

7. Belokurov S.G. Geneticheskaia kharakteristika genealogicheskoi struktury kostromskoi porody krupnogo rogatogo skota / S.G. Belokurov, G.A. Badin, O.S. Egorov [i dr.] // Selskokhoziaistvennaia biologii. – 2012. – No. 4. – S. 42–47. DOI: 10.15389/agrobiology.2012.4.42rus.

8. Paderina R.V. Vzaimosviaz allelei grupp krovi s riadom khoziaistvenno-poleznykh priznakov u korov / R.V. Paderina, A.V. Kovrov, N.D. Vinogradova // Izvestiia Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2019. – No. 57. – S. 50–54. DOI: 10.24411/2078-1318-2019-14050.

9. Ryzhova N.G. Vliianie allelei EAV-lokusa na molochnuu produktivnost korov krasno-pestroi porody / N.G. Ryzhova, D.V. Ziuzin // Agrarnyi nauchnyi zhurnal. – 2023. – No. 1. – S. 98–101. DOI: 10.28983/asj.y2023i1pp98-101.

10. Kuzmina N.V. Analiz gomozigotnosti po markernym alleliam grupp krovi na plodovitost, vosproizvoditelnye kachestva i dolgoletie korov /

N.V. Kuzmina, V.I. Dmitrieva, D.N. Koltsov [i dr.] // Agrarnaia nauka Evro-Severo-Vostoka. – 2019. – No. 20(5). – S. 488–496. DOI: org/10.30766/2072-9081.2019.20.5.488-497.

11. Osobennosti adaptatsii importnogo vysokoproduktivnogo skota molochnykh porod v Rossiiskoi Federatsii. – Moskva: Rosagrolizing, 2006. – 44 s.

12. Kliuchnikova N.F. Aspekty adaptatsii golshinov avstraliiskoi selektsii v usloviakh Srednego Priamuria / N.F. Kliuchnikova, M.T. Kliuchnikov, E.M. Kliuchnikova // Evraziiskii soiuz uchenykh. – 2015. – No. 5. – S. 132–134.

13. Pravila geneticheskoi ekspertizy plemennogo materiala krupnogo rogatogo skota / I.M. Dunin, A.A. Novikov, M.I. Romanenko i dr. – Moskva: Rosinformagrotekh, 2003. – 48 s.

14. Algoritmy immunobiokhimicheskoi genetiki / A.M. Mashurov, N.O. Sukhova, R.O. Tsarev i dr. – Novosibirsk: SO RASKhN, 1998. – 112 s.



УДК 637.12.07.616:637.5.07:616:661.185
DOI: 10.53083/1996-4277-2024-240-10-53-58

Е.В. Нефедова, Н.Н. Шкиль
E.V. Nefedova, N.N. Schkiel

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В МОЛОКЕ, КРОВИ И МОЧЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАСТИТА И ГНОЙНО-КАТАРАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИТА КОРОВ

DETERMINATION OF RESIDUAL AMOUNTS OF SILVER NANOPARTICLES IN MILK, BLOOD AND URINE IN THE TREATMENT OF MASTITIS AND PURULENT-CATARRHAL ENDOMETRITIS IN COWS

Ключевые слова: коровы, мастит, эндометрит, наночастицы серебра, AgNPs, молоко, кровь, моча.

В настоящее время ведущее место среди патологий у животных занимают мультифакторные инфекционные болезни, в этиологии которых участвует условно патогенная микрофлора. Вместе с тем отмечено, что формирование патологических микробиоценозов у животных неизбежно приводит к ассоциированным эпизоотическим процессам, связанным с возбудителями, относящимися к категории условно-патогенных, которые в условиях интенсивного ведения животноводства могут вызывать массовые факторные инфекции, наносящие значительный ущерб отрасли. Факторные инфекционные заболевания носят эпизоотический характер и могут проявляться массовостью гинекологических болезней и маститов у коров. В последние десятилетия отмечают тенденцию повышения заболеваемости коров маститами и эндометритами. Основными этиологиче-

