

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И. Т. ТРУБИЛИНА»

На правах рукописи



ТРОШИН Алексей Андреевич

**ЭПИЗООТОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ЭШЕРИХИОЗА ТЕЛЯТ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ**

4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор
Гугушвили Нино Нодариевна

Краснодар – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпизоотология и этиопатогенез эшерихиоза телят	11
1.2 Роль факторов неспецифической иммунобиологической резистентности при эшерихиозе телят	24
1.3 Лечение и профилактика эшерихиоза телят	28
1.4 Применение антимикробных средств при эшерихиозе телят	36
1.5 Обсуждение обзора литературы	41
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	52
3.1 Эпизоотическая ситуация и роль эшерихиоза в инфекционной патологии крупного рогатого скота в Краснодарском крае	52
3.2 Диагностика эшерихиоза телят	56
3.2.1 Разработка и показатели качества диагностических дисков для диско-диффузионного метода определения чувствительности <i>E. coli</i> к цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату	61
3.2.2 Изучение чувствительности <i>E. coli</i> к антибактериальным средствам	73
3.2.3 Определение вирулентности <i>E. coli</i> K99	77
3.3 Разработка и изучение контаминации кишечной палочкой средств для лечения эшерихиоза у телят	78
3.4 Моделирование эшерихиоза у лабораторных животных и их лечение. Показатели крови и иммунитета у интактных лабораторных животных при использовании цефалоспоринов, пропиленгликоля и ретинола пальмитата	80
3.5 Разработка схемы лечения телят при эшерихиозе	87
3.6 Производственная оценка эффективности разработанной схемы лечебно-профилактических мероприятий при эшерихиозе у телят	94

3.7 Экономическая эффективность.....	102
3.8 Обсуждение результатов исследований.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Развитие сельскохозяйственного производства и личного хозяйства граждан нашей страны часто сдерживается заболеваемостью животных. В скотоводстве повсеместно распространен эшерихиоз – инфекционная болезнь телят с признаками диареи.

Одни авторы и отрасли ветеринарии рассматривают болезни с острым диарейным синдромом как инфекционные с существованием возбудителя, а другие – как незаразные, указывая на первичность нарушений кормления и содержания в их этиологии [Антипов В. А., 2009; Джупина С. И., 2015; Терехов В. И., 2000, 2016; Шевченко А. А., 2017, 2020]. Вместе с тем, и в первом, и во втором случаях они отмечают нарушения пищеварения, дисбактериоз и существенную роль *E. coli* в этиопатогенезе, рекомендуя для лечения антимикробные средства.

Проявляя заботу о здоровье населения, переработчики мяса, молока и другой животноводческой продукции в своей работе используют «СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» и «Перечень ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), максимально допустимые уровни остатков которых могут содержаться в не переработанной пищевой продукции животного происхождения», утвержденный Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28. Соблюдение этих требований ставит ветеринарных специалистов в сложные условия, что и определяет актуальность усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий при наиболее распространенных болезнях животных, в том числе и при эшерихиозе телят.

Возбудители эшерихиозов животных представляют угрозу и отмечены в этиопатогенезе острых кишечных инфекций у человека [Циммер К., 2016; Maini J., 2013]. Это обуславливает актуальность постоянного мониторинга и совершенствования контроля эшерихиозов у животных, является предметом исследований и темой научных работ отечественных и зарубежных институтов и исследователей [Гугушвили Н. Н., 2012; Скориков А. В., 2014; Duse A., 2015].

Быстрое размножение и изменчивость микроорганизмов, определяющие возникновение антибиотикоустойчивых штаммов, требуют рациональной смены лекарственных средств. Одной из возможностей решения поставленной задачи является применение комплексных препаратов [Шабунин С. В., 2010, 2019], но их применение ограничивается риском множественной контаминации продукции животноводства ими и их метаболитами. Использование антимикробных средств, не содержащих антибиотиков, требует режима высоких доз и не технологично [Черновская А. А., 2008]. В сложившейся ситуации перспективными, зарегистрированными в РФ антибиотиками цефалоспоринового ряда третьего и четвертого поколений являются лекарственные средства на основе фармакологических субстанций цефтиофура гидрохлорида и цефкинома сульфата [Трошин А. Н., 2019].

Препараты цефанекс 100, цефкином 45, ретивет, разработаны автором данной работы в условиях ветеринарной научной организации АНО «Ветеринарная фармацевтика». Изготавливаются Научно-производственным внедренческим предприятием «Ветфарм», апробированы в АО «ХК Ак Барс» Республики Татарстан, внедрены в ветеринарную практику ООО «Ана Юг» Брюховецкого района, ООО «Лотос» Динского района, КФХ «Чайка А.Д.» и КФХ «Чайка Т.А.» Тимашевского района и других хозяйствах Краснодарского края и ЮФО.

Степень разработанности темы исследования. Современное скотоводство неизбежно сталкивается и сопровождается болезнями животных, в число которых входит эшерихиоз телят. Вместе с тем, существуют средства специфических профилактики и лечения этой болезни. Имеются и разрабатываются средства и методы подавления эшерихий во внешней среде и в организме животных. Разработка этих научных исследований раскрыта в трудах В. Г. Зароза (1991), Р. А. Светоча (1992), Д. Д. Новак (1996), Х. З. Гаффарова (2002), G. Pearson (1979), J. Maini (2013) и других ученых. Моделирование эшерихиоза у различных лабораторных животных проводили Т. В. Колганова (2003), А. Х. Шантыз (2018), А. И. Борзилов (2021) и др. Управлению патогенезом и саногенезом при инфекционных болезнях животных, включая эшерихиоз, изучению средств повышения неспецифической резистентности животных посвятили свои работы В. А. Антипов (1986–2015),

А. Г. Шахов (1995), Н. А. Трошин (1992, 1998), Н. Ю. Басова (1986-2022), В. И. Терехов (2002), Ю. Н. Федоров (2009), Н. Н. Гугушвили (2012, 2020), А. Г. Коццаев (2004–2023), R. Ashraf (2014) и Y.-I. Cho (2014). Разработки этих и других ученых России и зарубежья легли в основу выбора направления диссертационного исследования, а также методов, средств и способов при эпизоотологическом мониторинге, усовершенствовании диагностики и лечения эшерихиоза у лабораторных животных и телят в условиях промышленного животноводства в Краснодарском крае.

Цели и задачи исследования. Цели работы включали эпизоотологический мониторинг, изучение показателей неспецифической иммунобиологической резистентности, усовершенствование диагностики, терапии, предупреждения возникновения эшерихиоза у молодняка крупного рогатого скота.

Цель работ состояла из разрешения следующих задач:

1. Изучить распространение и этиопатогенез эшерихиоза телят.
2. Усовершенствовать диагностику эшерихиоза путем разработки средств для определения чувствительности эшерихий к цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату.
3. Обосновать применение цефалоспоринов третьего и четвертого поколений для лечения эшерихиоза у телят.
4. Выявить показатели неспецифической резистентности, влияющие на течение и исход эшерихиоза у телят, предложить средства их коррекции.
5. Изучить некоторые иммунобиологические показатели у телят на фоне лечения эшерихиоза.
6. Усовершенствовать профилактику и лечение эшерихиоза телят в условиях промышленного животноводства в Краснодарском крае.

Научная новизна. Показана роль эшерихиоза в заболеваемости телят в структуре инфекционных болезней крупного рогатого скота в Краснодарском крае с 2017 до 2023 г. Представлены результаты эпизоотологического мониторинга болезней крупного рогатого скота, в том числе эшерихиоза в Краснодарском крае, за период с 2017 по 2023 гг. Впервые разработаны диагностические диски

с цефкинома сульфатом, воспроизведены методом обратного инжиниринга диски с цефтиофура гидрохлоридом, что позволило усовершенствовать лабораторную диагностику чувствительности эшерихий к антимикробным средствам. Получены новые данные о влиянии пропиленгликоля на уровень глюкозы и кетоновых тел у телят месячного возраста. Доказано иммуностимулирующее действие средства ретивета, содержащего пропиленгликоль и ретинола пальмитат на организм лабораторных животных и телят. Впервые обосновано его применение и установлено влияние на некоторые показатели иммунобиологической резистентности при эшерихиозе у лабораторных животных и телят. Обоснована экономическая эффективность применения цефалоспоринов третьего и четвертого поколений, а также ретивета. Полученные данные послужили основой для разработки показаний к применению указанных средств и усовершенствованию контроля эшерихиозе у телят в Краснодарском крае.

Теоретическая и практическая значимость. Установлены распространение, причины, особенности этиопатогенеза эшерихиоза телят в Краснодарском крае.

Разработаны диагностические диски с цефкиномом и цефтиофуром, лекарственные формы цефалоспоринов – препараты цефанекс 100 и цефкином 45, средство для повышения неспецифической резистентности ретивет, изучены их фармакологические свойства и эффективность разработанных средств в схеме терапии эшерихиоза у телят.

Результаты работы предлагаются для повышения эффективности контроля эшерихиоза телят.

Материалы, полученные в результате исследований и проведенных опытов в данной работе, используются при проведении лекций в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» на кафедре микробиологии, эпизоотологии и вирусологии, а также дополнительном профессиональном образовании – повышении квалификации ветеринарных специалистов в условиях ветеринарной научной организации «Ветеринарная фармацевтика».

Методология и методы исследований. Материалистические, логически обоснованные, физико-химические и биологические закономерности взаимодей-

ствия микро- и макроорганизмов использованы в качестве методологической основы диссертационной работы, включавшей изучение свойств полевых штаммов кишечной палочки, а также современных способов и этиотропных средств контроля эшерихиоза у телят, представленные в работах отечественных и зарубежных ученых. Методы исследований включали эпизоотологический анализ, моделирование эксперимента и воспроизведение болезни на лабораторных животных, клинические, лабораторные бактерио- и иммунологические исследования, фармацевтические и фармакологические подходы, а изучение показателей гомеостаза у телят при эшерихиозе – биохимическими и гематологическими методами. Использованы современное аттестованное и поверенное лабораторное оборудование и реактивы; статистический и логический анализ, интерпретация полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты эпизоотологического мониторинга эшерихиоза телят в Краснодарском крае за 2017–2023 гг.
2. Вирулентность и сравнительная чувствительность возбудителя эшерихиоза к некоторым антимикробным средствам.
3. Биологические и физико-химические свойства диагностических дисков с цефтиофуrom и цефкиномом.
4. Экспериментальные данные моделирования и лечения эшерихиоза у лабораторных животных.
5. Результаты изучения влияния средства повышения неспецифической резистентности на заболеваемость и выздоровление животных при эшерихиозе.
6. Эффективность схем применения цефалоспоринов третьего и четвертого поколения, в том числе в комплексе с ретиветом в производственных условиях при этиопатогенетической терапии эшерихиоза у молодняка крупного рогатого скота.

Степень достоверности и апробация результатов. Анализ и обсуждение современного состояния проблемы, подходы к постановке экспериментов, полученные результаты и их применение в производственных условиях, с последующим анализом и рекомендациями производству согласуются и вытекают из цели

и задач работы. Достоверность экспериментов доказана их многократной воспроизводимостью и статистической обработкой. Материалы доклинических экспериментов и их производственного применения, результаты лабораторных, доклинических и клинических исследований, составляющие представленную работу, рассматривались на Ученом совете факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ (2019–2023), заседаниях наблюдательного совета Автономной некоммерческой научной организации «Ветеринарная фармацевтика» (2019–2023); V Международной научно-практической конференции «Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов» (Краснодар, 2020); Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, с международным участием «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики болезней животных» (Великие Луки, 2023, 2024), III Всероссийской (национальной) научно-практической конференции «Актуальные проблемы аграрной науки: прикладные и исследовательские аспекты» (Нальчик, 2023).

Личное участие автора. Теоретические и практические материалы и результаты работы получены и выполнены автором самостоятельно. При разработке методических подходов к выполнению отдельных задач и в соавторстве в опубликованных научных статьях с профессором Н. Н. Гугушвили и академиком А. Г. Кощаевым, которым автор выражает свои благодарность и признательность. Материалы собственных исследований получены автором лично, статистически и систематически обработаны, проанализированы. Опубликовано в периодических и научных изданиях. На основе результатов исследований автором сформулированы вводы и предложения по использованию результатов работы.

Публикации. Основные материалы и результаты научной работы опубликованы в 16 публикациях, в том числе из списка рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, для опубликования результатов работ на соискание ученой степени кандидата наук – 4.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации напечатан на компьютере на 160 страницах. Работа состоит из разделов, включает введение и обзор ли-

тературы, материалы, методы и результаты собственных исследований. Приведены расчет экономической эффективности, обсуждение собственных исследований, заключение, включающее выводы, практические предложения и перспективы дальнейшей разработки темы. В списке литературы процитировано 216 источников, из них 39 иностранных авторов. В тексте диссертации 15 таблиц, 2 рисунка и 10 приложений.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпизоотология и этиопатогенез эшерихиоза телят

Эшерихиоз (колибактериоз) телят – острая инфекционная болезнь с диарейным синдромом. Вызывается патогенными штаммами кишечной палочки [Светоч Э. А., 1992; Федоров Ю. Н., 2009; Ермаков В. В., Курлыкова Ю. А., 2018]. По данным ветеринарной статистики давно и часто регистрируется в России и в Краснодарском крае [Терехов В. И., 2016], а также многих странах мира [Cho Y. I., 2014; Bi, Yanliang et al., 2017].

Краснодарский край является одним из ведущих регионов России в разведении крупного рогатого скота. Имеет связи со всеми регионами страны и многими сопредельными странами. Поэтому и в связи с перемещениями маточных и племенных животных необходимо учитывать состояние эпизоотической обстановки, в частности по эшерихиозу телят на этих территориях.

На Юге России. А. А. Шевченко с соавторами (2009, 2017) указывают, что среди бактериальных болезней крупного рогатого скота в Ростовской области удельный вес эшерихиоза в нозологическом профиле составил 76 %. В Ростовской области, по данным Л. В. Шевченко с соавторами (2019), с 2014 по 2018 гг. обнаружено восемь различных бактериальных болезней крупного рогатого скота, из них эшерихиоз составил 39,8 %. В Краснодарском крае, по данным В. И. Терехова (2016), несмотря на снижение числа неблагополучных пунктов, летальность при этой болезни достигала 37 %, а по информации Ю. Н. Захаровой и Д. С. Макаровой (2017) в период наблюдений с 2005 по 2015 гг. в этом же регионе в среднем инцидентность эшерихиоза составила 247,7 случаев на 100 тыс. гол., смертность – 90,3 случаев на 100 тыс. гол., летальность – 46,9 %. Но в то же самое время, учитывая волнообразный характер показателей, характеризующих интенсивность эпизоотического процесса, затухания эпизоотии ожидать не следует. По информации А. Р. Литвиновой и А. А. Шевченко (2018, 2020) в Краснодарском крае за период с 2013 по 2017 гг. у крупного рогатого скота регулярно выявляли

эшерихиоз в 45,5 % случаев, а другие бактериальные болезни – реже в 2 раза и более. В Ставропольском крае заболеваемость и летальность ниже, но с преобладанием в этиологии болезни кишечной палочки (далее *Escherichia coli* или *E. coli*) сероварианта O78 [Васильев Н. В., 2017].

В регионах России, экономически наиболее тесно связанных с животноводством Краснодарского края. В центре территории европейской части России эшерихиоз телят занимает ведущее место в числе инфекционных болезней у крупного рогатого скота. Например, при изучении Ю. В. Ломовой (2015) инцидентности (числа новых случаев болезни) вспышек эшерихиоза в районах Рязанской области за 2010–2014 гг. выявлено, что в Рязанском и Ряжском районах эшерихиоз встречается регулярно, в Шацком районе – спорадически. В Рязанском районе превалентность (число больных к общей численности восприимчивых животных) в 2010 г. составляла 0,16 %, в 2011 г. – 0,17 %, в 2012 г. – 0,09 %, в 2013 г. – 0,07 %, в 2014 г. – 0,03 %, что говорит о стойком снижении индекса пораженности. Причем число случаев эшерихиоза, протейной инфекции, стрептококкоза и стафилококкоза: в 2010 г. – 46,50; 7,59; 11,67 и 1,55 %; в 2014 г. – 59,54; 10,26; 13,11 и 1,99 %, увеличивалось в общем числе заболевших, соответственно [Кондакова И. А. и др., 2017].

