую дозу. Результаты представлены в таблице 1.

При внутривентриальном введении в дозах, близких к LD_{50} , наблюдалась незначительная возбудимость животных, которая проходила через 1-1,5 часа. При дозах, близких к LD_{100} , наблюдалось чередование возбудимости с адинамией, учащенное дыхание. При этом гибель животных наступала в течение первых суток, при дозах, соответствующих LD_{50} -на 3-7 сутки.

Так, минимальная переносимая доза препарата *арговит* в 4- 5,8 раз выше, чем для *протаргола*. LD_{50} *арговита*, по отношению к *протарголу*, в 3,3- 3,8 раз больше. LD_{100} нового препарата серебра превышает LD_{100} *протаргола* в 3- 4,6 раз.

В целом, токсичность препарата *арговит*, по сравнению с *протарголом*, меньше в 4 раза.

Таблица 1

Результаты сравнительного исследования токсичности *арговита* при внутривентриальном введении

№ п/п	Показатели токсичности	Дозы, мг/кг массы			
		мыши		крысы	
		арговит	протаргол	арговит	протаргол
1	LD_0 (МПД)	$\frac{200}{>4}$	50	$\frac{350}{>5,8}$	60
2	LD_{50}	$\frac{700}{>3,8}$	180	$\frac{500}{>3,3}$	150
3	LD_{100}	$\frac{1400}{>4,6}$	300	$\frac{1200}{>3}$	400

Примечание:

в числителе — показатель токсичности, мг/кг;

в знаменателе - превышение безвредности *арговита* в сравнении с *протарголом*, раз.

Острую токсичность при однократном введении препарата в желудок, в дозе 30 мг/кг массы, изучали на морских свинках и белых мышах. Препарат вводили с помощью шприца с катетером 5-ти белым мышам по 0,4 мл 0,1 % раствора препарата на голову; морским свинкам, в количестве 3 голов- по 3 мл 0,3 % раствора препарата на 1 животное.

Данная доза не вызывала признаков токсикоза и гибели животных в течении 7 дней наблюдения. Указанная методика вошла в технические условия в качестве тест-метода испытания токсичности (безвредности) препарата.

2.2.1.1. Изучение хронической токсичности препарата *арговит*

Хроническую токсичность исследовали на белых мышах и морских свинках. Препарат вводили в желудок в виде 0,5 % и 1,0 % водного раствора, белым мышам в объеме 0,5 мл на голову, морским свинкам- по 3 мл на голову. Дозы препарата: 5 и 10 мг/кг массы вводили ежедневно, в течение 7 дней.

При однократном и многократном введениях *арговита* не отмечено клинических признаков интоксикации: клинический статус, поведенческие реакции опытных лабораторных животных не отличались от контрольной группы. При патологоанатомическом исследовании внутренние органы были без признаков патологии и не имели выраженных отличий у животных опытных и контрольных групп.

2.2.2. Изучение противовоспалительных свойств препарата *арговит*

2.2.2.1. Изучение прямого противовоспалительного действия

Противовоспалительное действие оценивали на модели острого воспалительного отека, вызванного введением мышам субплантарно скипидара в дозе 0,05 мл.

Противовоспалительный эффект арговита, при внутрибрюшинном применении, испытывали в дозах 0,05; 1,0 и 1,5 мг/кг массы тела и сравнивали с соответствующим действием анальгина и ортофена- препаратов, обладающих известной противовоспалительной активностью: анальгин вводили в дозе 30 мг/кг, ортофен- 0,25 мг/кг. Дозы применяемых препаратов устанавливали по данным В.Д. Соколова и др. (1992); М.Д. Машковского (1992), П.А. Красочко и др. (1990, 1996).

Препараты вводили мышам за 1 час до модуляции острого воспалительного отека. Убой животных с последующим взвешиванием интактных и опечных лапок проводили через 3,5 часа после введения скипида-ра. Противовоспалительное действие препаратов выражали в % снижения острого воспалительного отека, по массе лапок, в сравнении с контролем, без введения препаратов.