скими факторами мастита являются наличие predisposing фактора и различные ассоциации условно-патогенной микрофлоры. Основными способами лечения маститов и эндометритов основано на применении средств, направленных на подавление жизнедеятельности бактерий и устранение признаков воспаления. При определенных условиях применение средств современной антибактериальной и патогенетической терапии может привести к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что неизбежно снижает эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий. В настоящее время имеются эффективные нанотехнологические решения, открывающие широкие перспективы для создания новых лекарственных веществ. Наиболее перспективными для создания эффективных антибактериальных средств широкого круга патологий являются наночастицы серебра. Повышенный интерес к использованию наночастиц серебра обусловлен его высокой антибак-

териальной активностью по отношению к большинству патогенов. Результаты исследований установлено, что после терапии мастита коров препаратом «Арго-вит» через 24 ч после интрацестерального введения и через 12 ч после внутриматочного введения молоко содержит в себе концентрацию ионов серебра ниже ПДК.

Keywords: cows, mastitis, endometritis, silver nanoparticles, AgNPs, milk, blood, urine.

Currently, the leading place among pathologies in animals is occupied by multi-factor infectious diseases which etiology involves opportunistic pathogenic microflora. At the same time, it is known that the formation of pathological microbiocenoses in animals inevitably leads to associated epizootic processes associated with pathogens belonging to the category of opportunistic pathogens which under the conditions of intensive livestock farming may cause mass factor infections that cause significant damage to the industry. Factorial infectious diseases are epizootic in nature and may manifest themselves in the mass nature of gynecological diseases and mastitis in cows. In the past

decade, there was increasing tendency of bovine mastitis and endometritis incidence. The main etiological factor of mastitis is the presence of a predisposing factor and various associations of opportunistic pathogenic microflora. The main methods of treatment of mastitis and endometritis are based on the use of drugs aimed at suppressing the vital activity of bacteria and eliminating signs of inflammation. Under certain conditions, the use of modern antibacterial and pathogenetic therapies may lead to the formation of antibiotic-resistant strains of microorganisms which inevitably reduces the effectiveness of therapeutic and preventive measures. Currently, there are effective nanotechnology solutions that open up wide prospects for the creation of new drugs. Silver nanoparticles are the most promising for creating effective antibacterial agents for a wide range of pathologies. The increased interest in the use of silver nanoparticles is due to its high antibacterial activity against most pathogens. The research findings show that after treatment of bovine mastitis by Argovit drug, 24 hours after intracasternal administration and 12 hours after intrauterine administration, milk contains a concentration of silver ions below the maximum permissible concentration.

Нефедова Екатерина Владимировна, к.в.н., ст. науч. сотр., Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, р.п. Краснообск, Новосибирская обл., Российская Федерация, e-mail: fill555@mail.ru.

Шкиль Николай Николаевич, д.в.н., доцент, гл. науч. сотр., Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, р.п. Краснообск, Новосибирская обл., Российская Федерация, e-mail: nicola07@mail.ru.

Nefedova Ekaterina Vladimirovna, Cand. Vet. Sci., Senior Researcher, Siberian Federal Scientific Center of Agro-Biotechnologies of Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russian Federation, e-mail: fill555@mail.ru.

Schkiel Nikolay Nikolaevich, Dr. Vet. Sci., Assoc. Prof., Chief Researcher, Siberian Federal Scientific Center of Agro-Biotechnologies of Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russian Federation, e-mail: nicola07@mail.ru.

Введение

Развитие животноводства в любой стране может быть успешным при высокой эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий воспалительных заболеваний органов размножения и маститов у коров, наносящих производителям сельскохозяйственной продукции большой экономический ущерб, который выражается в снижении продуктивности, ухудшении технологических и биологических свойств молока, вынужденной выбраковки высокопродуктивных коров в результате гипо- и алактации, недополучении приплода, заболеваниях телят вследствие потребления молозива, содержащего оппортунистическую микрофлору [1-5].