Рассматривая эпизоотическую ситуацию в условиях Среднего Поволжья, О. С. Елетина с соавторами (2018) за период 1983–2017 гг. сообщают о превалирующем количестве эпизоотических очагов сальмонеллеза и эшерихиоза (более 32 %) и количеству заболевших – более 14 % от их общего числа. Делая вывод, что формирование заразной патологии на определенных территориях носит индивидуальный характер и зависит от природно-географических, климатических, социально-экономических и других факторов.

В Тамбовской области в статистике заболеваемости молодняка крупного рогатого скота число инфекционных болезней достигало 85,2–94,1 %; массовая доля сальмонеллеза – 8,1–14,9 %; эшерихиоза – 83,1–97,9 % [Антонова А. Н., 2017].

В Пермском крае [Жданова И. Н. и др., 2022] с 2010 по 2020 гг. на животноводческих предприятиях среди крупного рогатого скота был зарегистрирован

1361 случай инфекционных заболеваний бактериальной этиологии. Удельный вес колибактериоза в инфекционной патологии животных варьировал от 0,2 до 61,5 % и в среднем составил за 11 лет $14,4 \pm 11,9$ %. Авторы делают вывод, что эпизоотическая ситуация по колибактериозу крупного рогатого скота в регионе была достаточно благоприятной: его доля среди всех бактериальных инфекций не превышала 20 %. Эпизоотический процесс характеризовался спорадическими случаями заболевания, при этом отмечался высокий риск передачи возбудителя инфекции горизонтальным путем, в том числе через объекты внешней среды. Эшерихий в основном выделяли из смывов с молочного оборудования и инвентаря боенских предприятий, а также из комбикормов.

В Республике Башкортостан заболеваемость телят эшерихиозом доминировала в структуре заразных болезней крупного рогатого скота достигая 35,6 % случаев [Шаймухаметов М. А., 2019].

В. Н. Макаровой с соавторами (2019) в условиях северо-востока европейской части России, в частности в Вологодской области, отмечается, что в 31,8 % случаев выделения микрофлоры от общего числа больных телят (чаще других возбудителей) выделялась кишечная палочка.

В Дальневосточном регионе России О. С. Гоцкало (2020) приводит данные о близком с указанными выше уровнями числа выделений кишечной палочки в качестве инфекционного этиологического фактора, причем как у домашних, так и диких животных.

В союзном государстве. В Беларуси, по данным опубликованным в 2019–2020 гг. в научных работах П. А. Красочко с соавторами (2019, 2020, 2021) с 2014 по 2019 гг. число стационарных мест (неблагополучных пунктов), где был поставлен диагноз по заболеванию молодняка крупного рогатого скота эшерихиозом, составляло от 150 до 231, с численностью случаев болезни от 551 до 869 гол. Уровень смертности (летальности) был от 35 до 44,8 %. Выделяли при этом штаммы типов: А20 в количестве 32 %, К99 – 21 %; К88 – 27 %, F41 – 9 % и 987Р – 11 % в каждом случае. При этом авторы делают вывод, что в Беларуси эшерихиоз занимает первое место и по заболеваемости, и по летальности у телят.

В условиях Республики Казахстан на рубеже двух тысячелетий [Ибрагимов Ш. Н. и др., 2015; Филиппов Н. В. и др., 2016], рассматривая заразную нозоологию у скота и ее доминанты, исследователи сообщают, что эшерихиоз был зарегистрирован в 291 пункте и занимает 4,78 % от общего количества заразных болезней. Заболело 2551 животных – 0,25 %, из них пало или вынуждено убито 51,6 %.

Многие исследователи, а из последних работ М. А. Шаймухаметов (2019) сообщают о зимней и весенней преимущественной заболеваемости телят эшерихиозом. На основе 12-летних наблюдений он отмечает увеличение числа на 100 000 животных в октябре, с показателем до 12, незначительным (до 19) ростом в ноябре, последующим пиком до 42 телят в декабре и последующим снижением до 25 гол. в январе. Вторая волна заболеваемости достигала пика в марте и составляла 103 телят, затем число заболевших снижалось, достигая минимума осенью. Коэффициент сезонности был более 30, и составлял 84,1 %, что достоверно указывало на сезонность эшерихиоза у телят.

По информации Г. М. Свириденко (2009), в заразной патологии крупного рогатого скота в РФ наибольший удельный вес имеет лейкоз (57,3 %), второе место – сальмонеллез с коли-бактериозом (11,9 %), третье – туберкулез (11,4 %); далее бруцеллез (5,4 %), удельный вес других болезней невелик.

Колибактериоз среди других болезней желудочно-кишечного тракта у телят встречается в 30,6 % случаев и является одной из основных причин падежа молодняка крупного рогатого скота [Миронова А. А. и др., 2021]. Исходя из существенной доли молодняка в себестоимости молока и мяса, наносимый его здоровью от колибактериоза ущерб весьма значителен. Переболевшие животные отстают в росте, развитии, требуют лечения и создания специальных условий для выздоровления [Трошин А. Н., 2016; Constable P. D., 2004].

Escherichia coli (кишечная палочка, *E. coli*) впервые выделена в 1885 г. немецким педиатром Теодором Эшерихом. Изучая материал выделений от младенцев, Т. Эшерих изолировал и выделил микроб в форме палочек, очень хорошо росший на многих питательных средах, в том числе с молоком, картофелем и кровью [Циммер К., 2016]. *E. coli* широко распространена в природе. В последствии

кишечная палочка стала наиболее изученным микроорганизмом и даже моделью для научных экспериментов. Полная карта генома *E. coli* K12, состоящая из 4288 генов, была опубликована в 1997 г., что важно в настоящее время лишь для 600 из них не известно их назначение.

E. coli подразделяется на непатогенные виды, обитающие в кишечнике человека, животных и других существ, сапрофиты (не вызывающие болезней) и патогенные виды, вызывающие болезни, в частности пищевые токсикоинфекции и колибактериоз [Шевченко А. А., 2009, 2014].

Биологическая роль кишечной палочки, как одного из самых многочисленных после бифидо- и лактобактерий представителей микробиоценоза кишечника здорового крупного рогатого скота [Ермаков В. В., Курлыкова Ю. А., 2018] заключается в утилизации кислорода, сахаров, аммиака и микроэлементов, в частности железа, с продукцией органических кислот, витаминов группы В и других биологически активных веществ, в том числе включающих колицины и микроцины, обладающие антимикробным действием в отношении широкого круга патогенной и транзитной микрофлоры кишечника, что способствует поддержанию его нормофлоры [Черновская А. А., 2008; Циммер К., 2016], так и участвующих в патогенезе болезни – гистамин. При попадании во внешнюю среду они достаточно устойчивы: в водных средах – до 300 дней, а необработанных стоках и грунте – до 11 мес. Температуру от 60 °С и выше выдерживают в течении четверти часа, в кипящей воде погибают сразу. Чувствительны к обычным дезинфицирующим веществам, в том числе 2%-му раствору активного хлора, 2,5%-му формальдегида, 2%-му гидроксида натрия, 2%-му раствору однохлористого йода [Шевченко А. А., Гугушвили Н. Н., 2014].

E. coli являются факультативно-анаэробными грамотрицательными полиморфными палочками, длиной от 1 до 3 мкм и толщиной от 0,3 до 0,6 мкм. Их концы закруглены. Эшерихии располагаются преимущественно поодиночке, значительно реже парно. Они не образуют спор. Отдельные серовары (O8, O9, O101) образуют капсулы. *E. coli* непрерывно двигается (встречаются и неподвижные палочки), преодолевая в секунду несколько своих размеров, движение определяется

ворсинками и высокочувствительными (до 0,1 % вещества) рецепторами, реагирующими на питательные вещества или токсины. Другие рецепторы – репрессоры – при стрессовых воздействиях взаимодействуют с внутренними оперонами палочки, запуская механизмы приспособляемости к изменяющимся внешним условиям среды [Циммер К., 2016]. При культивировании кишечная палочка является аэробом или факультативным анаэробом, хорошо растет на питательных средах от 37 до 43 °С, с нейтральными показателями рН среды. Что соответствует и обычным параметрам для теплокровных животных. Как было обнаружено еще первооткрывателем этого микроба, он быстро и неприхотливо растет на основных агарах и бульонах, не требует при этом специальных условий культивирования. Суточный рост на агарах представляет собой круглые, гладкие колонии, серые или белые, с ровными краями. В жидких средах наблюдается интенсивное помутнение и появление небольшого, не стойкого, при перемешивании разрушающегося на более мелкие части осадка [Шевченко А. А., 2013].

E. coli имеет сложную антигенную структуру, включающую три вида антигенов. Соматический при этом обозначают как О, поверхностный, соответственно – К и жгутиковый – Н. Серогрупповую принадлежность устанавливают с помощью агглютинирующих О-количесывороток. Сочетание О-, К- и Н-антигенов определяет название аббревиатуры серовара. Важно учитывать термостабильность. При этом О-антиген имеет высокую, в течении 2–2,5 ч при кипении в водных средах, причем содержит липоидный компонент, который проявляет токсические свойства (эндотоксин). К-антиген представлен неустойчивыми к повышенным температурам поверхностным антигенам L, В и А. Культуры *E. coli*, содержащие L-антиген, обладают токсичностью, некротизирующими свойствами, вызывают гемолиз эритроцитов у мышей. Культуры с А-антигеном непрозрачные, слизистые, устойчивы к фагоцитозу и бактериолизу. Н-антиген (жгутиковый) термолабильный [Светоч Э. А., 1992]. Определив антиген и его порядковый номер в диагностической схеме Кауфмана, антигенное строение выражают формулой, например: O157:K99:H7.

В работе О. А. Тугаринова (1998) приводится информация, что происходит вытеснение из эпизоотического процесса в качестве этиологического фактора эн-

теропатогенных эшерихий таких серогрупп, как 01, 033, 041, 055, 086, 0103, 0126, 0127 и даже 078, являющихся ранее одними из основных возбудителями колибактериоза телят, а их место занимают возбудители, принадлежащие к серогруппам 020, 015 и 0119, при этом из 86 культур, выделенных от телят, гемолитическими свойствами обладали 15 штаммов (17,4 %), антиген K88 содержали 7 культур (8,13 %) и антиген K99 – 9 изолятов (10,46 %). Существенно отметить, что 54 % культур, выделенных от больных телят, не удавалось типировать с помощью имеющихся «О-колиагглютинирующих сывороток» [Скляр О. Д., Моторыгин А. В, 2011]. По информации П. А. Красочко с соавторами (2020) число бактериальных проб, которые не удалось типировать с помощью специфических О-сывороток коммерческого набора было около 47 % из суммарного количества подтвержденных тинкториальным, микроскопическим и биохимическими методами бактериологических исследований биоматериала телят при их заболевании эшерихиозом. Как уже было отмечено выше серологический профиль составляли штаммы типов: А20, 32; К99, 21; К88, 27, F41, 9 и 987Р – 11 % в каждом случае.

По информации В. И. Терехова (2000), удавалось серотипировать по О-антигену с использованием коли-сывороток Армавирской биофабрики 22,4 % штаммов, на долю серотипов О8, О15, О18, О26, О78, О115 приходилось 52,3 % культур, а из них О78 и О26 встречались чаще всего. Пилевыми антигенами (определяли с помощью адгезивных коли-сывороток производства ВНИИ прикладной микробиологии) обладало 30,5 % изученных *E.coli*, из них на сыворотку к адгезину А20 положительно реагировало 45,8 %, К88 – 19,5 %, 987F – 17,6 %, F41 – 10,4 % и К99 – 6,8 % культур.

Эшерихиоз (колибактериоз) считается наиболее распространенной инфекцией среди прочих, вызываемых бактериями семейства *Enterobacteriaceae*. Эшерихиозом (наряду с другими теплокровными животными) болеют новорожденные телята в первые 2–3 нед жизни. В современном животноводстве до 50 % всех инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта обусловлено вирулентными штаммами кишечной палочки [Терехов В. И., 2016].

Не полное соблюдение ветеринарных правил содержания крупного рогатого скота в целях их воспроизводства, выращивания и реализации, утвержденных Приказом Минсельхоза России от 13 декабря 2016 г. № 551, несбалансированное, не адекватное высокой продуктивности кормление коров, развитие у них кетоза, приводит к снижению общей резистентности организма их новорожденных телят, с одной стороны, и повышению вирулентности условно-патогенных бактерий, включая эшерихии, с другой, являясь предрасполагающим, а часто и спусковым фактором к началу заболевания телят эшерихиозом [Cho Y. I., 2014; Джупина С. И., 2015].

Заболевание эшерихиозом телят наблюдается в основном после их рождения, в первые две недели их жизни. Чаще всего как свидетельствует из материалов исследований А. С. Компанченко (2005) в 89,7 % случаев в январе–апреле, причем на март приходится более сорока процентов зарегистрированных эшерихиозов телят, это четырехкратно превышает среднемесячные показатели.

Энтеропатогенные штаммы *E. coli* инфицируют пищеварительную систему теленка с загрязненным молозивом, молоком, а также при сосании вымени коровы [Терехов В. И., 2016]. При условиях, когда содержимое желудочно-кишечного тракта имеет рН близкий к нейтральному (что и соответствует первым дням жизни новорожденных животных), для заражения восприимчивых животных достаточно 10^8 – 10^{10} *E. coli* [Сетдеков Р. А., 2014; Pearson G., 2014]. Исследователями в экспериментах с *E. coli* K99 заражали одно–двухсуточных телят, посмертно через 3–7 ч после инфицирования обнаружили факты прикрепления бактерии к слизистой оболочке кишечника у всех подопытных животных. Бактерии кишечной палочки колонизировали тонкий кишечник в течение трех часов, в последствии распространяясь по всем отделам кишечника. Изменения структуры в кишечнике наблюдались после шестого часа после инфицирования. При этом наблюдались неровность эпителия, укорочение и утолщение ворсинок. Поверхность эпителия была неровной. В последствии у телят под наблюдением развивался понос.

В патогенезе важно отметить, что из-за особенностей пищеварительного тракта новорожденных телят, а также отличий молозива и молока, включающих легкоусвояемые моносахара, при колонизации микрофлорой, изначально стерильного

кишечника, более благоприятные условия создаются именно для кишечной палочки, обладающей наиболее интенсивным ростом и устойчивостью в сравнении с лакто- и бифидобактериями. В диссертации Р. А. Сетдекова (2014) приводится, что эшерихии в раннем неонатальном периоде составляют подавляющее количество (половину и более) микробиоты кишечного тракта, а затем к достижению 3–4-недельного возраста их число не превышает одного–двух процентов. Такова специфика становления нормофлоры, если в колонизации кишечника принимают участие штаммы кишечной палочки, обладающие определенными патогенностью и вирулентностью, то в сочетании с общей либо местной морфофункциональной недостаточностью у телят это приводит к заболеванию эшерихиозом.