Проведенные исследования показывают, что противовоспалительная активность *арговита* в дозе 0,05 мг/кг была на 14,28 %; в дозе 1,0 мг/кг- на 11,44 %; и в дозе 1,5 мг/кг- на 64,30 % ниже от соответствующей активности анальгина.

По сравнению с противовоспалительной активностью ортофена активность *арговита* в дозе 0,05 мг/кг была выражена больше на 19,99 %; в дозе 1,0 мг/кг была больше на 23,98 %; в дозе 1,5 мг/кг- на 50,02 % меньше.

Результаты опыта показывают, что наибольшей противовоспалительной активностью обладает *арговит* в дозе 1,0 мг/кг массы тела.

2.2.2.1. Изучение непрямого противовоспалительного действия

Противовоспалительную активность *арговита* оценивали в сравнении с анальгином на модели изменения сосудистой проницаемости кожи при введении воспалительного агента гистамина (по методу Van Couwenberg и Lecomte, 1957).

Исследования проводили на беспородных крысах массой 300 г. Сформировали 3 группы животных (n=5).

За 1 час до опыта животным парентерально (внутрибрюшинно) вводили противовоспалительные препараты, анальгин в дозе 30 мг/кг и *арговит*- 1,0 мг/кг массы тела:

- 1 группа - вводили анальгин в дозе 30 мг/кг массы тела;
- 2 группа - вводили *арговит* в дозе 1,0 мг/кг массы тела;
- 3 группа - контрольная. В контроле препараты не применяли.

Внутривенно вводили 0,25 % раствор красителя трипанблау, через 15 мин. внутривожно инъецировали 0,01 % раствор гистамина. Отмечали время наступления первых признаков появления синего окрашивания кожи в месте введения гистамина.

Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение сосудистой проницаемости под действием
противовоспалительных препаратов

№ п/п	Показатель (время появления синего окрашивания гистаминовой «пуговки», мин.)	Группа		
		контроль	анальгин	арговит.
1	Среднее значение, $M \pm m$	6,22±0,12	15,58±0,36***	11,44±0,43**
2	Относительно контроля, %	100	+ 150,48***	+ 83,92**
3	Относительно контроля, раз		2,5	1,84
4	Относительно анальгина, %		100	73,42**
5	Относительно анальгина, раз	0,39		0,73

Примечание: значения относительно контроля, ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$.

При проведении исследования; отмечено, что в первые часы в группах с введением анальгина и *арговита*, появление первых признаков синего окрашивания кожи происходило только в месте введения аллергена гистамина, в то время как, в контрольной,- еще и вокруг гистаминовой «пуговки».

Также, отмечено в течении 48 часов (срок наблюдения), что появление синего окрашивания кожи вокруг «пуговки» происходило и в группе животных, которым вводили анальгин. В группе, где применяли *арговит*, синее окрашивание наблюдалось исключительно в зоне воспаления, модулированного гистамином.

Отсутствие изменения окрашивания сосудов кожи вокруг зоны воспалительного отека, вызванного введением гистамина, по сравнению с данным показателем в группе, где применяли анальгин, свидетельствует о более длительном выведении *арговита* в сравнении с анальгином. Так, известный период выведения из организма анальгина составляет 8-12 часов, а препаратов серебра- 24-48 часов, или в 3- 4 раза дольше.

Данные наблюдения показывают, что *арговит* уменьшает развитие воспалительного отека в отношении контроля на 83,92 % или в 1,84 раза, по времени.

Таким образом, препарат *арговит* обладает выраженной противовоспалительной активностью, которая составляет 73,42 % от аналогичной активности анальгина.

2.2.3. Исследование антимикробной активности) препарата *арговит*

Антимикробную активность *арговита* изучали на следующих референтных штаммах: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Salmonella typhimurium* ATC 13311, *Shigella sonnei* N 20044, *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Рабочую суспензию тест-штаммов готовили из суточных культур, выращенных на мясо-пептонном агаре при температуре 37 °С в течение 24 часов. Культуры смывали стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, доводя оптическую плотность до 10 ед. (10^9 м. кл./мл) по стандарту мутности.