Широкое применение антибиотиков в лечебных и профилактических целях, как в медицине, так и в ветеринарии, часто приводит к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Мультирезистентность к антибиотикам является серь-

езной проблемой в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, их применение способствует развитию устойчивости организма животных к ним [6-8].

Наиболее актуальным в научном и практическом отношении является поиск и совершенствование средств и способов терапии болезней животных с участием оппортунистической микрофлоры препаратами на основе наночастиц серебра. Одним из основных направлений в решении этих проблем в первую очередь является развитие наноиндустрии [9-13].

Согласно Постановлению Правительства РФ от 31.09.2007 г. № 79 утверждена «Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов», предусматривающая комплексный подход к оценке терапевтической эффективности и токсикологической безопасности для человека и животных [14].

Однако на сегодняшний день актуальной остается необходимость изучения остаточных количеств наночастиц серебра в молоке, моче, крови у животных [15, 16]. Понимание биодоступности препарата «Арговит» при интрацестеральном и внутриматочном введении связано с определением периода выведения наночастиц серебра из организма, а также с последующим установлением допустимого срока браковки молока после применения серебросодержащего препарата – в целях контроля пищевой безопасности продуктов животноводства.

Цель работы – изучить сроки выведения препарата, содержащего наночастицы серебра, с молоком, кровью, мочой при лечении мастита и гнойно-катарального эндометрита у коров

Материалы и методы исследования

Опыт проводили на коровах черно-пестрой голштинизированной породы в условиях хозяйства Новосибирской области. Животных разделили на две группы по 5 гол. в каждой. Коровам первой группы вводили лекарственную композицию Арговит-Д (10%-ный водный раствор препарата арговит + 5% водный раствор ДМСО) интрацестерально в дозе 10 мл 1 раз в сутки в течение 4 дней, второй группе – Арговит-Д внутриматочно в дозе 150 мл 1 раз в 48 ч в течение 7 дней. Молоко для анализа брали по 50 мл до введения, через 6, 12, 24 ч после каждого введения препарата и через 48, 72, 96 ч после последнего введения препарата. Для изучения сроков выведения наночастиц серебра с молоком, кровью, мочой использовали препарат «Арговит» (ООО НПЦ «Вектор-Вита» г. Новосибирск), содержащий AgNPs в дозе 13 мкг/мл.

Наличие в молоке, моче и крови препарата оценивали по содержанию серебра в пробе согласно ГОСТ ISO/TS 6733-2015. Измерение проводили на Atomic Absorption Spectrophotometer SHIMADZU AA-7000 (Tokyo, Japan).

Результаты исследований

В результате проведенного исследования установлено, что наиболее высокая концентрация препарата «Арговит» (427,3 мкг/л) в молоке коров наблюдалась через 6 ч после 4-го введения лекарственной композиции в дозе 10 мл. В то время как полное выведение препарата «Арговит», входящего в состав лекарственной композиции, из организма коров наступает через 24 ч после интрацестерального введения (рис. 1).

После внутриматочного введения лекарственной композиции Арговит-Д (рис. 2) в дозе 150 мл наиболее его высокая концентрация препарата «Арговит» отмечена через 6 ч после 4-го введения в молоко (46,8 мкг/л), в крови (12,1 мкг/л) и в моче (1,73 мкг/л).

Результатами исследований установлено, что через 12, 24, 36, 48, 72 и 96 ч после внутриматочного введения лекарственной композиции наночастицы серебра в молоке, крови и моче не определялись.

Содержание димексида в молоке, крови и моче определяли по концентрации в них димексида при длине волны 375 нм, используя спектрофотометрический метод. При интрацестеральном введении лекарственной композиции арговит-Д в дозе 10 мл наиболее высокая концентрация димексида наблюдалась через 6 часов после 4-го введения в молоко (26 мкг/мл) (рис. 3).