При эшерихиозе выделяют источники возбудителя инфекции, ими являются больные и переболевшие животные, а также носители, матери. Преимущественный путь заражения фекально-оральный. Факторами передачи являются кормовые продукты, оборудование, подстилка и животноводческие стоки и другие объекты внешней среды. По мнению С. И. Джупины (2015), воздушный путь заражения имеет важную роль при заболевании телят, содержащихся в коровниках и других помещениях, где осуществляется механическое удаление животноводческих стоков. При перемешивании жидкой среды с воздухом образуются частички аэрозоля, которые проникают в дыхательные пути и далее являются этиологическим фактором эшерихиоза у телят. Подтверждением этого мнения является тот факт, что во многих современных технологиях и хозяйствах телят содержат изолированно, на открытом воздухе в отдельных домиках, чем достигается предупреждение этого явления и разрыв эпизоотической цепи. В числе носителей возбудителя эшерихиоза у телят указывают в том числе человека, а также мышей, крыс и др. Заражение происходит преимущественно через ротовую полость, менее часто с вдыхаемым воздухом, возможно в том числе при родовом процессе и даже внутриутробно [Васильев Н. В., 2017].

По данным Г. М. Свириденко (2009), имеет место контаминация молока и кожи молочной железы коров энтеропатогенными эшерихиями коли, в частности

при маститах (когда молоко содержит от 10^4 – 10^5 КОЕ/см³ при скрытых формах, и до 10^8 КОЕ/см³ микробных клеток при клинически выраженных).

Р. А. Светочем (1992) было установлено, что на фермах стационарно, в течение года и более циркулировали одни и те же *E. coli* серогрупп 08А и 0119. При этом периодически наблюдали возникновение эшерихиоза у телят.

При энтеритной форме быстрое размножение бактерий сопровождается их интенсивным отмиранием, при котором высвобождаются токсические продукты – эндотоксины, вызывающие воспаление желудочно-кишечного тракта. При эшерихиозе патогенез начинается с прикрепления микробов к эпителию слизистой оболочки кишечника пиллями бактерий. Поражаются, уменьшаются по высоте микроворсинки каемчатого эпителия кишечника. Наблюдается деструкция цитоскелета энтероцитов. В результате наблюдается развитие секреторного ответа [Сетдеков Р. А., 2014].

Р. А. Сетдеков (2014) перечисляет факторы вирулентности эшерихий, совместно приводящие к развитию инфекционного процесса: выделение энтеротоксинов; возможность прикрепляться к клеткам эпителия кишечника, адгезивность, а также инвазивность, рассматриваемую как возможность внедряться и размножаться в эпителии и энтероцитах. При этом не исключается транзитное прохождение микрофлоры через кишечник. Инфекционный процесс при этом может протекать как местно, так и принимать генерализованную форму течения болезни.

Эндотоксин кишечной палочки является основным токсическим фактором, содержащимся в бактериальной клетке и прочно связанным с ней. Он может быть извлечен из клетки различными методами (механическим разрушением оболочки клетки, экстракцией трихлоруксусной кислотой, фенолом, воздействием ферментов). По своей природе эндотоксин представляет полисахаридо-протеино-липидный комплекс, соответствующий понятию полного антигена, в котором большую часть токсических свойств несет особый липид А. В опытах, когда воспроизводили эшерихиоз в искусственных условиях в лаборатории на животных, наблюдали у них возникновение диареи и гипотония, существенно негативное изменение сдвига в клеточном и органо-минеральном профилях картины крови

[Шантыз А. Х., 2018]. У павших животных отмечаются многочисленные кровоизлияния и дегенеративные изменения в стенке кишечника, некроз слизистой оболочки и подслизистого слоя. Эндотоксин кишечной палочки угнетает тканевое дыхание печени и снижает активность холинэстеразы [Шевченко А. А., 2014].

Изучение факторов патогенности в эшерихиозе было раскрыто в автореферате докторской диссертации Э. А. Светоча (1992) и другими исследователями [Maini J. , 2013]. Большинство клинических K99 штаммов образует капсульный А-антиген и термостабильный энтеротоксин. При изучении более 600 штаммов *E. coli*, выделенных при диарее у новорожденных телят, были обнаружены штаммы, продуцирующие термозависимый фимбриальный антиген, обозначенный как А20, отличающийся по серологическим свойствам от антигенов К88, К99, 987Р и Р41. При помощи электронной микроскопии им установлено, что этот антиген расположен на поверхности бактериальной клетки в виде фимбрий.

Факторы патогенности возбудителей эшерихиозов сельскохозяйственных животных в последствии были дополнены данными А. С. Тищенко и В. И. Терехова (2017), и включают термолабильный (TL), термостабильный (TS) и шигаподобный токсины (STX), причем действие энтеротоксинов *E. coli* на организм животных сопровождается уменьшением количества лимфоцитов в периферической крови, с одновременным нейтрофильным сдвигом влево вследствие появления в кровотоке незрелых форм клеток. Действие шигаподобного токсина и смеси токсинов создает существенную антигенную нагрузку, приводящую к массивному выбросу в кровяное русло базофилов и эозинофилов. Токсическое действие TS и TL *E. coli* при однократном поступлении в организм проявляется на протяжении 6–12 ч., тогда как STX и смеси данных токсинов – до 24 ч.

Колибактериозная инфекция у новорожденных телят может протекать в кишечной (колидиарее) и септицемической формах. При колидиарее возбудитель болезни обнаруживается в фекальных массах, содержимом тонкого кишечника и регионарных брыжеечных лимфоузлах. При колисептицемии возбудитель помимо кишечника выявляется в крови и паренхиматозных органах [Сетдеков Р. А., 2014].

По данным М. Н. Веревкиной с соавторами (2021), заражение эшерихиозом может иметь место и у других видов животных, помимо крупного рогатого скота, заболеть могут свиньи, травоядные и плотоядные виды животных. Известны случаи заражения людей. При этом при кишечном течении болезни возбудитель локализуется преимущественно в кишечнике и болезнь сопровождается поносом. Если с лимфой инфицируются внутренние органы, то различают так называемое септическое течение инфекционного процесса, характеризующееся острым, быстрым течением и значительной смертностью заболевших телят. Возможно смешанное течение инфекционного процесса, при котором эшерихии присутствуют и в регионарных лимфоузлах брыжейки кишечника и в его просвете, преимущественно в тонком его отделе.

Клиническая диагностика эшерихиоза. По информации А. В. Молоковой с соавторами (2012), наиболее выражены симптомы подавленного габитуса, животные не желают принимать корм и выпойку, обезвоживания на фоне длительной диареи, что часто, при отсутствии лечения, приводит к гибели животных. Другие исследователи сообщают, что существенным диагностическим признаком является изменение запаха (кислый) и цвета фекалий. Они становятся светлее или зеленее, чем обычно. Температура тела у животных в начале болезни близка к нормальной, затем повышается на фоне интоксикации до 40–40,5 °С. Примечательно, что при переходе болезни в тяжелое состояние животного у ряда из них наблюдают смещение рН внутренней среды в щелочную сторону, называемую алкалолом, но в некоторых случаях буферная система может смещаться и в кислую сторону, называемую алкалозом. Одновременно, лабораторными исследованиями определяли уменьшение числа иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов, свидетельствующие о подавленном их состоянии у телят. В дальнейшем, к 24–48 ч после начала болезни наблюдают отказ от корма, снижение температуры тела до 36–37,7 °С. Имеют место сухость и синюшность видимых слизистых оболочек тела. Из заднего прохода телят истекает грязно-водянистое содержимое. Потеря воды приводит к нарушению водного баланса у телят, что и является одной из основных причин их смерти [Васильев Н. В., 2017]).

Вскрывая животных при эшерихиозе, не обнаруживают специфических признаков, отличающих его от других инфекционных болезней, связанных с поражением пищеварительного тракта. При острой форме эшерихиоза труп животного выглядит истощенным. Кожа и слизистые – бледными. Шерсть и кожа, особенно вокруг заднего прохода загрязнены. При вскрытии отмечают покраснение слизистой оболочки желудка, анемию и признаки катарального воспаления в тонком отделе кишечника. В сычуге створоженное молозиво, в кишечнике много газов и желто-белого цвета жидкая масса, иногда с примесью крови. Регионарные лимфатические узлы увеличены, гиперемированы. Лимфатический аппарат прямой кишки (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы) гиперплазирован и гиперемирован. Селезенка имеет темно-серую окраску, слегка увеличена в объеме, бугристая, плотная. Печень и почки анемичны [Васильев Н. В., 2017; Сетдеков Р. А., 2014].

А. В. Торопыно с соавторами (2018) отмечают наиболее присущие эшерихиозу телят патоморфологические изменения преимущественно в тонком отделе кишечника. При сверхостром течении болезни эти изменения слабо выражены. При остром течении энтеритной формы у новорожденных телят наиболее яркие изменения наблюдали в сычуге, сгустки свернувшегося казеина. Слизистая оболочка отечная, покрасневшая. Брыжеечные лимфатические узлы увеличены, на разрезе гиперемированы, нередко с кровоизлияниями. Солитарные фолликулы и пейеровы бляшки прямой кишки гиперемированы и увеличены. На серозной оболочке кишечника кровоизлияния, мезентериальные лимфоузлы отечны, увеличены, сочные, на разрезе окрашены мозаично в ярко-красный цвет.

Патоморфологические изменения при внутриутробном колибактериозе у телят детально рассмотрены в работе А. А. Мироновой с соавторами (2021). Ими установлены особенности патологоанатомической картины, присущие эшерихиозу: обезвоживание, истощение, анемия; геморрагический диатез; признаки острого серозного воспаления селезенки и лимфоузлов; кровоизлияния в печени; острая катаральная бронхопневмония, преимущественно верхушечных и сердечных долей; гиперемия и кровоизлияния под эпи- и эндокардом; острый альтеративный миокардит; острый

катаральный или геморрагический гастроэнтероколит; геморрагический или острый катаральный с полосчатыми кровоизлияниями проктит; острый серозный нефрит.

Как сообщает М. Н. Веревкина с соавторами (2021), что из-за близкой по характеру проявлений видимых диагностических признаков при желудочно-кишечных болезнях, для уточнения диагноза необходимо обязательно проводить бактериологическое и при необходимости серологическое исследование биоматериала. Дифференциальной диагностике существенно подлежат возможные случаи кормовых отравлений, сальмонеллеза, спрептококкоз и острых респираторных инфекций. Биоматериал отбирают прижизненно (фекалии) или из органов, наиболее поражаемых при эшерихиозе. Наибольшую ценность для диагностических исследований представляют животные, ранее не обрабатывавшиеся с профилактической или лечебной целью антимикробными лекарственными средствами.

По информации А. В. Торопыно с соавторами (2018), серогрупповую принадлежность эшерихий определяют после того, как они были идентифицированы по биохимическим показателям, для чего их изучают в реакции агглютинации на стекле с агглютинирующими антиадгезивными колисыворотками. РА проводят по общепринятой методике, в соответствии с действующим наставлением по применению указанных сывороток. В том случае, когда культуры *E. coli* не агглютинируются с антиадгезивными колисыворотками, они подлежат типированию по О-антигену в РА на стекле с набором поливалентных и серогрупповых агглютинирующих О-колисывороток, в соответствии с прилагаемой к ним инструкцией. Важным для определения патогенности выделенных *E. coli* является постановка биологической пробы на лабораторных животных, что описано нами ниже в материалах и методах, а также разделе работы по экспериментальному воспроизведению эшерихиоза у мышей.

1.2 Роль факторов неспецифической иммунобиологической резистентности при эшерихиозе телят

Роль факторов неспецифической иммунобиологической резистентности у телят при их переболевании эшерихиозом была изучена и раскрыта В. И. Тереховым

(2000). Рассматривая предрасполагающие болезни факторы, в частности изменения морфологических и биохимических исследований крови глубокостельных коров, потомство которых переносило энтериты, он отмечал, что у них снижался уровень эритроцитов и гемоглобина, имели место нейтрофилия и эозинопения. Как правило, у этих же животных понижено содержание альбуминов, кальция, цинка, ретинола, недостаточен щелочной резерв. Из чего был сделан вывод о предрасполагающем снижении показателей общей иммунобиологической резистентности у матерей, и как следствие у самих телят к повышению риска заболевания потомства, в том числе и к эшерихиозу.

По информации А. В. Молоковой с соавторами (2012), на развитие болезни и устойчивость к ней в значительной мере влияет тот факт, что циркулирует множество серотипов кишечной палочки, у которых патогенность и вирулентность значительно различаются, на уровень саногенеза большое влияние оказывает степень иммунореактивности новорожденных животных.

Ряд исследователей, включая А. Я. Арушаняна (2013), предложили неспецифические средства, положительно влияющие на неспецифическую резистентность и микробиоценоз у телят. Использование ими гидрогемола в первую декаду жизни молодняка крупного рогатого скота способствовало либо презохранению от заражения телят, либо сокращению сроков лечения, облегчению течения болезни, причем при сохранности всех телят в экспериментальных группах, в группах сравнения сохранность была ниже примерно на 10 %.

Роль факторов неспецифической иммунобиологической резистентности у телят детально раскрыта в публикации Н. И. Кульмаковой с соавторами (2019) «Продуктивные качества крупного рогатого скота и сохранность молодняка при коррекции иммунитета», а также в работах многих других исследователей.

J. Vouda с соавторами (1980), изучая метаболизм каротина и витамина А у коров и полученных от них телят, установили, что уровень каротина в молозиве был ниже, чем в плазме крови коров. До первого приема молозива средняя концентрация витамина А в плазме крови телят была очень низкой и не превышала 10 мкг/100 мл. После приема молозива уровень витамина А в плазме крови повы-

сился, однако гиповитаминоз А был обнаружен у 75 % телят, за которыми наблюдали, и у большого числа телят сохранялся до 3-недельного возраста. В последующий период частота гиповитаминозов у телят была снижена, что было вызвано добавлением витамина в заменитель молока.

Витамин А способствует повышению естественной резистентности. В этой связи надо учесть сведения В. Е. Cohen и R. J. Elin (1974), о том что, мыши, получавшие четыре последовательных ежедневных инъекции 3 тыс. МЕ витамина А пальмитата, а затем зараженные грамотрицательной бактерией (*Pseudomonas aeruginosa*), либо грамположительной бактерией (*Listeria monocytogenes*) или грибом (*Candida albicans*), показали значительное снижение общей смертности или коэффициента смертности по сравнению с контролем. Через пять часов после заражения *P. aeruginosa* у мышей, получавших витамин А, была стерильная кровь, тогда как у контрольных животных наблюдалась стойкая бактериемия вплоть до смерти. Указанные исследования демонстрируют, что витамин А индуцирует неспецифическую резистентность к инфекциям у мышей. По информации R. Reifen (2002), дефицит витамина А вызывает воспаление и усугубляет существующие воспалительные состояния. Добавление витамина А в отдельных случаях может ослабить воспаление. Два основных механизма, которые, по-видимому, участвуют в профилактике заболеваний, – это воздействие витамина А на иммунную систему и влияние на целостность эпителия. X. Liu с соавторами (2014) вводили низкую дозу витамина А потомству беременных крыс с дефицитом витамина А ежедневно в течение 7 дней, начиная с 1-го, 14-го или 28-го послеродового дня. Уровни секреторного иммуноглобулина А в кишечнике и рецептора полимерного иммуноглобулина значительно увеличивались у крыс, которые получали добавку витамина А, начиная с 1-го послеродового дня. Крысы в этой группе имели более высокие количества CD8⁺ интраэпителиальных лимфоцитов кишечника, CD11, С + дендритных клеток в пейеровых бляшках и CD4⁺, CD25⁺ Т-клеток в селезенке по сравнению с крысами с дефицитом витамина А. Добавки витамина А новорожденным усиливали кишечный иммунный ответ потомства крыс с гестационным дефицитом витамина А за счет увеличения количества иммунных клеток.

По информации А. А. Шевченко (2020), у больных телят установлено снижение витамина А до $8,2 \pm 0,5$ мкг% (норма 9–15 мкг%). По данным Ю. В. Байдевятовой и Ю. А. Байдевятова (2020), причиной возникновения колибактериоза в хозяйстве ООО Агрокомбинат «Маяк» (г. Сумы, Украина) было влияние на телят суммы различных неблагоприятных явлений, результатом которых отмечены общая и местная морфофункциональная недостаточности, в частности устойчивость животных к заражению. В числе этих факторов, и их последствий, установленных у телят, авторы заостряют внимание на проблемах связанных с недостаточностью каротина в кормах и в рационе глубокостельных коров и коров, которые отелились согласно проведенным исследованиям по изучению рациона телят.