Микробная нагрузка (содержание микробных клеток в жидкой среде) составила 10^6 м. к./мл. Исследуемые концентрации препарата находились в пределах 1,56- 100 мкг/мл.

Антимикробную активность *арговита* выражали в виде минимальной бактериостатической концентрации, в мкг на 1 мл жидкой среды. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3

Антимикробная активность препарата *арговит*
в отношении референтных штаммов бактерий

№ п/п .	Штамм	Минимальная бактериостатическая концентрация, мкг/мл
1	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	25
2	<i>Salmonella typhimurium</i> ATC 13311	100
3	<i>Shigella sonnei</i> N 20044	25
4	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	12,5
5	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6,25

Так, минимальная бактериостатическая концентрация препарата в отношении *Escherichia coli* составила 25 мкг/мл; *Salmonella typhimurium*- 100; *Shigella sonnei*- 25; *Staphylococcus aureus*- 12,5; *Bacillus subtilis*- 6,25 мкг/мл.

2.2.4. Чувствительность патогенных бактерий, выделяемых при гастроэнтеритах новорожденных телят, к *арговиту* и антибиотикам

Перед началом широкого производственного испытания препарата *арговит* в хозяйствах Новосибирской области была изучена чувствительность патогенных бактерий, выделяемых при гастроэнтеритах новорожденных телят, к *арговиту* и антибиотикам.

Выделенные из патологического материала поступившего из АО «Маслянинское», бактерии рода *Salmonella*, были чувствительны к *арговиту*, левомецитину, полимиксину, неомицину и канамицину.

Изолированная из патологического материала, поступившего из АО «Восточное», ассоциация бактерии родов *Streptococcus* и *Cytrobacter*, была чувствительна к *арговиту* и антибиотикам: эритромицину, линкомицину, гентамицину, и резистентны к пенициллину, полимиксину, тетрациклину, неомицину, стрептомицину, мономицину и канамицину.

Выделенная из патологического материала, направленного из АО «Салаир», ассоциация культур *Escherichia coli* и *Streptococcus*, была чувствительна к *арговиту*, полимиксину и неомицину и резистентна к остальным, использованным в опыте антибиотикам.

В АО им. Дзержинского Карасукского района от больных телят выделены бактерии *Escherichia coli*, чувствительные к *арговиту*, тетрациклину. Из патологического материала, поступившего из АО «Сибирский долгунец» была выделена *Escherichia coli*, чувствительная к *арговиту*, левомецитину. В ОПХ «Элитное» от больных телят выделены бактерии *Escherichia coli*, чувствительные к *арговиту*, полимиксину.

2.2.5. Отработка дозы препарата *арговит* при гастроэнтеритах у новорожденных телят

Отработку дозы, препарата проводили на базе ОПХ «Элитное», на новорожденных телятах, живой массой 30–35 кг. Для этого сформировали по принципу аналогов 4 группы (n=5).

Лечение животных контрольной группы осуществлялось по следующей схеме: телятам вводили перорально левомицетин, в дозе 0,7 г/голову, за 30 мин- до кормления, дважды в день, до выздоровления.

Животным опытных групп выпаивали 0,3 % водный раствор *арговита* за 30 мин. до кормления; один раз в сутки:

- 1-й группе- 60 мл (2 мл/кг живой массы);
- 2-й группе- 90 мл (3 мл/кг живой массы);
- 3-й группе- 120 мл (4 мл/кг живой массы);
- 4 группа служила контролем.

В ходе опыта учитывали сохранность, продолжительность лечения, среднесуточные привесы, гематологические показатели.

Срок лечения в 1-й группе составил 2,5 сух; во 2-й- 1,9 сут.; в 3-й- 1,7 сух, что соответственно меньше на 47,9 %; 60,4 % и 64,6 %, при сроке лечения в контрольной группе- 4,8 сут.