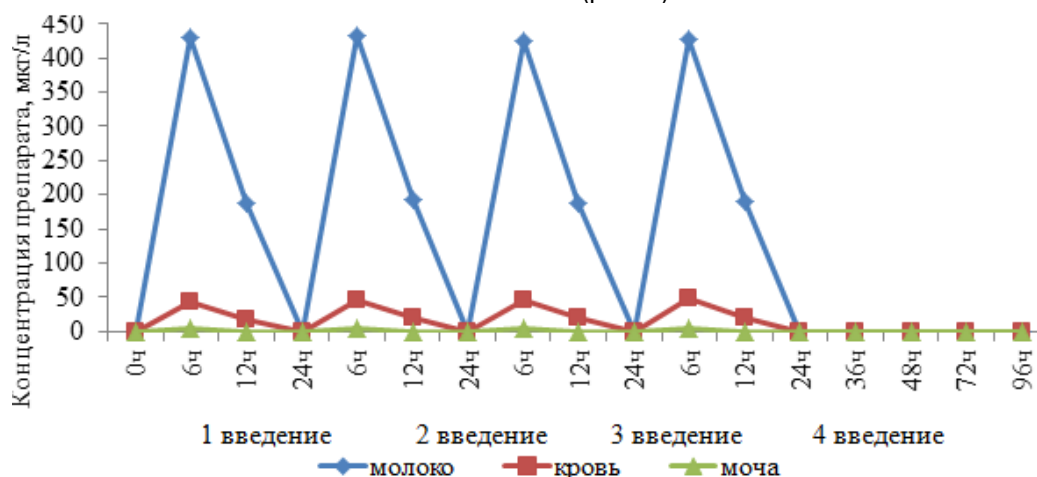


Рис. 1. Динамика концентрации наночастиц серебра в молоке, крови и моче после интрацестерального введения, мкг/л

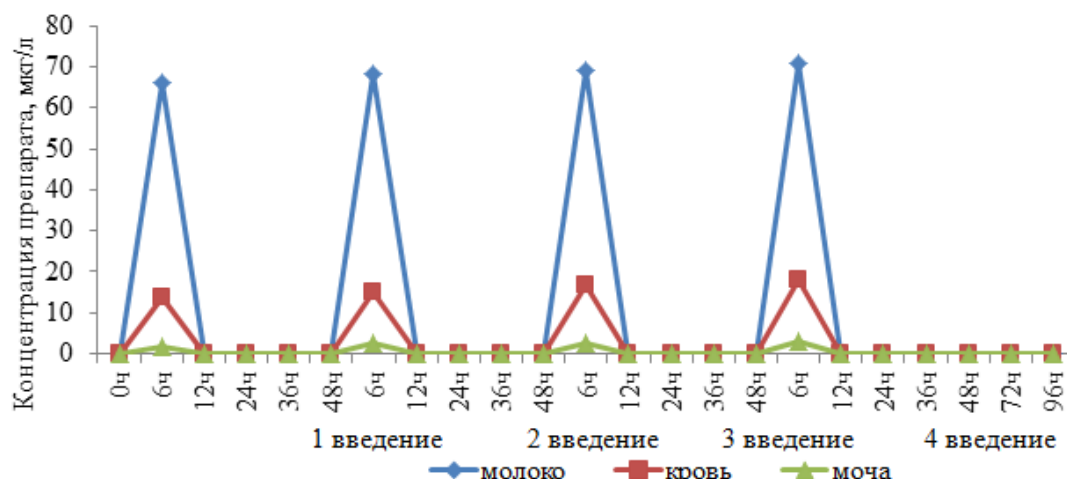


Рис. 2. Динамика концентрации наночастиц серебра в молоке, крови и моче после внутриматочного введения, мкг/л