Для коррекции этого гиповитаминоза многими отечественными и зарубежными исследователями, например D. Snider с соавторами (2014), предложено инъекционное применение комплексного препарата, в состав которого, в частности, входит витамин А. Его однократное применение в дозе 250 000 МЕ способствовало динамике витамина (до введения, первый, второй и седьмой дни соответственно) в сыворотке крови телят – 0,053; 0,262; 0,270 и 0,151 мкг/мл, соответственно.

Роль ацидоза в патологии новорожденных телят раскрыта в научной публикации J. Quigley (2002). В течение последней недели внутриутробного развития плод использует примерно 46 % материнской глюкозы [Guliński P., 2021]. Вместе с тем даже этого недостаточно, так как изучая обмен веществ у новорожденных телят в норме и при диспепсии, Е. О. Скорых (2015) отмечает, что уровень глюкозы у 100 % исследуемых животных находился ниже нормы – от 25,7 до 61,8 %.

Как подчеркивает М. Н. Веревкина с соавторами (2021), эшерихия коли является обычным представителем нормофлоры биоценоза кишечника всех животных, вместе с тем эта бактерия при изменении внешних факторов, создающих неблагоприятные условия, например нарушения условий кормления и пищеварения, или свойств самого микроба, проявляющиеся в изменении его патогенности и вирулентности, в сумме рассматриваемые как соотношение саногенеза и патогенеза, может быть или не быть причиной возникновения инфекционного процесса. К числу основных нарушений автор причисляет действия, связанные с прививка-

ми животных от болезней, регламентом дачи молозива, недостаточной или неправильно проведенной дезинфекцией и др.

Коллективом авторов с участием С. В. Шабунина (2021) при разработке ориентированного подхода профилактики болезней животных сообщается, что сложнее обстоит дело в тех случаях при заразных болезнях, от которых вакцинация не защищает [а телят собственно и не вакцинируют от эшерихиоза]. Их появление связано с факторами риска, вызывающими снижение иммунологической резистентности животных. Нам необходимо отметить, что собственно телят от эшерихиоза не прививают, а защита, передаваемая от вакцинированных матерей, предотвращает всего около 90 % случаев заболевания их телят.

Из чего следует необходимость дальнейшего изыскания средств и методов повышения иммунной реактивности коров и телят [Сайфутдинов Р. Ф., 2018].

М. А. Шаймухаметовым (2021) предложено лечение рассматриваемой болезни путем коррекции гематологического и иммунологического статуса с использованием в лечебной схеме дополнительно ветоспорина-ж и витамэлама, что благоприятно сказывалось на здоровье, в частности, основные показатели физиологического статуса телят, морфологические и биохимические показатели, активизируя обменные процессы в организме, а также это позволяет производить коррекцию иммунологических показателей до уровня показателей здоровых животных.

Из анализа литературных источников, на наш взгляд, критическими моментами, которым по ряду причин уделялось недостаточное внимание и могут быть усовершенствованы, являются недостаток обменной энергии и витамина А у новорожденных телят. Нами предлагается применение средств, обеспечивающих телят дополнительной легкоусвояемой энергией и ретинолом, в комплексном лечении эшерихиоза телят.

1.3 Лечение и профилактика эшерихиоза телят

В работе М. Н. Веревкиной с соавторами (2021) отмечается, что состояние полной естественной невосприимчивости к заражению эшерихиями у телят в обычных

условиях нет, в связи с чем беременных животных обрабатывают вакцинами для того, чтобы они передавали иммунитет своему потомству, которое приобретает определенную резистентность к инфицированию.

Для проведения активной иммунопрофилактики эшерихиоза используют гидроокисьалюминиевую формолтиомерсальную поливалентную вакцину, вакцину «Коли-вак», согласно наставлению. Для специфической профилактики и терапии колибактериоза используют поливалентную иммунную сыворотку с использованием действующих рекомендаций, утвержденных в установленном порядке [Шевченко А. А., Гугушвили Н. Н., 2014]. О эффективности применения вакцины Ротавек корона сообщает А. Олейник (2009). Ротавек корона содержит высокую концентрацию очищенных антигенов K99 (F5). Д. В. Прасолова с соавторами (2021) сообщают, что для профилактики используют комплексные вакцины, в частности Скоугард 4 КС, ассоциированная вакцина «Ротавак К-99» и инактивированная вакцина «Роко-81» – профилактирует ротавирусные и коронавирусные диареи, эшерихиоз и герпесвирусные инфекции, ВНИИИЗЖ собираванная и Ротавек® Корона, предназначенная в том числе для профилактики эшерихиоза. Вакцину вводят однократно, за 3–12 нед до отела.

О применении экспериментальной вакцины против эшерихиоза сельскохозяйственных животных, на основе живого штамма *E. coli* Б-5, сообщает М. В. Волкова (2014). Вакцину вводили телятам внутримышечно однократно после первой выпойки молозива в дозе 2,5 мл/гол. в концентрации 12 млрд микробных клеток в 1 см³ физиологического раствора. В результате падеж телят снизился по сравнению с предыдущим годом в три раза (с 118 до 36 гол.). Получено телят больше на 12,2 %.

А. Е. Черницким с соавторами (2016) запатентован способ профилактики колибактериоза телят, включающий иммунизацию сухостойных коров вакциной против эшерихиоза животных (Коли-Вак К88, К99, 987Р, F41, ТЛ- и ТС-анатоксины) в соответствии с наставлением по ее применению и проведением висцеральной новокаиновой блокады по Л. Г. Смирнову полученным от них телятам через 1–2 ч после рождения и на 7 сут жизни, повышает уровень как специ-

фического, так и неспецифического гуморального и клеточного иммунитета телят и способствует снижению заболеваемости их колибактериозом.

А. Г. Спиридоновым с соавторами (2016) была получена и изучена лечебно-профилактическая эффективность гипериммунной сыворотки против анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят. Для ее получения быкам-продуцентам, четырехкратно подкожно с интервалом 14 дней, вводили вакцину (в условиях ФГБУ «ФЦТРБ ВНИВИ»), содержащую инактивированные антигены бактерий *Cl. perfringens* и *E. coli*, продуцирующих адгезивные антигены K99, A20. От быков получали гипериммунную сыворотку с заданными титрами антител. Ее применение показало 93 % эффективность при эшерихиозе, что на 13 % превышало показатели антибиотикотерапии.

Вместе с тем, по данным А. С. Тищенко и В. И. Терехова (2017), интенсивное использование вакцин не влияло ни на заболеваемость, ни на летальность при данной инфекции. Возможно, это объясняется информацией о циркуляции различных сероваров штаммов кишечной палочки, различного уровня и характера образования токсинов, существенно отличающихся от штамма к штамму уровнями адгезивной и инвазивной активности, наличия или отсутствия микробной резистентности к антимикробным средствам. Указанные обстоятельства способствуют высокой выживаемости во внешней среде, а также в макроорганизмах. Это по мнению автора [Васильев Н. В., 2017] объясняет недостаточно высокую эффективность вакцин, применяемых при эшерихиозе.

Изучая этот вопрос П. А. Красочко с соавторами (2020) сделали вывод, что «Поливалентная вакцина против колибактериоза телят и ягнят», производства ОАО «БелВитунифарм» (Республика Беларусь), обладает профилактической эффективностью 92 % и способствует повышению сохранности телят первых дней жизни. Эффективность другой вакцины (сравнения) составила 76 %.

Но научный поиск для усовершенствования вакцинопрофилактики и специфической терапии при этой патологии продолжается, так в своей диссертации Р. А. Сетдеков (2014) предлагает при разработке вакцин использовать не цельно-клеточный материал, а адгезивные антигены из очищенных пилей (фимбрий) из

актуальных штаммов К88, К99, 987Р и F41, что позволит получить соответствующие субъединичные вакцинные биопрепараты. Им разработано и изучено лекарственное средство «Пабисорб», содержащее комплекс иммуноглобулинов от иммунизированных, а также выздоровевших при эшерихиозе животных в комплексе с кормовой добавкой «Вита-Форце М», метаболитами *B. bifidum* и монтмориллонитом.

Учитывая риск контаминации энтеропатогенной микрофлорой на фоне естественного физиологического становления микробиоты у новорожденных, им необходимо давать с профилактической целью средства, содержащие нормальную микробиоту здоровых животных, – пробиотики, возможно их метаболиты или заменители, а также средства способствующие становлению микробиоты, являющиеся пребиотиками [Скориков А. В., 2014; Бурменская Г. А., 2016; Timmerman Н. М., 2011]. Бифидобактерии являются естественными симбионтами и биосорбентами, подавляющими недружественную, транзиторную микрофлору.

Механизм действия бифидобактерий заключается в том, что они вырабатывают широкий ряд биологически активных кислот, в результате среда кишечного тракта подкисляется до значения 4, при котором эшерихиям затруднительно размножаться [Васильев Н. В., 2017]. В связи с чем этим же автором разработано средство на основе ассоциации *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecalis* H22, *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456, ATCC 29521 и *Enterococcus faecium* УДС 86. Показана приживаемость штаммов из этого препарата в кишечнике у животных. В целом, использование АБК, ПАБК, бифидумбактерина, энтероспорина, ветома-1.1 в рекомендованных их инструкциями дозах ускоряет сроки выздоровления на 3–4 сут.

В нашем университете (ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ) Г. А. Бурменская с соавторами (2016), изучая комплексный пробиотик Бацелл-М, установили эффективность его применения при диспепсии, положительное влияние на показатели крови, выздоровление и прирост массы телят. И. Р. Кильметова с соавторами (2018) сообщают об эффективности пробиотической кормовой добавки родафен. Она содержит живые спорообразующие микроорганизмы рода *Bacillus* –

B. subtilis и *B. licheniformis* в равном соотношении. В 1 г родафена содержится не менее 1×10^{12} КОЭ живых спорообразующих бактерий. У телят с дисбактериозом применение родафена способствовало прекращению диареи и восстановлению нормофлоры.

В Краснодарском НИВИ А. В. Скориков с соавторами (2014) изучали эффект от применения баксина-вет с целью формирования нормофлоры желудочно-кишечного тракта и влияния его на снижение уровня болезней телят. Установили, что телята меньше болели энтеритами. Число дружественных лактобацилл и энтеробактериале увеличивалось кратно до двух логарифмов, а число представителей условно-патогенной микрофлоры уменьшалось весьма значительно, уже к 14-му дню жизни животных было меньше в 1,5 раза, а к месячному сроку жизни уже в ряде случаев и до 10 раз.

А. Г. Шахов с соавторами (2014), занимаясь вопросом становления микрофлоры телят с целью профилактики желудочно-кишечных болезней, установили положительное действие пробиотиков пролам и гипролам на становление биоценоза у глубокопастельных коров и новорожденных телят.

В работе М. Н. Лебедева (2022) сообщается, что применяли пробиотический препараты в виде лиофилизата *Enterococcus faecium* L-3. Это средство давали телятам с целью предупреждения желудочно-кишечных болезней, в дозе 500 мг, однократно в сутки, внутрь, с первого дня жизни до 1,5-месячного возраста. Установили, что у подопытных животных была зарегистрирована заболеваемость лишь пяти процентов от их общего числа. Это пробиотическое средство способствовало эффективному лечению и профилактике энтерита у животных.

Лечение больных телят при эшерихиозе всегда должно быть комплексным, сочетая этиотропные, патогенетические и симптоматические средства, электролитические растворы, диету, ферменты, иммуно- и биостимуляторы. Временно, на 1–3 кормления молозиво (молоко) заменяют на регидратационные растворы, восстанавливающие водно-солевой и кислотно-щелочной баланс для поддержания нормального объема крови и лимфы, диуреза, способствующего выведению токсинов. В дальнейшем, постепенно, уменьшая долю физраствора, в рационе восстанавливают молозиво или молоко.

Целесообразно применение растительных, в том числе вяжущих средств, таких как препараты коры дуба. Вяжущие средства при внутреннем применении образуют альбуминаты на поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, снижая чувствительность рецепторов, сужение сосудов, ограничение секреции, понижение проницаемости. В результате наблюдается противовоспалительное действие. Помимо вяжущих веществ многие фитопрепараты содержат другие противовоспалительные и противомикробные компоненты, такие как слизи, терпены, азулены и др. [Терехов В. И., 2000]. Так, экстракт дуба и изготовленный на его основе препарат биомос ВЖ, обладают противомикробными, антианемическими и вяжущими свойствами.

Перспективными средствами могут быть энтеросорбентные препараты на основе пектина, обладающего обволакивающими, абсорбирующими и противомикробными свойствами. Также абсорбирующими свойствами обладают многие глины, в частности каолины, бентониты и др. Известны сорбенты неорганического происхождения, такие как кремнийорганические средства, аэросил, силикагели и природные, в том числе кремнеземы и цеолиты. Эти средства нашли широкое применение в качестве вспомогательных средств, детоксицирующего действия, в том числе при бактериальных энтеритах у телят. Рекомендуют энтеросорбент из экстракта березовой коры (ЭБК-1), сообщают о его безвредности и высокой терапевтической эквивалентности в части фиксации и элиминации из кишечника представителей энтеробактериации, включая кишечную палочку. Средство при этом показало и профилактическую и терапевтическую эффективность [Мороз А. А., 2014].

Этиотропная терапия предусматривает применение антибиотиков (приводится в следующем разделе), нитрофуранов, сульфаниламидов и фторхинолонов, а также их сочетаний в комплексных препаратах. В современной литературе описаны многочисленные методы лечения с применением антимикробных препаратов, в основном преследующие собой цель подавления условно-патогенной микрофлоры, а также комбинированное сочетание 2–3 препаратов, которые даже в меньших дозах более активно действуют, чем применение их в отдельности. Од-

нако широкое применение вышеуказанных препаратов в раннем возрасте показало и их отрицательные стороны: возникновение резистентных штаммов микроорганизмов, угнетение защитных реакций организма, возникновение случаев аллергии, анафилаксии, дисбактериозов. Кроме того, антибиотики входят в число контролируемых веществ, сульфаниламиды требуют применения в режиме высоких доз, нитрофураны часто токсичны, а к фторхинолонам быстро привыкает микрофлора. Поэтому антимикробные средства нужно назначать с учетом определения чувствительности к ним микрофлоры.

Профилактика эшерихиоза, как и других инфекционных заболеваний, включает комплекс специфических, а также общих санитарно-гигиенических, зоотехнических и организационно-хозяйственных мероприятий. Для специфической профилактики эшерихиоза используются иммунная сыворотка, специфический гамма-глобулин, коли-фаг, коли-вакцина. В результате обработки беременных коров с использованием вакцины субъединичной 4-пили (СП4ПВ К88, К99, 987Р и F41) было установлено, что 90 % полученных телят выжили в последствии после их рождения и раннем периоде жизни, вместе с тем результаты контрольной вакцинации в другой группе были несколько хуже, а именно на 20 %, и их сохранность составила около 80 % [Сетдеков Р. А., 2014].

Интересные сведения приводят Г. Н. Кузьмин с соавторами (2010), показав целесообразность использования энромага и тилозина вместе с антисептиком мирамистином в отношении штаммов кишечной палочки, сальмонеллы и золотистого стафилококка. При этом изначально устойчивые к антибиотикам микробы после 10–20 пассажей возвращались в исходное, восприимчивое состояние. Коэффициент резистентности для *E. coli* O141 снижается в 2,5 раза. Мирамистин использовали из расчета по 1,5 мл на 1 кг живого веса телят при эшерихиозе. Вместе с тем, необходимо отметить, что энромаг является препаратом для инъекций, а мирамистин это местное средство. Из чего следует, что комбинация антибиотика и антисептика предназначена для внутреннего применения. Данная работа может открыть путь к разработке новых препаратов для преодоления антибиотикоустойчивости.