Прирост живой массы в опытных группах составил, соответственно: в 1-й- 360 г/сух, что было достоверно больше- на 44,6 %; во 2-й- 399 г/сухи 60,2 %; в 3-й 398 г/сух, что было достоверно больше- на 59,8 %, при таковом 249 г/сух в контрольной группе. Данные приведены в таблице 4.

Таблица 4

Терапевтическая эффективность *арговита* в зависимости от дозы

Показатели	Группа			
	контроль	1-я	2-я	3-я
Срок лечения, сутки	4,8±0,37	2,5±0,16***	1,9±0,18***	1,7±0,12***
Динамика, %		-47,9 %	-60,4 %	-64,6 %
Прирост, г/сут.	249±23,6	360±22,1**	399±16,5***	398±9,4***
Динамика, %		+44,6 %	+60,2 %	+59,8 %

Примечание: **- P<0,01; ***- P<0,001. В числителе- M±t; в знаменателе- разница по сравнению с контрольной группой.

На 5-й день от начала лечения у телят отбирали пробы крови. Все изучаемые показатели не выходили за пределы физиологической нормы. Результаты представлены в таблице 5.

Влияние препарата *арговит* на
гематологические показатели телят

Показатель	Группы (n=5)			
	контроль	1-я	2-я	3-я
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,54±0,48	7,08±0,51	6,76±0,59	7,20±0,45*
Динамика, %		+27,8	+22,0	+29,9
Лейкоциты, $10^9/л$	11,07±0,68	9,35±0,46*	8,44±0,63*	8,62±0,60*
Динамика, %		-15,5	-23,7	-22,1
Гемоглобин, г/л	102,0±3,40	119,6±6,01*	118,4±5,34*	125,6±5,60**
Динамика, %		+17,2	+16,1	+23,1
Б.А.С.К., %	41,8±4,95	56,4±6,73	60,2±4,79*	64,8±4,58**
Динамика, %		+34,9	+44,0	+55,0
Л.А.С.К., %	2,90±0,34	6,96±0,78***	7,50±0,68***	7,34±0,70***
Динамика, раз		>2,4	>2,6	>2,5
Ф.А., %	56,8±5,20	73,2±6,62	74,4±6,08	73,2±7,23
Динамика, %		+28,8	+30,9	+28,9
Ф.Ч., ед-ц:	28,6±2,78	33,67±3,09	32,97±2,48	35,47±2,97
Динамика, %		+17,7	+15,3	+24,0

Примечание: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$; В числителе - $M \pm t$; в знаменателе - разница по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что при выпойке *арговита* в дозе 2 мл/кг живой массы у телят опытной группы было выше содержание в крови эритроцитов на 27,8 %, лейкоцитоз снизился на 15,5 %, содержание гемоглобина достоверно возросло на 17,2 %; фагоцитарная активность и фагоцитарное число - превышало на 28,8 % и 17,7 % аналогичные показатели в контрольной группе, соответственно.

Лизоцимная в 2,4 раза и бактерицидная на 34,9 % активность сыворотки крови превышали соответствующие показатели в контрольной группе.

По сравнению с контрольной группой, где применяли левомецетин, во 2-й и 3-й группах было выше содержание в крови эритроцитов на 22,0 и 29,9% (достоверно), лейкоцитоз был достоверно менее выражен на 23,7 % и 22,1 %, содержание гемоглобина достоверно возросло на 16,1 % и 23,1 %, соответственно.

При этом также была достоверно выше бактерицидная на 44,0 и 55,0 %, и лизоцимная активность в 2,4 и 2,6 раза, соответственно. Фагоцитарная активность в 3-й группе превышала таковую в контрольной- на 28,9 % , и была ниже, чем во 2-й группе на 6,5 % . Фагоцитарное число во 2-й и 3-й группах было выше, чем в контрольной на 15,3 и 24,0 %, соответственно.