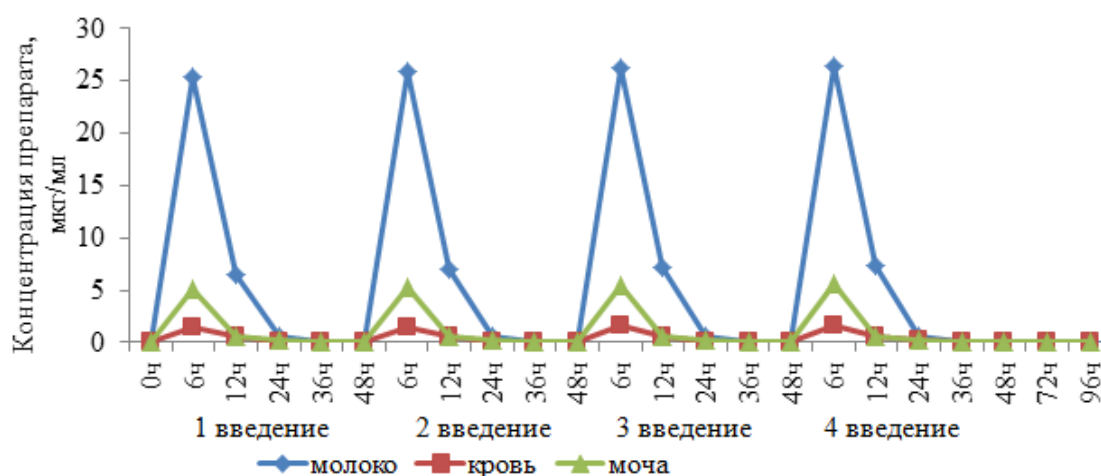


Рис. 3. Динамика концентрации димексида в молоке, крови и моче после интрацестерального введения

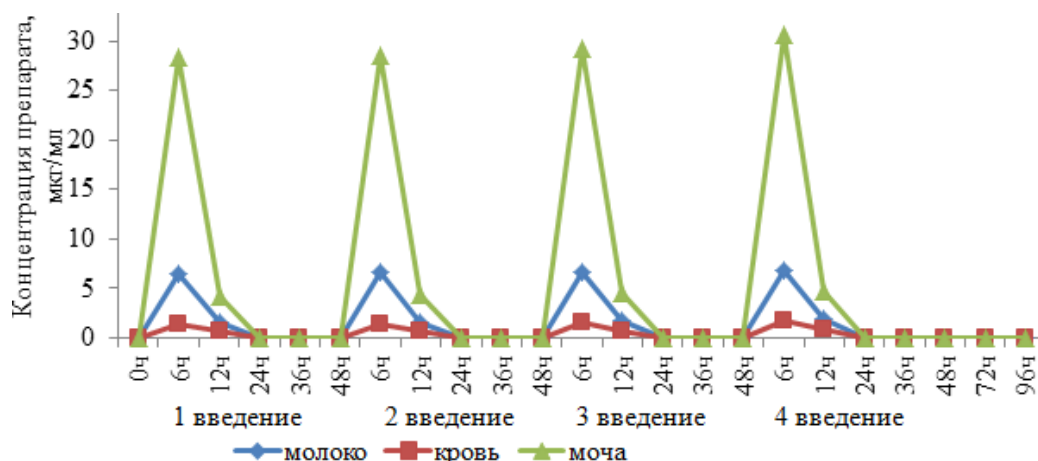


Рис. 4. Динамика концентрации димексида в молоке, крови и моче после внутриматочного введения

После внутриматочного введения лекарственной композиции Арговит-Д в дозе 150 мл наиболее высокая концентрация димексида наблюдалась через 6 ч после 4-го введения в моче (30,6 мкг/л), в молоке (6,83 мкг/л) и в крови

(1,67 мкг/л) (рис. 4). Через 24, 36, 48, 72 и 96 ч после внутриматочного введения лекарственной композиции димексида в молоке, крови и моче не наблюдалось.