Неспецифическая профилактика болезни состоит в повышении иммунобиологического статуса коров и получаемых от них новорожденных телят. Применяют витаминотерапию, энергетические добавки (в том числе пропиленгликоль, кетонцид и др., в том числе разработанные нами витаминноэнергетические средства), регулирующие обмен энергии, тканевые, фитопрепараты, минеральные и органические средства, природного и искусственного происхождения.

В научной статье Н. Н. Гугушвили с соавторами (2012) сообщают об успешном профилактическом внутреннем применении молодняку крупного рогатого скота после его рождения Содэхина (настойки), который совместно с серебростержащим средством обладает некоторыми дезинфицирующими антимикробными эффектами Катис. Препараты при этом давали внутрь сразу после рождения на протяжении двух недель. Раз в день перед дачей корма, за пол часа до этого. Дозу первого рассчитывали из соотношения 100 мг на килограмм живого веса, а второй давали по чайной ложке, растворенной в $\frac{1}{2}$ стакана воды, внутрь, что составляло 5 мл для теленка массой 30 кг и 7 мл для 40 кг животного. Профилактическое применение средств способствовало повышению показателей неспецифической устойчивости животных к заболеванию, повышению прироста их массы в сравнении с аналогами.

Важнейшим противозпизоотическим мероприятием при эшерихиозе телят, обеспечивающим разрыв передачи возбудителя инфекции от больных к восприимчивым животным, является изоляция больных. Корпус и боксы (клетки) регулярно и при всех перемещениях животных тщательно чистят и обрабатывают обычными дезинфицирующими растворами. Особое внимание уделяют дезинфекции подстилки и навоза от больных телят. Подстилку и навоз сжигают или подвергают биотермической обработке.

Одним из существенных приемов получения молозива, свободного от патогенных эшерихий, является запуск кров с использованием антибиотиков. При этом осуществляется санация вымени, что уменьшает риск возникновения мастита у коров в послеродовом периоде. В частности А. Олейник (2009) предлагает для запуска коров Нафпензал DC. Нашей разработкой являются препараты Ма-

стиген DC, содержащий в одноразовом шприце 10 мл 0,5 г цефтиофура гидрохлорида, цефалоспоринового антибиотика третьего поколения, а также Цефкином DC, содержащий цефкинома сульфат – антибиотик цефалоспоринового ряда четвертого поколения, в одноразовых шприцах по 5 мл [Трошин А. Н., 2019].

С введением обязательных к исполнению «Ветеринарных правил содержания КРС в целях их воспроизводства, выращивания и реализации» [Минсельхоз РФ, 2016], на федеральном уровне установлена обязанность владельцев выполнять зооветправила по кормлению и эксплуатации, в частности при проведении отелов; своевременному, с первого по третий день жизни, в том числе с добавлением пробиотиков, выпаиванию новорожденным телятам молозива, обеспечивающего легко усвояемые питательные вещества и колостральный иммунитет, в том числе и в отношении пассивной защиты от патогенной кишечной палочки.

1.4 Применение антимикробных средств при эшерихиозе телят

Антимикробные средства, с начала их создания и применения, и до сих пор являются основными, незаменимыми, эффективными этиотропными средствами при болезнях, вызванных микробами, в том числе при эшерихиозе телят [Шевченко А. А., 2009].

Применяют антибиотики обычно в дозах от 5 до 10 мг на 1 кг массы животного. По длительности и интервалам введения необходимо соблюдать рекомендации, изложенные в прилагаемых к препаратам сопроводительным документам, инструкциях, назначениях, рекомендациях и рецептах. Вводят антимикробные средства преимущественно инъекционным способом, реже внутрь, что связано с их инактивацией в желудочно-кишечном тракте и негативным воздействием на нормальную микрофлору [Constable P. D., 2004].

Давно и часто по настоящее время применяют тетрациклины: окситетрациклина гидрохлорид, его внутренние и инъекционные формы, доксициклин. Ранее применяли хлорамфеникол, сейчас его используют преимущественно наружно, для внутреннего и инъекционного применения заменили на флорфеникол, не ис-

пользуемый в медицине. Не теряют актуальности пенициллины, амоксициллин; аминогликозиды, гентамицин, неомицин, стрептомицин.

По С. Ш. Абдулмагомедову с соавторами (2009) лечение и профилактика при колибактериозе телят по схеме применение энрофлона [фторхинолон энрофлоксацин] в дозе 1 мл на 10 кг живой массы теленка внутрь, гентамицина в дозе 2 мл на 10 кг веса и бензилпенициллина в дозе 10 тыс. ед. на один килограмм живой массы теленка с интервалом в 12 ч внутримышечно при колибактериозе обеспечивает 100%-ю эффективность.

А. С. Компанченко (2010) сообщает о высокой чувствительности *E. coli* к энрофлоксацину и гентамицину (98,5 и 87,4 % культур соответственно). Более резистентны эшерихии к другим антибактериальным препаратам: к канамицину было чувствительно 64,6 %, к стрептомицину – 63,9 %, к тетрациклину – 60,7 %, к мономицину – 52,4 %, к тилозину – 50,5 %, к левомицетину – 41,8 %, к фурадонину – 41,3 %. Менее всего чувствительна кишечная палочка была к антимикробным средствам, таким как антибиотик линкомицин, из сульфаниламидов сульфадимезин и препаратам метронидазола (показатели составили 21,8; 20,4 и 16,0 % соответственно).

В работе А. А. Черновской (2008) приводится информация о том, что при диспепсиях, вызванных кишечной палочкой, эффективны канамицин, полимиксин и стрептомицин. Лечение колисептицемии телят гентамицином при парентеральном введении в дозе 40 мг на животное с интервалом 10–12 ч бывает успешным после 4–6 инъекций. Высокое потенцирующее действие против ряда микроорганизмов, в том числе кишечной палочки отмечено у комбинаций препаратов тетрациклинового ряда и неомицина сульфата.

В. А. Оробец с соавторами (2019), изучая эффективность применения фторхинолонов телятам, установили эффективность энронита, который является лекарственной формой энрофлоксацина и рекомендуется телятам при эшерихиозе с интервалом 24 ч по 0,05 мл на 1 кг живого веса, с курсом в три, а лучше в течение пяти–семи суток (более длительное применение способствует предотвращению резистентности). Вместе с тем известно, и при лечении телят надо учитывать,

что к препаратам энрофлоксацина достаточно быстро вырабатывается устойчивость микроорганизмов.

Из работ в области изучения терапевтической эквивалентности цефалоспоринов при болезнях, имеющих инфекционное начало, Л. В. Ческидова с соавторами (2022), сравнивая цефтонит и кобактан, пришли к заключению о более высокой эффективности последнего. Критерием выздоровления был более быстрый срок клинического выздоровления – на 1,2 дня. Следует отметить, что он относится к четвертому поколению и доза его была в два раза больше. По информации М. А. Шаймухаметова с соавторами (2020), лучше были и показатели крови при использовании цефалоспоринов четвертого поколения.

В. В. Ермаков с соавторами (2018), изучая видовой состав микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, пришли к выводам, что наибольший эффект в отношении условно-патогенных и патогенных микробов показали препараты цефепим и метронидазол (трихопол).

Из обзора иностранной литературы [Duse A., 2015] имеется информация о том, что уже в 50-е годы двадцатого столетия были выделены ферменты кишечной палочки, инактивирующие пенициллин, в 1980-е – аминогликозиды, в 1990-е – цефалоспорины, в 2000-е установлены штаммы устойчивые к фторхинолонам. Помимо этого, надо отметить, что около одной сотой части бактериальных клеток эшерихий имеют устойчивость к антимикробным средствам, по меньшей мере измеряемую в часах либо даже в сутках. С учетом неприхотливости к питательным веществам и высокой скорости роста, выжившие микроорганизмы быстро восстанавливают свое количество, продолжая развитие патогенеза эшерихиоза, в том числе у телят [Циммер К., 2016]. В нашей стране, по данным Э. А. Светоча (1992) уже в период ближе к 1975 г. в хозяйствах северо-восточного региона Казахской ССР, а также в ряде хозяйств Алтайского края сформировались популяции эшерихий, в том числе патогенные, характеризующиеся множественной лекарственной устойчивостью. Так, например, 100 % изученных штаммов серогрупп 08, 09 и 0119, основных возбудителей колибактериоза в регионе, были устойчивы к тетрациклину, левомицетину, канамицину и неомицину, 90 % – к полимиксину и 71 % – к стрептомицину.

Для предупреждения развития устойчивости микробов, да и привыкания макроорганизма к их действию, рекомендуется либо чередование антибиотиков с определенной частотой и периодичностью, либо при не возможности этого по различным причинам – применение нескольких антимикробных лекарственных средств [Терехов В. И., 2000]. Так, препараты бензилпенициллина применяют вместе со стрептомицина сульфатом. Известны препараты левотетрасульфидин (хлорамфеникол, тетрациклин, сульфадимезин) и его современный аналог тетрасолвин, содержащий флорфеникол и окситетрациклина гидрохлорид [Трошин А. Н., 2012, 2019]. В работе В. И. Терехова (2000) приводится информация о высокой эффективности ряда комплексных антимикробных препаратов, достигавшей 96–98 %, в частности смеси нитрофуранов и (или) сульфаниламидов с антибиотиками, такие в частности как фурациклин, сульфатетрин и др. Дополнительное повышение терапевтической эффективности схем лечения энтеритов у животных достигалось дополнительным использованием различных витаминов, в том числе аскорбиновой кислоты, которая помимо сдвига кислотности среды влево еще и способствует регенерации поврежденных при инфекционном процессе тканей животного.

К. Р. Ургуевым с соавторами (2004) разработан и зарегистрирован правовой статус в виде патента на лекарственную форму полимиксина, хлорамфеникола и нитрофуранового средства, предназначенную для применения при желудочно-кишечных болезнях телят, снижающую цифры падежа телят на 28–30 %. Сотрудниками Всероссийского НИИ патологии, фармакологии и терапии под руководством академика С. В. Шабунина с соавторами (2010) разработан комплексный препарат тилоколин. Ими проведены его исследования и сообщается о высокой эффективности, в том числе и при эшерихиозе телят. Л. В. Ческидова с соавторами (2018) сообщает, что терапевтическая эффективность фармазина, применяемого в группе контроля, установлена на уровне 90 %, что на 6,4 % ниже, чем при применении тилоколина (96,4 %). Лечебный эффект при применении тилоколина инъекционного и тилоколина орального различия незначительно.

Номенклатура антибиотиков для ветеринарного применения ограничена, с одной стороны, реестром лекарственных средств, находящимся в ведении Рос-

сельхознадзора (2018), а с другой, решением Коллегии Евразийской экономической комиссии в 2018 г., установившей «Перечень ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), максимально допустимые уровни остатков которых могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения» (решение от 13 февраля 2018 г. № 28). Это и явилось обоснованием для выбора темы работы, усовершенствования лечения эшерихиоза телят с применением новых антибиотиков.

Г. М. Свириденко (2009) отмечает в своем анализе, что использование антимикробных средств является краеугольным камнем этиотопной терапии соответствующих заразных болезней как у представителей живого мира, так и у людей. Вместе с тем, бактерии имеют различную восприимчивость к действию антимикробных средств, варьирующую в широких пределах, и зависящую как от видовых, так и особенностей, присущих отдельным штаммам данного вида. Использование антимикробных средств в течение длительного времени, особенно в стационарных условиях, которыми являются, например, лечебные учреждения и животноводческие объекты, способствует селекции бактерий в сторону их невосприимчивости к антимикробным средствам, в том числе на длительный период времени. Способствуют резистентности бактерий к антимикробным средствам также их остаточные количества, а в ряде случаев и целенаправленное их использование в пищевых продуктах, так сыры, для продления их срока годности, снаружи обрабатывают некоторыми антибиотиками, в корма добавляют, с одной стороны, для профилактики болезней, а с другой, для повышения прироста животных, который при использовании антибиотиков может добавлять бонусом до 20 %. Помимо развития общей так (не совсем верно) называемой «антимикробной резистентности» у животных и человека имеет место местная резистентность кишечного содержимого к антибиотикам.

Вместе с тем, остаточные количества лекарств часто превышают нормативы. Это объясняется тем, что лечебные дозы, необходимые для излечения животного, во много раз больше нормативов. Поэтому необходимо получаемую от обрабатываемых животных продукцию изолировать на срок выведения (ожидания). Либо используют средства, не подлежащие контролю или те, уровни которых допустимы

у обработанных животных. Это обусловлено их высокой активностью в малых дозах, с одной стороны, и особенностями их выведения, например, преимущественно с мочой или фекалиями, а не с молоком. Например, цефтиофура гидрохлорид – его эффективные лечебные дозы столь малы (1 мг/кг массы животного), что не превышают нормативнодопустимых в мясе 1 мг/кг.

Наряду с этим, одной из проблем, с которой сталкивается практическая ветеринария, является формирование устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Наряду с известными механизмами антибиотикорезистентности, в последнее время установлено [Циммер К., 2016], что одним из способов, которыми микроорганизмы противостоят факторам внешней среды, является формирование ими биопленок. Так, А. Н. Антоновой (2017) сообщается, что от половины до двух третей от общего числа сероваров бактерий имели свойство продукции фермента бета лакмазы, обеспечивающей инактивацию в биосредах антибиотиков пенициллинового ряда от первого до третьего поколений включительно. Этим же автором были изучены структурно-функциональные особенности гетерогенной структуры популяции и формирования биопленок бактерий, выявлена коррелятивная зависимость ($r = 0,89$) показателей оптической плотности биопленок и степени адгезивности возбудителей энтеритов у молодняка. В целом, при своевременном начале применения и с учетом определения чувствительности микрофлоры, эффективность антибиотикотерапии в комплексе лечения эшерихиоза телят составляет более 90 % [Шабунин С. В., 2010; Schwarz S., 2001].

1.5 Обсуждение обзора литературы

Эшерихиоз телят это давно и хорошо описанная нозологическая единица [Светоч Э. А., 1992]. Возбудитель болезни – патогенные штаммы кишечной палочки. Распространен повсеместно. Имеет сезонность, связанную с сезонностью отелов, так как эшерихиозом болеют телята преимущественно после рождения.

Источниками инфекции являются животные, носители патогенных штаммов эшерихий. Заражение восприимчивых животных происходит после их рождения,

либо в течение первой–второй недели жизни. К факторам передачи возбудителя инфекции относятся истечения из родовых путей, контаминированное молозиво, посуда для выпаивания, подстилка, навоз и другие предметы из внешней среды. Передача возбудителя инфекции происходит фекально-оральным механизмом. Полностью удалить возбудителя из внешней среды не представляется возможным, так как эшерихии являются обычными, и одними из самых распространенных обитателей мира бактерий.

Ведущую роль в патогенезе болезни имеет высокая скорость колонизации кишечника телят эшерихиями. Будучи пионером и предтечей для последующего размножения и доминирования лакто- и бифидобактерий, эшерихии кратковременно, а при заболевании и на порядок превалируют над последними, вызывая дисбактериоз. Этот синдром и вызывает проявление симптомов, присущих болезни.

Проявляется болезнь преимущественно диареями, приводящими к обезвоживанию телят, нарушению водного и электролитного баланса животного, гемодинамики и гибели, либо существенному, и даже невосполнимому нарушению здоровья и предстоящей продуктивности животного.

В диагностике эшерихиоза ведущую роль, позволяющую установить инфекционную природу болезни, в отличие от алиментарных нарушений (диспепсий), имеет лабораторная диагностика, позволяющая выделить возбудителя и установить признаки его патогенности: серологическая, иммуно-ферментная и биопроба на лабораторных животных [Шевченко А. А. и др., 2017, 2021].