Таким образом, установлена терапевтическая эффективность *арговита* при его применении.при гастроэнтеритах с синдромом диареи у новорожденных телят, в дозах 2- 4 мл/кг живой массы.

2.2.6. Применение *арговита* при гастроэнтеритах новорожденных телят

2.2.6.1. Профилактическая и лечебная эффективность препарата *арговит*

Учитывая высокую заболеваемость и падеж молодняка крупного рогатого скота и низкую лечебную эффективность антибиотиков, в ряде хозяйств Новосибирской области, в порядке широкого производственного опыта испытали препарат *арговит* при гастроэнтеритах новорожденных телят.

Чувствительность выделяемых при гастроэнтеритах у телят патогенных бактерий к препарату *арговит* и антибиотикам, отражена в разделе 2.2.4. автореферата.

Заболевание у телят 1-10 дневного возраста клинически проявлялось острым течением, которое характеризовалось угнетением, вялостью, понижением или потерей аппетита, ярко выраженной диареей.

Для профилактики гастроэнтеритов телят с синдромом диареи, *арговит* применяли новорожденным животным, со 100 %-ным охватом поголовья, в виде 0,3 % водного раствора, из расчета 1- 2 мл/кг живой массы, за 30 мин. до кормления, 1 раз в сутки, в течение 3 дней.

Лечение телят, заболевших гастроэнтеритом, из числа обработанных препаратом *арговит* с профилактической целью, проводили с появлением первых клинических признаков заболевания. *Арговит* применяли из расчета 2- 4 мл/кг живой массы, за 30 мин. до кормления, 1 раз в сутки, в течение 2-5 дней, до выздоровления.

Наблюдение за животными вели в течение 20 дней. Учитывали заболеваемость, сохранность.

Всего в Маслянинском районе в пяти хозяйствах, в зимне-стойловый период 2000- 2001 гг., было обработано с профилактической целью препаратом *арговит* 1735 голов. Проявление диареи отмечено у 581 головы (33,5 %), при этом пало 65 голов (3,7 %). Сохранность составила 96,3 %.

В Карасукском районе *арговит* применяли в двух хозяйствах, на 850 телятах для профилактики гастроэнтеритов, из которых заболело 338 голов (39,8 %). Из 338 гол., подвергнутых лечению, пало 13 (1,5 %). Сохранность составила 98,5 %.

В Краснозерском районе препарат применяли в 4-х хозяйствах на поголовье 1949 гол. Из числа животных, обработанных *арговитом* с профилактической целью, заболело 379 (19,4 %). От общего числа животных, обработанных препаратом с лечебной и профилактической целями, пало 61 гол. (3,1 %). Лечебная эффективность составила 96,9 %. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Профилактическая и лечебная эффективность препарата *арговит*

Обработано, голов	Заболело (клиническое проявление диареи)		Пало		Сохранность	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
<i>Маслянинский район (5 хозяйства)</i>						
1735	581	33,5	65	3,7	1670	96,3
<i>Карасукский район (2 хозяйства)</i>						
850	338	39,8	13	1,5	837	98,5
<i>Краснозерский район (4 хозяйства)</i>						
1949	379	19,4	61	3,1	1888	96,9

2.2.6.2. Лечебная эффективность *арговита* при колибактериозе телят

Данные исследования проводили в производственных условиях в зимне-стойловый период в хозяйствах района- АО «Сибирский долгунец», АО им. Дзержинского, Карасукского района.

В опыт отбирали животных по принципу аналогов, с клиническими симптомами острого колибактериоза, в возрасте 3-10 дней, живой массой 30-35 кг. Диагноз ставили на основании клинической картины, дан-

ных патологоанатомического вскрытия, результатов бактериологического исследования патологического материала.

Телятам опытных групп вводили *арговит* per os в дозе 2- 4 мл/кг живой массы, в виде 0,3 % раствора, 1 раз в сутки, за 30- 45 минут до выпойки молозива (молока). Телятам контрольных групп для лечения применяли антибиотики, используемые в хозяйстве. Учитывали сохранность.