Согласно данным П.А. Красочко и др. (2005) и О.В. Распутиной (2007), срок браковки молока после интрацестерального и внутриматочного введения димексида составляет 1 сут. Так как лекарственная композиция арговит-Д содержит в своем составе димексид, то, срок браковки молока после интрацестерального и внутриматочного введения составляет 1 сут. Таким образом, полное выведения лекарственной композиции из организма животного с молоком, кровью и мочой наступает через 24 ч после его интрацестерального и внутриматочного введения.

Библиографический список

1. Федотов, С. В. Показатели репродуктивной способности и молочной продуктивности чернопестрых коров различного типа телосложения / С. В. Федотов, Н. С. Белозерцева, И. М. Яхаев. – Текст: непосредственный // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2018. – № 2. – С. 102-107.
2. Гаврилов, Б. В. Коррекция воспроизводительной функции коров с острой субинволюцией матки / Б. В. Гаврилов, И. А. Родин, В. В. Сиренко. – Текст: непосредственный // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 76. – С. 173-176.
3. Новиков, В. В. Профилактика мастита высокопродуктивных коров в условиях ОАО "Агрообъединение "Кубань" / В. В. Новиков, А. И. Околелова, Б. В. Гаврилов. – Текст: непосредственный // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2019. – № 3 (77). – С. 224-227.
4. Gupta, R., Sharma, S. (2022). Role of alternatives to antibiotics in mitigating the antimicrobial resistance crisis. *The Indian Journal of Medical Research*, 156 (3), 464–477. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_3514_20.
5. Canama, G. J. C., Delco, M. C. L., Talandron, R. A., Tan, N. P. (2023). Synthesis of Chitosan-Silver Nanocomposite and Its Evaluation as an Antibacterial Coating for Mobile Phone Glass Protectors. *ACS Omega*, 8 (20), 17699–17711. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00191>.
6. Распоряжение правительства Российской Федерации от 25 Сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». – URL: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>. – Текст: электронный.
7. Harikumar, G., Krishnan, K. (2022). The growing menace of drug resistant pathogens and recent strategies to overcome drug resistance: A review. *Journal of King Saud University - Science*. 34. 101979. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.101979.
8. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399 (10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
9. Донченко, А. С. Применение препаратов, содержащих наночастицы металлов, в ветеринарии / А. С. Донченко, Н. Н. Шкиль, В. А. Бурмистров. – Текст: непосредственный // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2019. – № 1. – С. 59-67.
10. Перфильева, А. И. Актуальные аспекты применения химически синтезированных соединений наночастиц серебра в животноводстве и агрохимии / И.А. Граскова, О.А. Ножкина, Н.С. Забанова. – Текст: непосредственный // Российские нанотехнологии. – 2019. – Т. 14. – С. 85-93.
11. Zhang, Q., Wang, R., Wang, M., et al. (2022). Re-sensitization of *mcr* carrying multidrug resistant bacteria to colistin by silver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119 (11), e2119417119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2119417119>.
12. Crisan C.M., Mocan T., Manolea M., et al. (2021). Review on Silver Nanoparticles as a Novel Class of Antibacterial Solutions. *Applied Sciences*. 11 (3):1120. <https://doi.org/10.3390/app11031120>.
13. Vasiliev, G., Kubo, A.L., Vija, H., et al. (2023). Synergistic antibacterial effect of copper and silver nanoparticles and their mechanism of action. *Scientific Reports*. 13. DOI: 10.1038/s41598-023-36460-2.
14. Murugaiyan, J., Kumar, P.A., Rao, G.S., et al. (2022). Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11 (2), 200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>.
15. ФЗ_РФ от 31 октября 2007 г. N 79 "Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов". – URL: <https://base.garant.ru/12157240/>. – Текст: электронный.

16. Шумакова, А. А. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс / А. А. Шумакова. – Текст: непосредственный // Вопросы питания. – 2011. – № 6. – С. 9-18.