Лечение включает проведение эрадикационных мероприятий, направленных на уничтожение инфекции и создание благоприятных условий для восстановления организма. Сконцентрировано на использовании этиотропных средств antimicrobial активности. Они включают преимущественно антибиотики. Это обстоятельство объясняется тем, что они действуют в режиме низких доз, в отличие, например от сульфаниламидов, мало токсичны, в отличие от нитрофуранов, и к ним в отличие от фторхинолонов не столь быстро вырабатывается привыкание организма и устойчивость микроорганизмов. С начала эры антибиотикотерапии инфекции наиболее часто и с лучшими результатами применяются β -лактамы

антибиотики [Ческидова Л. В. и др., 2022]. Следует отметить бактерицидный эффект, присущий многим их представителям, включая препараты бензилпенициллина. Вместе с тем лечение, начатое с запозданием, протекает сложно в силу угнетения естественных защитных механизмов у животного, а также антибиотикорезистентности бактерий. К причинам последней можно отнести нарушения порядка назначения и использования антимикробных средств, вертикальную и горизонтальную передачу факторов устойчивости [Wei Yuan и др., 2020], образование биопленок [Циммер К., 2016], а также проявления фактов терапевтической неэквивалентности лекарств. Последние имеют место, например, когда действующее вещество в препарате имеется в указанных количествах, а его эффективная доза в крови не достигает, в силу малой биодоступности, связанной с недостаточной дисперсностью частиц (более 25 мкм для суспензий цефалоспоринов, при оптимальном интервале 7–10 мкм) либо использование растворителя (масла), создающего депо. Существенную роль в лечении имеет восстановление водного, электролитного и энергетического баланса. Использование иммуно- и витаминотерапии.

В специфической профилактике эшерихиоза ведущую роль имеет применение вакцин, преимущественно коровам в сухостойный период [Красочко П. А. и др., 2020; Пирожков М. К. и др., 2022], санация вымени при запуске, организация отела и ухода за новорожденными. Благодаря этим мероприятиям количество случаев эшерихиоза в Краснодарском крае в последние десятилетия значительно уменьшилось, но продолжает оставаться на уровне около 10 % в год, от общего числа инфекционных болезней крупного рогатого скота.

В числе мероприятий способствующих повышению естественной иммунобиологической резистентности как у коров, с целью рождения более жизнеспособного и стойкого приплода, так и у телят, для их скорейшего выздоровления в случае заболевания эшерихиозом, необходимо выделить направления связанные с обеспеченностью их пластическими, энергетическими веществами и витаминами при лечении этой болезни, рассматриваемые ниже.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2015–2023 гг. на кафедре микробиологии, эпизоотологии и вирусологии факультета ветеринарной медицины ФБГОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина». Экспериментальные исследования осуществляли на базе животноводческих ферм ООО «Лотос» Динского района и в КФХ «Чайка» Тимашевского района Краснодарского края. Лабораторные исследования были проведены в микробиологической лаборатории Автономной некоммерческой организации «Ветеринарная фармацевтика» и в производственной фармацевтической лаборатории Научно-производственного внедренческого предприятия «Ветфарм» г. Тимашевска Краснодарского края по «Программе предприятия по разработке новых лекарственных средств в период с 2014 по 2024 годы».

Организационные и ветеринарные особенности хозяйств описывали с использованием данных статистики, ветеринарной отчетности, а также общепринятыми методами диспансеризации и эпизоотического обследования [Авилов В. М., 2002; Макаров В. В., 2009].

Объекты исследований – больные эшерихиозом мыши и телята, эшерихии, выделенные от больных животных, чувствительность эшерихий к цефалоспоридам при ее определении методом диффузии в агар.

В работе руководствовались Методическими указаниями по бактериологической диагностике эшерихиоза (эшерихиоза) животных (2000), Методические указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (2004), Правилами проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения (2018).

Исследования проводили в несколько этапов: доклинические включали работы на лабораторных животных и разработку дисков для ддм, а клинические проводили на сельскохозяйственных животных – молодняке крупного рогатого скота.

Первый этап включал серии опытов по моделированию эшерихиоза у лабораторных животных. Использовали 48 белых мышей, массой от 16 до 18 г, подобранных по методу пар-аналогов. Заражали мышей полевыми штаммами эшерихий K99, выделенными от больных телят. В первой серии опытов с мышами их лечили с использованием инъекций, в опытах – разработанными нами цефанекса и цефкинома 45, в положительном контроле – препаратами тетрациклинового ряда, а в отрицательном – препаратов не применяли. Во второй серии опытов на мышях сравнивали эффективность цефалоспоринов третьего и четвертого поколений между собой, причем препараты третьего поколения использовали как в монотерапии, так и в комплексе с пропиленгликолем и ретинола пальмитатом.

Второй этап опытов осуществляли в силу отсутствия доступных дисков для диско-диффузионного метода лабораторного определения чувствительности эшерихий к цефтиофура гидрохлориду (являются импортными и отсутствуют в доступной продаже) и цефкинома сульфату (разработаны нами впервые). Для этого вначале выделили и идентифицировали возбудителя болезни патогенный штамм эшерихий серовар K99. Далее, в качестве контрольного штамма использовали *Escherichia coli* B-6645 (синоним ATCC 25922 из каталога ВКПМ, 2021). Его выбор определяется тем, что этот штамм используется и для ДДМ чувствительности к антибиотикам тетрациклинового и цефалоспоринового ряда, а также для контроля качества продуктов питания. Для изготовления дисков использовали зарегистрированные в РФ субстанции цефтиофура гидрохлорид (Амикоген) и цефкинома сульфат (Кили), аттестованные нами с использованием DRE стандартов этих препаратов, полученных от поставщика из каталога LGC (2021).

Руководствуясь процедурой определения содержания в диске веществ (Procedure for optimizing disk contents (potencies), 2020) разработали «Технологический регламент изготовления диагностических дисков с цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом» [Трошин А. А., 2021]. Использовали картон с характеристиками по массе квадратного метра листа в 300 г. Из него способом высечки диаметром 6 мм делали соответствующие диски. Работы проводили в условиях асептического блока, оборудованного ламинарным боксом 2а класса биобезопас-

ности – Белаквилон 1,2. Использовали поверенное и аттестованное оборудование: весы аналитические OHAUS Pioneer PR224, пипетки 20 мкл и дозаторы Ленпипет БЛЭК 2–20 мкл, термометры Термекс LTA/2-НТС-НТС и СП 95, иономер И-160МИ, стерилизатор VK-18, термостат ТВ-20-ПЗ-(К). Сертифицированные среды агар Condalab 1068 и бульон Condalab 1224, их ростовые свойства определяли с использованием *Bac. subtilis* В-4537 (АТСС 6633), полученном из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ Курчатовский институт – ГосНИИГенетика и *Corynebacterium xerosis* АТСС 373, ГКПМ Оболенск В-8441, паспорт штамма от 02.08.2023. Среда производства НПО Оболенское – № 4 ГРМ, питательная среда для выделения энтеробактерий агар Эндо-ГРМ, О11-К-416; № 3 ГРМ, питательная среда для обогащения энтеробактерий, О41-К-28. Фильтрационная установка: ячейка фильтровальная ПВФ-47/1Б, №11093, 47 мм, 300 мл, колба Бунзена, насос вакуумный Value VE125N с вакуумметром ТВ-310Р.00 (от 0 МПа до 0,1 МПа), 01777939, фильтры МФАС ОС 2. Субстанции и стандартные образцы предприятия (СОБП) цефкинома сульфата № 2, аттестовали по ГОСТ Р 8.871-2014, по стандарту цефкинома сульфата, DRE-C11064700, Lot G1125857 и цефтиофура гидрохлорида соответственно по DRE-C11065020, Lot1144832. Количество микроорганизмов устанавливали по Мак Фарланду на спектрофотометре ПЭ-5400УФ.

Третьему этапу исследований предшествовало изготовление в лицензированной на изготовление ветеринарных препаратов лаборатории предприятия «Вет-фарм» лекарственных форм цефтиофура гидрохлорида (10 %), цефкинома сульфата (4,5 %) и ретинола пальмитата (100 тыс. МЕ/л) в пропиленгликоле. Препараты изготавливали массо-объемным способом и назвали соответственно цефанекс 100, цефкином 45 и ретивет. Далее их использовали в сериях опытов применяя для лечения телят, больных эшерихиозом. Схема постановки опытов была аналогичной с постановкой опытов на мышах, дополнительно в качестве позитивного контроля использовали препараты тетрациклинового и фторхинолонового ряда, а в качестве средств патогенетической терапии – принятые в хозяйствах, где лечили животных (указаны в разделе собственные исследования). Диагноз устанавливали

ливали на основе клинических признаков, результатов бактериологического и серологического исследования материала от больных и павших животных. Проводили бактериологические исследования патологического материала и фекалий с целью установления рода и вида возбудителя, а также чувствительность возбудителя к антибиотикам. При постановке диагноза учитывали эпизоотическую ситуацию в хозяйстве [Методические указания, 2000, 2004; Шевченко А. А. и др., 2013]. При дифференциальной диагностике эшерихиоза исключали сальмонеллез, псевдомоноз, стрептококкоз, пастереллез, протейную инфекцию, анаэробную энтеротоксемию, диареи вирусного происхождения, диарею незаразной этиологии и отравления [Васильев Н. В., 2017].

Бактериологическое исследование проводили, руководствуясь Методическими указаниями по бактериологической диагностике эшерихиоза (эшерихиоза) животных. Использовали плотные среды Эндо, Минка и триптиказо-казеиновый агар. Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 ч. По истечении этого срока посевы просматривали и отбирали по 10 колоний (5 – выросших после посева фекалий или проб со слизистой кишечника и 5 – из других органов, в том числе брыжеечных лимфатических узлов), типичных для эшерихий, которые пересевали на мясопептонный агар и среду Минка. Эшерихии образуют круглые с гладкой, выпуклой поверхностью, ровным краем, диаметром 2–4 мм колонии. Считали, что на мясопептонном агаре колонии полупрозрачные, сероватого цвета, а на среде Эндо – красные, малиново-красные с металлическим блеском или без него [Шевченко А. А. и др., 2013].

Микроорганизмы, выделенные на средах, идентифицировали наборами ЭНТЕРОтест 16, предназначенными для идентификации наиболее важных для патологии микроорганизмов семейства энтеробактерий, а из объектов внешней среды – КОЛИтест (идентификация *E. coli*). Серологический профиль выделенных *E. coli* устанавливали с помощью типоспецифических О-агглютинирующих коагглюлинов (Армавирская биофабрика) и адгезивных коагглюлинов (ВНИИ прикладной микробиологии, г. Оболенск). Для обнаружения антител к *E. coli* методом ИФА использовали наборы реагентов Monoscreen AbELISA *E.coli* F5 (K99) и

иммунохроматографические экспресс-тесты определения возбудителя диареи у телят Fassisi BoDia. Патогенность и вирулентность выделенных штаммов изучали биопробой на мышах, общепринятыми методами.

Общий анализ крови, лейкоцитарную формулу определяли по общепринятым методикам. Для измерения глюкозы и кетонов в крови использовали прибор WellionVet BELUA. Биохимические показатели определяли с помощью наборов «Витал» на спектрофотометре ПЭ-5400УФ.

Схемы, дозировки, кратность и длительность применения лекарственных средств как в модельных опытах с мышами, так и у телят составляли согласно инструкциям по их применению эшерихиозе у телят. В частности, в первой опытной группе (первая серия опытов) препарат цефанекс 100 (раствор цефтиофура гидрохлорида 100 мг/мл) использовали в дозе 1 мг/кг подкожно один раз в день, во второй опытной группе – цефкином 45 (суспензия, содержащая 5,33 мг/мл цефкинома сульфата, соответствующую 45 мг/мл цефкинома), а в третьей опытной (во второй серии опытов) – введение антибиотика дополнили внутренним применением препарата ретивет в дозе 1 г/кг массы, в четвертой и пятой – препараты окситетрациклина (в первой и второй сериях опытов) и энрофлоксацина (во второй серии опытов), а в пятой группе – контрольной (доклинические опыты на мышах), лечение не осуществляли. Выздоровление оценивали по клиническим признакам с подтверждением результатами серологических исследований.

В клинических исследованиях в опыты были отобраны 36 телят, больных эшерихиозом в острой энтеритной форме, в возрасте с пятого по четырнадцатый дни жизни (рисунок 1). При отборе телят учитывали диагноз их болезни, а также породу, пол, возраст, массу и общее состояние (соблюдая принцип пар-аналогов).

Схемы лечения телят при эшерихиозе разделили на опытные и контрольные. Применяемые в условиях хозяйств являлись контрольными группами позитивного контроля. Разработанные и предложенные нами схемы были первой, второй и третьей опытными.

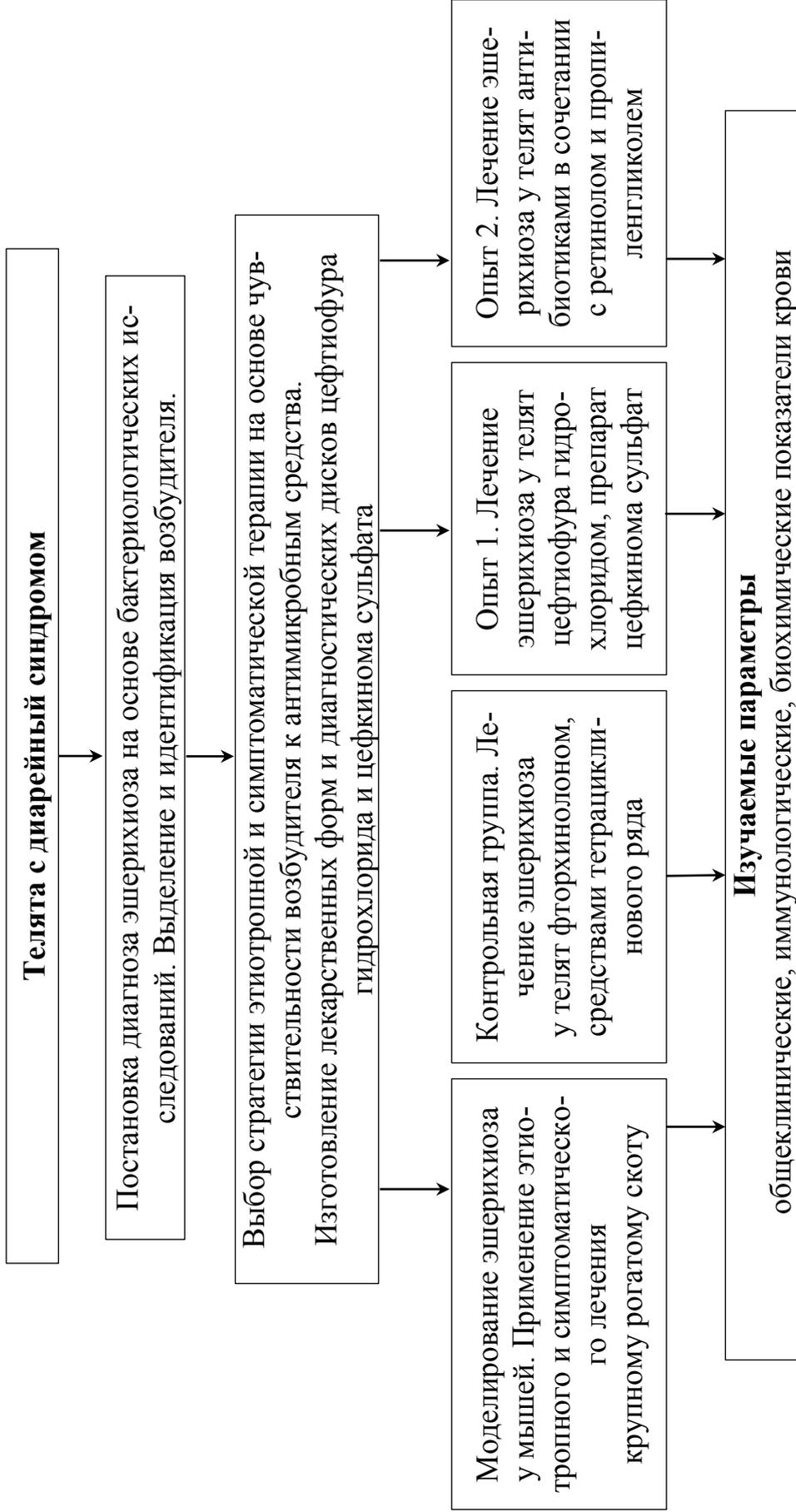


Рисунок 1 – Схема опыта

Первая контрольная схема предусматривала внутривенное введение раствора Рингера-Локка, для восстановления водно-солевого баланса, в количестве 300 мл, двукратно с интервалом 6 ч, в дальнейшем по показаниям 1 раз в сутки. В качестве средства специфической терапии сыворотка антиадгезивная антитоксическая против эшерихиоза сельскохозяйственных животных внутримышечно 50 мл, в два–три приема с интервалом 3–4 ч, повторно через 24–48 ч. В качестве средства этиотропной терапии для подавления энтеропатогенных эшерихий – фторхинолоновый препарат энрофлоксацина 5 % раствор – коммерческое название Байтрил или Бактил 5 %, один раз в сутки, внутримышечно в дозе 1 мл на 10 кг массы животного (5 мг энрофлоксацина на 1 кг массы животного), в течение 5 дней. Для нормализации кишечной микрофлоры применяли Бифидум-СХЖ в дозе 30 условных доз (1 мл содержит 10 млн КОЕ *Bifidobacterium bifidum*) один раз в сутки, внутрь, до выздоровления. Для повышения естественного иммунитета телятам применяли иммуностимулятор «Иммунофан» в дозе 1 мл внутримышечно пятикратно, через сутки. Для поддержания витаминно-минерального баланса препарат «Мультивитамин инъекционный» вводили внутримышечно в дозе 5 мл однократно.