В АО «Сибирский долгунец» в опыте использовано 148 телят, из них 85 голов входило в опытную группу, 69 голов- в контрольную. При применении препарата *арговит*, в течение 2- 3 дней, значительно улучшилось клиническое состояние животных, фекальные массы становились кашицеобразными.

Телятам контрольной группы проводили лечение, схема которого включала внутримышечное введение левомицетина сукцината-натрия, согласно наставлению по его применению, в дозе 30 мг/кг массы тела.

В опытной группе из 85 пало 5 голов, что составило 5,9 %, а в контрольной из 69 голов пало 21 (28,8 %). Данные представлены в таблице 7.

Выраженный терапевтический эффект у телят опытной группы наблюдался на 3 сут., в контрольной- на 6 сут. лечения.

Применение *арговита* обеспечивало сохранность 94,1 % телят, а при применении антибиотика сохранность составляла 71,2 %.

В АО им. Дзержинского в опыте использовано 131 животное, из них 74 головы было включено в опытную группу, 57 голов- в контрольную. При легкой форме болезни применение препарата *арговит* в течение 1-2 дней, а при тяжелой- 3- 4 дней, способствовало значительному улучшению клинического состояния животных.

Телятам контрольной группы проводили лечение, схема которого включала пероральное введение тетрациклина гидрохлорида, согласно наставлению по его применению, в дозе 10- 20 мг/кг массы тела через 12 часов, до выздоровления.

В опытной группе из 74 голов пало 5 (6,7 %), а в контрольной- из 57 голов пало 11 (19,7 %). Результаты представлены в таблице 7.

Выраженный терапевтический эффект у больных телят наблюдали на 2- 3 сут. после начала применения *арговита*, в контрольной группе- на 5- 7 сут.

Применение *арговита* обеспечивало сохранность 93,3 % телят, а при применении антибиотика- 80,3 %.

Таким образом, при лечении телят при колибактериозе, применение *арговита* в дозе 2- 4 мл/кг живой массы, в виде 0,3 % раствора, обеспечивает выздоровление 93,3- 94,1 % животных.

Применение данного препарата и способа лечения телят при колибактериозе позволяет повысить терапевтическую эффективность за счет сокращения сроков лечения в 1,5-2 раза, повышения сохранности на 16,2-32,1 %.

Таблица 7

Лечебная эффективность препарата *арговит*
при колибактериозе телят, в сравнении с антибиотиками

Препарат	Обработано, голов	Пало		Сохранность	
		гол.	%	гол.	%
<i>АО «Сибирский долзунец»</i>					
арговит	85	5	5,9	80	94,1
левомицетин	63	21	28,8	42	71,2
<i>АО им. Дзержинского</i>					
арговит	74	5	6,7	69	93,3
тетрацилин	57	11	19,7	46	80,3

ВЫВОДЫ.

1. *Арговит* не обладает острой и хронической токсичностью; однократная (30 мг/кг) и многократные дозы (5 и 10 мг/кг) препарата не вызывают у животных клинических признаков интоксикации. По степени токсичности препарат *арговит* является среднетоксичным веществом и в 4 раза менее токсичен, чем протаргол.

2. Противовоспалительная активность *арговита* на моделях острого воспалительного отека и изменения сосудистой проницаемости, составила, соответственно 88,5 % и 73,4 %, от аналогичного действия анальгина,

3. Антимикробная активность *арговита*, определяемая в виде минимальной бактериостатической концентрации, составила в отношении референтного штамма *Escherichia coli* 25 мкг/мл; *Salmonella typhimurium*-100; *Shigella soimei*- 25; *Staphylococcus aureus*-12,5; *Bacillus subtilis*- 6,25 мкг/мл.