References

1. Fedotov S.V. Pokazateli reproduktivnoi sposobnosti i molochnoi produktivnosti chernopestrykh korov razlichnogo tipa teloslozheniia / S.V. Fedotov, N.S. Belozertseva, I.M. Iakhaev // Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2018. No. 2. S. 102-107.
2. Gavrilov B.V. Korrektsiia vosproizvoditelnoi funktsii korov s ostroi subinvoliutsiei matki / B.V. Gavrilov, I.A. Rodin, V.V. Sirenko // Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2019. No. 76. S. 173-176.
3. Novikov V.V. Profilaktika mastita vysokoproduktivnykh korov v usloviakh OAO "Agroobiedinenie "Kuban"/ V.V. Novikov, A.I. Okolelova, B.V. Gavrilov // Izvestiia Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2019. No. 3 (77). S. 224-227.
4. Gupta, R., Sharma, S. (2022). Role of alternatives to antibiotics in mitigating the antimicrobial resistance crisis. *The Indian Journal of Medical Research*, 156 (3), 464-477. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_3514_20.
5. Canama, G. J. C., Delco, M. C. L., Talandron, R. A., Tan, N. P. (2023). Synthesis of Chitosan-Silver Nanocomposite and Its Evaluation as an Antibacterial Coating for Mobile Phone Glass Protectors. *ACS Omega*, 8 (20), 17699-17711. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00191>.
6. Rasporiazhenie pravitelstva Rossiiskoi Federatsii ot 25 Sentiabria 2017 g. No. 2045-r «Strategiia preduprezhdeniia rasprostraneniia antimikrobnai rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda». <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>.
7. Harikumar, G., Krishnan, K. (2022). The growing menace of drug resistant pathogens and recent strategies to overcome drug resistance: A review. *Journal of King Saud University - Science*. 34. 101979. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.101979.
8. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399 (10325), 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
9. Donchenko A.S. Primenenie preparatov, soderzhashchikh nanochastitsy metallov, v veterinarii / A.S. Donchenko, N.N. Shkil, V.A. Burmistrov // Sibirskii vestnik selskokhoziaistvennoi nauki. 2019. No. 1. S. 59-67.
10. Perfilova A.I. Aktualnye aspekty primeneniia khimicheskii sintezirovannykh soedinenii nanochastits serebra v zhivotnovodstve i agrokhimii / I.A. Graskova, O.A. Nozhkina, N.S. Zabanova // Rossiiskie nanotekhnologii. 2019. T. 14. S. 85-93.
11. Zhang, Q., Wang, R., Wang, M., et al. (2022). Re-sensitization of *mcr* carrying multidrug resistant bacteria to colistin by silver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119 (11), e2119417119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2119417119>.
12. Crisan C.M., Mocan T., Manolea M., et al. (2021). Review on Silver Nanoparticles as a Novel Class of Antibacterial Solutions. *Applied Sciences*. 11 (3):1120. <https://doi.org/10.3390/app11031120>.
13. Vasiliev, G., Kubo, A.L., Vija, H., et al. (2023). Synergistic antibacterial effect of copper and silver nanoparticles and their mechanism of action. *Scientific Reports*. 13. DOI: 10.1038/s41598-023-36460-2.
14. Murugaiyan, J., Kumar, P.A., Rao, G.S., et al. (2022). Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11 (2), 200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>.
15. FZ_RF ot 31 oktiabria 2007 g. No. 79 "Ob utverzhdenii Kontseptsii toksikologicheskikh issledovani, metodologii otsenki riska, metodov identifikatsii i kolichestvennogo opredeleniia nanomaterialov" <https://base.garant.ru/12157240/>.
16. Shumakova A.A. Toksikologo-gigienicheskaia kharakteristika nanochastits serebra, vvodimykh v zheludochno-kishechnyi trakt krysa / A.A. Shumakova // Voprosy pitaniia. 2011. No. 6. S. 9-18.