Вторая контрольная схема была по структуре аналогична первой, дополнительно в качестве средства этиотропной терапии взамен фторхинолона использовали антибиотик тетрациклинового ряда окситетрациклина гидрохлорид в лекарственной форме, содержащей 200 мг/мл активного действующего вещества.

Определив чувствительность выделенных культур возбудителя эшерихиоза телят к антибиотикам, а также недостаток у них глюкозы и витамина А, приняли решение о целесообразности применения антибиотиков на основе цефтиофура гидрохлорида и цефкинома сульфата. Таким образом, составили три опытных схемы и соответственно серии опытов.

В широких производственных опытах, в трех сериях опытов на 69 телятах, предложили опытные схемы лечения телят, путем замены фторхинолонового или тетрациклинового препарата (в контроле) на антибиотики цефалоспоринового ряда (в опыте). Таким образом, вместо Бактила 5 % или Оксивета 200 применяли цефанекс 100 в дозе, соответствующей 1 мг/кг массы один раз в день (опытная группа)

или цефкином 45, а также цефанекс 100 в сочетании с ретиветом. Остальные средства специфической (сыворотку), симптоматической и патогенетической терапии в обеих группах применяли одинаково.

При постановке опытов и для интерпретации результатов гематологических, иммунологических и биохимических исследований использовали методические пособия: «Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника» [Лиходед В. Г., Бондаренко В. М., 2007], «Иммунология» [Госманов Р. Г. и др., 2018], «Применение методов непараметрической статистики в исследованиях сельскохозяйственной биологии и ветеринарной медицины» [Степанов В. Г., 2019] и др.

Полученные результаты были подвергнуты биометрической обработке с помощью программного обеспечения фирм Microsoft, по И. А. Ойвину, степень достоверности по распределению Стьюдента.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эпизоотическая ситуация и роль эшерихиоза в инфекционной патологии крупного рогатого скота в Краснодарском крае

Краснодарский край имеет специфические природно-климатические особенности, способствующие круглогодичному накоплению, циркуляции и сохранению на объектах внешней среды многих патологических биологических агентов, включая штаммы кишечной палочки, вызывающие эшерихиоз у телят. Этому способствует тот факт, что регион засушливый, жаркий, вместе с тем с повышенной влажностью воздуха. За год выпадает 450–550 мм осадков, из них на теплый период приходится 62 %. Сумма положительных температур за период со среднесуточной температуры воздуха выше 10 °С составляет 3400–3880 °С, зима последние 10 лет мягкая. Средняя месячная температура января – самого холодного месяца зимы – бывает от нуля до минус 10 °С, но может опускаться и до минус 22–27 °С. Снежный покров невысок (6–7 см) и в последние годы не устойчив. Переход температуры воздуха к положительным значениям происходит в первой декаде марта, а в конце марта возобновляется вегетация растений. Безморозный период превышает 200 дней. Лето жаркое и сухое. Среднемесячная температура июля от 23 до 24 °С, максимально достигает 38–40 °С. За теплый период насчитывается около 80–90 дней с суховеями различной интенсивности, из них 10–15 % приходится на интенсивные и очень интенсивные.

Хозяйства, базовые для экспериментов, расположены преимущественно в Центральной зоне Краснодарского края на расстоянии до 100 км от краевого центра. Производственные участки в Динском и Тимашевском районах. Занимаются производством растениеводческой продукции (озимая и яровая пшеница, ячмень, горох, соя, подсолнечник, кукуруза и другие сельскохозяйственные культуры) и животноводством (производство молока, мяса и т. д.).

Среднегодовой удой молока на одну фуражную корову в 2022 г. в хозяйствах составлял от 7400 до 9300 кг, соответственно, вырос в период наблюдений

с 2019 г. на 8,5 %. Это связано с увеличением концентратного типа кормления и переводом молочных коров на монокорм.

Ветеринарные специалисты ферм обеспечены специальным оборудованием и лекарственными средствами, включая вакцины, ими ведется необходимая документация: амбулаторный журнал, книга вынужденного убоя и падежа, журнал учета мертворожденных и аборттов, журналы гинекологический и противоэпизоотический. Регулярно, в соответствии с планом противоэпизоотических мероприятий проводятся дезинфекция, дезинсекция и дератизация. Дезинфекцию проводят препаратами хлора, кислорода, а также с помощью 3%-го горячего раствора едкого натра и 1%-го раствора креолина из расчета литр дезинфицирующего раствора на один квадратный метр площади. Дезинсекция проводится 1%-м раствором неоцидола с помощью ДУКа. Дератизацию проводят два раза в год при помощи бактокумарина и других ротентицидов, из расчета 10 г/м².

Хозяйства благополучны по основным инфекционным и инвазионным заболеваниям. Однако в хозяйствах имеются случаи регистрации болезней КРС заразной этиологии, таких как эшерихиоз, парагрипп-3 телят, псевдомоноз, некробактериоз.

В соответствии с планом противоэпизоотических и профилактических мероприятий крупный рогатый скот активно иммунизируется против сибирской язвы, лептоспироза, ящура, стригущего лишая, парагриппа, паратифа и эшерихиоза. Также в хозяйствах, согласно плану, проводят взятие крови у животных для исследования на бруцеллез (РА, РСК), на лейкоз (РИД) и гематологическое исследование.

Желудочно-кишечные заболевания с диарейным синдромом наблюдают преимущественно у молодняка, чаще всего у телят и составляют 56 % из всех заболеваний молодняка, и основную их часть занимает простая диспепсия у новорожденных телят. В этой же группе телят бактериологическими исследованиями выделяют животных, больных эшерихиозом.

Эшерихиоз относится к III группе инфекций, для которых характерны широкая распространенность в условиях промышленного животноводства. По степени

опасности эшерихиоз характеризуется умеренной патогенностью, условия работы с контаминированным материалом предусматривают лицензию на обращение с ПБА 3–4 классов, выдаваемую службой санэпиднадзора.

В общей структуре заразных болезней крупного рогатого скота на Кубани эшерихиоз занимает видное место (таблица 1).

Таблица 1 – Заболеваемость крупного рогатого скота заразными болезнями в период с 2015 по 2023 гг. в Краснодарском крае

№ п/п	Нозологическая единица	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 **	Всего
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	Бешенство	1						1			2
2	Бруцеллез	154	113	215	577	228	75	223	98	381	2064
3	Заразный узелковый дерматит		920								920
4	Колибактериоз	34	69	84	60	49	24	33	3	3	359
5	Лейкоз	433	255	313	232	285	414	278	472	391	3073
6	Лептоспироз	50		3			43				96
7	Прочие	35	39	24	28	10	5	17	17 ***	9 ****	184
8	Сальмонеллез	7									7
9	Туберкулез			291							291
10	Всего, сумма строк 1–10	714	1396	930	897	572	561	552	590	784	6996
11	% колибактериоза в соответствующем году	4,76	4,94	9,03	6,68	8,57	4,28	5,98	0,51	0,38	5,1 *

Примечание: * – за 9 лет (ячейка 4–10 : ячейка 10–10 × 100 %), ** – из общего числа восприимчивого поголовья крупного рогатого скота в Краснодарском крае – 473710 в 2023 г.; *** – 17, из них 3 – стафилококкоз, 2 – энтеротоксемия и 12 – энтерококковая инфекция; **** – 9 – энтерококковая инфекция.

В рассматриваемые годы (с 2015 по 2023 гг.) как отдельную нозологическую единицу, болезнь эшерихиоз регистрировали у 359 животных, т. е. от 0,38 до 9,03 %, в среднем 5,1 % в год от общей цифры всех случаев инфекционных болезней у крупного рогатого скота в Краснодарском крае.

Ветеринарная отчетность в Краснодарском крае за 2015–2023 гг. в отношении болезней животных, показывает, что при эшерихиозе у молодняка крупного рогато-

го скота в период с 2015 по 2017 гг. заболеваемость и летальность росли с 34 до 84 животных, затем в 2020 г. снижались до 24, а в 2021 г. увеличивались до 33, затем существенно уменьшались до трех случаев в последние два года. При этом следует отметить частое совпадение числа заболевших, исследованных и павших животных, что позволяет сделать вывод о диагностике этой болезни уже по факту доставки материала в лабораторию. Число обработок при этой болезни с 2015 по 2017 гг. имело обратное значение – максимум в 2015 (316710 ед.) и минимум в 2017 г. (254985 ед.). Затем в 2023 г. их число составляло 262994 ед. в год, из них 98,6 % в общественном секторе. Заболеваемость и летальность при этом снизились до 24 животных в год, а в последние два года до трех случаев за отчетный период. Что свидетельствует об эффективной стратегии контроля эшерихиоза в Краснодарском крае.

Вместе с тем имеется эпизоотологический риск заболевания телят эшерихиозом, а также возникновения неблагоприятных последствий переболевания животных этой болезнью.

Первичной внешней детерминантой эшерихиоза у телят является возбудитель болезни – кишечная палочка, постоянно присутствующая как в кишечнике, так и на объектах внешней среды. Более подробно этот вопрос был рассмотрен в разделе «Обзор литературы».

Из числа вторичных внутренних детерминант, по направлению наших исследований, считаем необходимым рассмотреть некоторые аспекты влияния иммунного статуса на процесс выздоровления телят при эшерихиозе. Эта гипотеза основана на имеющихся фактах рождения телят с морфофункциональной недостаточностью и дефицитом витамина А, которые способствуют развитию как незаразной патологии, так и осложняют и затягивают выздоровление и при инфекционной, в частности эшерихиозе у телят.

Популяцией риска являются телята 3–14-дневного возраста. Вместе с тем временем риска являются дни от рождения до 10-дневного возраста. Территорией риска являются животноводческие фермы.

Коэффициенты заболеваемости телят эшерихиозом в Краснодарском крае, рассчитываемые как отношение заболевших животных к общему числу воспри-

имчивых, составили в 2015 г. – 0,00011; 2016 г. – 0,00027; 2017 г. – 0,00033; 2018 г.– 0,00022; 2019 г. – 0,00018; 2020 г. – 0,00009; 2021 г. – 0,00012, в 2022–2023 гг. уменьшился до 0,000006. В среднем за 7 лет – с 2015 по 2021 гг. включительно – коэффициент заболеваемости телят эшерихиозом в Краснодарском крае составил 0,0002. Сравнивая со средним региональным показателем, действующим с 1997 г., установленным на уровне 0,0029, следует отметить его снижение в Краснодарском крае в 14,5 раз. Наряду с этим надо отметить значительное возрастание летальности. Если средний коэффициент для России был установлен в 1987 г. в значении 0,19, то в период с 2015 по 2021 гг. в Краснодарском крае он достигал 0,85–1. Что свидетельствует о повышении патогенности возбудителя болезни.

Территориально, в указанный период за 2015–2023 гг., болезнь регистрировали в Белоглинском, Калининском, Курганинском, Лабинском, Приморско-Ахтарском, Северском, Староминском, Тимашевском, Тбилисском районах Краснодарского края, т. е. во всех территориально-климатических зонах, за исключением южной – курортной.

Учитывая существующий риск заражения человека патогенными штаммами эшерихий вместе с тем таких случаев последние годы в Краснодарском крае зарегистрировано не было.

3.2 Диагностика эшерихиоза телят

Важнейшим и определяющим исход болезни элементом работы ветеринарного врача является своевременно поставленный этиологический диагноз. На его основе назначается целенаправленное лечение. В результате, с одной стороны, уменьшается число дней болезни, а с другой, число пассажей и популяций возбудителя инфекции в восприимчивом животном, что способствует предупреждению развития антибиотикорезистентных штаммов микробов. При постановке диагноза на эшерихиоз учитывали данные эпизоотологической обстановки в регионе, клинические признаки и результаты вскрытия павших животных, а также выделен-

ные из биоматериала виды и штаммы микроорганизмов, патогенность которых определяли биопробой на лабораторных животных.

В качестве биоматериала для бактериологического исследования использовали кровь из вены и каловые выделения. С научной целью для определения роли и наличия некоторых факторов гомеостаза на возникновение, течение и исход при эшерихиозе изучали показатели крови, ее клеточный, элементный состав, а также уровень обеспеченности витаминами.

Клинические признаки у заболевших телят, такие как жидкий кал, у некоторых с примесью крови, позволили предположить предварительный диагноз эшерихиоз в остром течении болезни. Для уточнения предварительного диагноза на ведущую кафедру и в лабораторию АНО «Ветфармацевтика» направляли образцы фекалий от больных животных (не менее 5), до начала антибактериальной терапии.

Микробиологические исследования предусматривали отбор биоматериала от больных телят. Животных отбирали из числа, в анамнезе которых не значатся обработки антимикробными средствами. Материал транспортировали с условием сохранения холодной цепи при температуре 4 ± 2 °С. Переносные холодильники оснастили элементами Пелтье и термометрами поверенными в установленном порядке. Время и температуру регистрировали в журналах.

После доставки в лабораторию материал извлекали в шлюзе асептического блока, дополнительно оборудованного передаточным окном. В асептическом блоке за сутки до начала работ проводили дезинфекцию. Поверхности обрабатывали хлорамином Б, а оборудование – 6 % перекиси водорода. Воздух в асептическом блоке стерилизовали с использованием приточно-вытяжной вентиляцией, оборудованной фильтрами HEPA H11 на притоке и H14 на выходе. Более высокая пропускная способность фильтра H11 позволяла создавать избыточное давление в асептическом блоке, что препятствовало проникновению внешнего контаминированного воздуха внутрь. Кратность воздухообмена была 2–4 в час. Температура в помещениях – 20–22 °С. Посуду и питательные среды стерилизовали в сушильных шкафах при 120–180 °С в течение часа, а готовые среды – при 120 °С в течении 15 мин и при избыточном давлении в автоклаве.