4. *Арговит* обладает антимикробной активностью *in vitro* в отношении патогенных энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*,

Сytrobacter) и энтерококков (*Streptococcus fecalis*) на уровне полимиксина, левомицетина, линкомицина, эритромицина, тетрациклина, неомицина, канамицина, гентамицина; препарат проявляет синергетическое действие с тетрациклином, гентамицином, энрофлоном, рефлином, абакталом, пипемидиновой кислотой.

5. При лечебном применении препарата *арговит* при гастроэнтеритах новорожденных телят снижался лейкоцитоз на 15,5- 22,1 %, повышалась бактерицидная и лизоцимная активность сыворотки крови на 34,9- 55,0 % и в 2,4- 2,6 раза, увеличивалась фагоцитарная активность и фагоцитарное число на 28,8- 30,9 % и 17,7- 24,0 %, соответственно.

6. Применение препарата *арговит* при гастроэнтеритах новорожденных телят в виде 0,3 % раствора, за 30 мин. до кормления, в дозе 1 - 2 мл/кг массы тела один раз в сутки, в течение 3 дней, профилактирует болезнь в 61,8- 80,6 % случаев.

7. Использование препарата *арговит* при гастроэнтеритах новорожденных телят, вызываемых патогенными энтеробактериями, в дозе 2- 4 мл/кг, один раз в сутки, в течение 2- 5 дней, до выздоровления, оказывает терапевтическую эффективность у 96,2- 98,5 % животных и, по сравнению с антибиотиками, сокращает сроки лечения в 1,5-2 раза, позволяет повысить сохранность на **16,2- 32,1 %**.

Практические предложения >

Разработан способ применения препарата коллоидного серебра *арговит* для профилактики и лечения гастроэнтеритов новорожденных телят, вызываемых патогенными энтеробактериями.

Результаты исследований вошли в наставление по применению препарата *арговит* для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний с синдромом диареи у сельскохозяйственных животных, птиц и пушных зверей, утвержденное Ветфармбиосоветом Департамента ветеринарии МСХиП РФ от 21.11.2000 г, № 13-5-2/2192.

Список опубликованных работ

1. Лечение респираторных болезней телят препаратом серебра / Сибирская аграрная наука III тысячелетия: Тез. докл. конф. молодых ученых СО РАСХН.- Новосибирск, 2000.- С. 171.

2. Препарат серебра в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний крупного рогатого скота /Соавт.: М.Ю. Соколов, Н.А. Шкиль, В.А. Бурмистров // Проблемы экологии в программах профессионального образования: Матер., межрег. науч.-практ. конф,- Новосибирск: НРИПК АПК, 2000.- С. 52- 53.

3. Лечебная эффективность препарата витар при инфекционных гастроэнтеритах новорожденных телят/Соавт.: М.Ю. Соколов, Н.А. Шкиль // Проблемы стабилизации и развития с.-х. Казахстана, Сибири и Монголии: Матер. 3 междунар. науч.- практ. конф.- Новосибирск, 2000.- С. 198-199.

4. Противовоспалительная активность препарата арговит /Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Матер, междунар. науч.- практ. конф.- Воронеж: Воронежский госагроуниверситет, 2002.-С. 549-551.

5. Арговит- новый эффективный препарат для профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней телят /Соавт.: Н.А. Шкиль, В.А. Бурмистров, Ю.Г. Юшков, Н.Н. Шкиль, М.Ю. Соколов, В.И. Сайченко, В.Я. Валюх // Ветеринария Сибири.- Новосибирск.- 2002.- № 7-8.- С. 66- 69.

6. Применение серебросодержащего препарата арговит в ветеринарии /Соавт.: Н.А. Шкиль, В.А. Бурмистров, Ю.Г. Юшков, Н.Н. Шкиль, М.Ю. Соколов // Применение препаратов серебра в медицине: Матер, науч.- практ. конф.- Новосибирск: Изд-во ЗАО «Вектор-Бест», 2002.- С. 90- 96.

Подписано в печат 02 03 2004 г. Формат 60 x 84 /16
Объем 1 п.л. Заказ № 67. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Ревик-К»
630501, НСО, п. Краснообск

№ - 4842