Стерильность контролировали термотестами «винар» термотест и фарматест. Контроль стерилизации посуды осуществляли смывами и посевами на жидкие и твердые соево-казеиновые среды «Кондалаб», а также готовые тесты «Петри-тест». Микробиологическую чистоту воздуха контролировали седиментационным методом на агаре, отдельно в каждом помещении. В результате микробиологических исследований исходных материалов и использованного оборудования была установлена его микробиологическая чистота, на что указывало отсутствие роста микрофлоры и грибов в течении всего срока инкубации.

Для подготовки условий переноса исследуемого на среды, предварительно включали ультрафиолетовую лампу в ламинарном боксе 2а класса биобезопасности «аквилон» на 2 ч. Затем лампу отключали, включали рециркуляцию, открывали его защитное стекло до требуемой отметки. Под потоком очищенного фильтром Н14 воздуха биоматериалы переносили на диагностические среды МПА и Минка. После этого чашки Петри переносили в помещение стерилизации и культивирования, оборудованное термостатом. Термостат предварительно калибровали поверенным двухканальным термометром «Термекс». Отклонения на разных полках было не более 0,5 °С.

Бактериологическое исследование проводили в соответствии с Методическими указаниями по бактериологической диагностике эшерихиоза (эшерихиоза) животных (МУК 13–7–2/2117), согласно схеме, описанной в разделе материалы и методы. На первом этапе проводили посев исследуемого материала на дифференциально-диагностических средах, на втором этапе снимали отдельные колонии и проводили их культивирование на скошенном мясо-пептонном агаре для идентификации выделенной культуры по комплексу биохимических с использованием пластины биохимической, дифференцирующей энтеробактерий (ПБДЭ), а на третьем этапе определяли их серологические характеристики в РА на стекле, а на четвертом – их чувствительность к антибиотикам.

Выделение и определение этиологического фактора при эшерихиозе телят предусматривает в *первый день* исследования подготовку биоматериала и инокуляцию его в чашках Петри на агар Эндо. Материал выдерживали в суховоздушном

термостате в течение суток при температуре $37 \pm 0,5$ °С. По истечении этого времени, на *второй день* исследования – просматривали емкости на предмет роста. После чего из общего количества выросших колоний определяли те, у которых была присущая для эшерихий блестящая с металлическим отливом, поверхность с выпуклыми, ровными краями с диаметром около 2 мм. От отобранных колоний делали мазки. Мазки окрашивали по Граму. Изучали под микроскопом, где увидели, что имеются палочки, одиночные, реже парные, имеющие круглые оконечности, отрицательные по Граму. Отобранные, с подтвержденным микроскопическим исследованием, пронумерованные пробы колоний инокулировали на скошенную мясо-пептонную плотную питательную среду и в среду Минка, предварительно подготовленную в чашках Петри. Материал выдерживали в суховоздушном термостате 24 ч с постоянной температурой в нем $37,0 \pm 0,5$ °С.

На *третий день* изучали биохимические свойства выделенных культур для их родовой-видовой идентификации с использованием диагностических планшетных наборов пластин для дифференциации энтеробактерий по их свойствам перерабатывать некоторые органические вещества *in vitro* на соответствующих пластинках ПБДЭ. Точность метода около 99 %. Лунки пластин содержат некоторые моно- и дисахара, производные органических кислот и другие соединения. Предварительно готовили растворы (фосфатный буфер, хлорид трехвалентного железа, гидроксид калия и др.) и подготавливали исследуемые образцы культур, предварительно выросшие на МПА (скошенном). Проведение исследования включало заполнение 20 лунок пластины, из них в 19 по 3 капли – 0,15 мл микробной суспензии, а в лунку 11 – 0,05 мл микробной суспензии (предварительно подготовленной с фосфатно-солевым буфером по стандарту мутности). В лунку 11 дополнительно вводили 0,1 мл мясо-пептонного агара, а в лунки 4, 5, 6, 10 и 11 по 1–2 капли стерильного вазелинового масла. После чего закрывали крышку панели и выдерживали материал в суховоздушном термостате 24 ч с постоянной температурой в нем $37,0 \pm 0,5$ °С. После чего проводили учет результатов визуально, используя цветовой указатель, прилагаемый к ПБДЭ. Особенности – тест на галактозидазу через 3–5 ч, а в лунки 7, 8 и 9 добавляли индикаторы (Диагностические системы, 2007).

Изоляты, отнесенные к виду *Escherichia coli*, исследовали в РА на стекле агглютинирующими антиадгезивными колизыворотками: вначале с комплексной, а в случае положительной реакции – с моновалентными сыворотками. При этом культуры, выросшие на пластинчатом мясо-пептонном агаре, изучали с сыворотками К88, 987Р, А20; культуры на среде Минка – с сыворотками К99, F41, F18. Изучали в асептическом боксе при комнатной температуре. Использовали предметные стекла, на них капельницей наносили сыворотку и петлей культуру, взаимно смешивали. При образовании агрегатов и конгломератов содержимого с просветлением жидкой фракции среды реакцию считали положительной.

На *четвертый день* исследования осуществляли учет результатов в ПБДЭ (рисунок 2).

ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы»		КОДОВАЯ КАРТОЧКА																			
Пластина биохимическая дифференцирующая энтеробактерии (ПБДЭ)															Дата _____ Источник выделения _____ Штамм № _____						
ТЕСТЫ	ЦН	МН	ЦНГ	ЛИЗ	АРГ	ОРН	ФА	ИНД	АМК	УР	H ₂ S	ГЛ	β-ГАЛ	ЛАК	МТ	САХ	ИН	СОР	АР	МАЛ	ПОДВ
Числовые значения теста	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1
Результат теста («+» или «-»)	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Сумма положительных результатов	1		4			2			1		4+2+1=7			4+1=5			4+2+1=7				
Кодовое число	1421757																				
Серологическая Идентификация																					
Результат	Escherichia coli																				

Рисунок 2 – Пример оформления результата исследования

Параллельно проводили контрольный опыт, в котором брали тот же образец, но вместо диагностической сыворотки использовали каплю разбавленной в 10 раз сыворотки крови здоровых кроликов с каплей раствора хлорида натрия 0,9 %, имеющего нейтральную реакцию среды. Эшерихии, давшие положительную реакцию агглютинации с одной из сывороток, считают возбудителем колибактерио-

за (коли-диареи) [Шевченко А. А., 2013]. При исследовании выделили возбудителя эшерихиоза *E. coli* K99.

3.2.1 Разработка и показатели качества диагностических дисков для диско-диффузионного метода определения чувствительности *E. coli* к цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату

Постановка задачи усовершенствовать диагностику эшерихиоза путем разработки средств для определения чувствительности эшерихий к цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату обоснована отсутствием таких дисков в силу санкций, а также назревшей необходимости импортозамещения (для отсутствующих) и разработки собственных (для вновь созданных) диагностикумов.

Разработка диагностических дисков с цефтиофуром и цефкиномом для определения чувствительности методом диффузии в агар осуществлялась на модели стандартных и выделенных нами патогенных штаммов эшерихий к указанным антибиотикам. Государственных стандартных образцов (ГСО) субстанций цефтиофура гидрохлорида и цефкинома сульфата по состоянию на 2022 г. не было утверждено. Вместе с тем эти антимикробные средства имеют соответствующую государственную регистрацию в реестре Россельхознадзора и соответственно рекомендуются для производства и изготовления лекарственных форм для ветеринарного применения. Это послужило для нас основанием использования стандартных образцов фармацевтических субстанций из набора DRE (Германия) с последующей аттестацией с их помощью полученных нами от компании Amisogen и Qila соответствующих субстанций антибиотиков.

В *первой серии опытов* изготавливали диски с цефкинома сульфатом. В первой части работы определяли чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, руководствовались соответствующими Методическими указаниями по определению чувствительности к антибиотикам возбудителям инфекционных болезней сельскохозяйственных животных [Минсельхоз, 1971, 1986] и МУК 4.2.1890-04 (2004). Для опытов, из биоматериала от больных животных,

с подтвержденным диагнозом, выделили, а затем отобрали три изолята *E. coli*, а в качестве контроля использовали *Escherichia coli* (B-6645, синоним ATCC 25922) [Seattle, 1946], затем методом серийных разведений на бульоне *in vitro* определили минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для цефкинома. МПК составила 0,06; 0,12 и 0,25 мг/л ($\mu\text{g}/\text{mL}$) для изолятов относящихся к штамму K99 и 0,12 мг/л для *Escherichia coli* (B-6645, синоним ATCC 25922) [Seattle, 1946]. Эти данные согласуются с допустимыми диапазонами значений МПК для контрольных штаммов *E. coli* для антибиотиков цефалоспоринового ряда [с. 89, МУК 4.2.1890-04, 2004].

Во второй части работы принимали во внимание рекомендации Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам [EUCAST, 2020]. А именно, в части количества и расчета содержания антимикробного средства на один диск, размеров и плотности бумаги диска, а также схемы изготовления дисков в лабораторных условиях. Для выполнения работы изготовили диски из бумаги с характеристикой $300 \text{ г}/\text{м}^2$, диаметром 6 мм с содержанием цефкинома от 0,1 до 50 мкг на диск. В начале растворили цефкинома сульфат в диметилсульфоксиде в концентрации 2,5 мг/мл – 50-кратный от максимального. Полученный раствор разбавили этанолом до содержания цефкинома в одном диске (из расчета 20 мкл раствора на диск) от 0,1 до 50 мкг действующего вещества. Диски поместили в чашки Петри и нанесли на них по 20 мкл раствора препарата. Затем высушили их при температуре $24 \text{ }^\circ\text{C}$ в течении 24 ч и упаковали асептически.

В третьей части работы диско-диффузионным методом, описанным Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии в рекомендациях по «Определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2021), определили зоны подавления роста изолятов *Escherichia coli* на агаре в зависимости от содержания цефкинома в диске (таблица 2). При определении чувствительности ДДМ использовали стандартный инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащий примерно $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл [МУК 4.2.1890-04, 2004]. Использовали

штаммы микроорганизмов, для которых была ранее установлена МПК 0,06; 0,12 и 0,25 мг/л цефкинома.

Таблица 2 – Значения МПК и диаметры зон подавления роста (в мм) изолятов *Escherichia coli* в зависимости от содержания цефкинома в диске

Культура	МПК в МПБ, мг/л	Содержание цефкинома в диске, мкг									
		0,1	0,2	0,4	1	5	10	20	30	40	50
		Диаметры зон подавления роста, мм									
<i>E. coli</i>	0,06	11	15	17	18	19	24	28	31	32	32
<i>E. coli</i>	0,12	8	12	16	17	18	20	26	30	31	31
<i>E. coli</i>	0,25	6	8	12	14	16	19	24	30	30	30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12	9	11	15	18	20	22	24	32	31	32

Установили (см. таблицу 2), что зоны подавления роста *E. coli* на агаре увеличивались до содержания цефкинома в диске 30 мкг. Затем оставались на неизменном уровне. Допустимыми значениями являются зоны от 20 до 32 мм, соответствующие содержаниям цефкинома в диске от 20 до 40 мкг. Из чего следует, что содержание цефкинома в диске должно быть 30 мкг, а целевым показателем задержки роста 30 мм. Рекомендуемыми показателями для заключения о чувствительности изолятов *E. coli* для цефкинома являются зоны задержки роста на агаре от 20 до 32 мм, эти данные согласуются с допустимыми диапазонами диаметров зон подавления роста контрольных штаммов *E. coli* для антибиотиков цефалоспоринового ряда [с. 89, МУК 4.2.1890-04, 2004].

Обсуждение. Активная фармацевтическая субстанция цефкинома сульфата была разработана еще в начале 90-х годов прошлого века. Вместе с тем, в практическую ветеринарию в нашей стране, в виде лекарственных форм, он попал сравнительно недавно. Поставляется в основном иностранными компаниями. При наличии инструкций по его применению в ветеринарии, не в полной мере проработана лабораторная практика в его отношении. Так, если определению его эффективных дозировок для разных видов животных при различных патологиях имеется достаточно много литературных данных, то вопросы обоснования замены им других антибиотиков на основе диско-диффузионного метода проработаны

недостаточно. Для решения этой проблемы нами проведено изучение МПК цефкинома для трех изолятов кишечной палочки, выделенных от больных телят. Полученные нами данные в части МПК цефкинома совпадают с литературными источниками.

Затем для разработки дисков для диско-диффузионного метода нами были определены в возрастающей концентрации цефкинома в диске зоны задержки роста цефкиномом этих же культур на агаре. Установлено, что в случае клинически подтвержденной недостаточной эффективности антибиотикотерапии телят при эшерихиозе, рекомендуется использовать лекарственные формы цефкинома сульфата.

Выводы. Для изолятов возбудителя эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота определена МПК цефкинома, составившая 0,06–0,25 мг/л. Определены количества антибиотика и соответствующие им допустимые значения зоны задержки роста изолятов и контрольных штаммов *E. coli*, составившие от 10 до 32 мм и предложено целевое значение диаметров зон подавления роста от 20 до 30 мм для дисков с цефкиномом. На основе этих данных предложены диагностические диски, содержащие 30 мкг цефкинома сульфата, для диско-диффузионного метода определения чувствительности возбудителя эшерихиоза животных.

Во второй серии опытов изготавливали диски с цефтиофура гидрохлоридом. В первой части второй серии опытов определяли чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, руководствовались соответствующими Методическими указаниями по определению чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных (1971, 1986) и МУК 4.2.1890-04 (2004). Для опытов из биоматериала от больных животных с подтвержденным диагнозом использовали три изолята *E. coli*, указанные в предыдущей серии опытов, а в качестве контроля использовали *Escherichia coli* (B-6645, синоним ATCC 25922) [Seattle, 1946], затем методом серийных разведений на бульоне *in vitro* определили минимальную подавляющую концентрацию (далее – МПК) для цефтиофура. Показатель составил 0,03; 0,06 и 0,12 мг/л ($\mu\text{g/mL}$) для изолятов относящихся к штамму K99 и 0,06 мг/л для *Escherichia coli* (B-6645, синоним ATCC 25922) [Seattle, 1946]. Эти данные согласуются допусти-

мыми диапазонами значений МПК для контрольных штаммов *E. coli* для антибиотиков цефалоспоринового ряда [с. 87, МУК 4.2.1890-04, 2004].

Во второй части работы принимали во внимание рекомендации Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам [EUCAST, 2020]. А именно, в части количества и расчета содержания антимикробного средства на один диск, размеров и плотности бумаги диска, а также схемы изготовления дисков в лабораторных условиях. Для выполнения работы изготовили диски из бумаги с характеристикой 300 г/м², диаметром 6 мм с содержанием цефтиофура от 0,1 до 50 мкг на диск. В начале растворили цефтиофура гидрохлорид в диметилсульфоксиде в концентрации 2,5 мг/мл – 50-кратный от максимального. Полученный раствор разбавили этанолом до содержания цефтиофура в одном диске (из расчета 20 мкл раствора на диск) от 0,1 до 50 мкг действующего вещества. Диски поместили в чашки Петри и нанесли на них по 20 мкл раствора препарата. Затем высушили их при температуре 24 °С в течение 24 ч и упаковали асептически.

В третьей части работы диско-диффузионным методом, описанным Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии в рекомендациях по «Определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», определили зоны подавления роста изолятов *E. coli* на агаре в зависимости от содержания цефтиофура в диске (таблица 3). Использовали штаммы микроорганизмов, для которых была ранее установлена МПК 0,03; 0,06 и 0,12 мг/л цефтиофура. При определении чувствительности ДДМ использовали стандартный инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащий примерно $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл [МУК 4.2.1890-04, 2004].

Установили (см. таблицу 3), что зоны подавления роста *E. coli* на агаре увеличивались до содержания цефтиофура в диске 30 мкг. Затем оставались на неизменном уровне. Допустимыми значениями являются зоны от 20 до 32 мм, соответствующие содержаниям цефтиофура в диске от 20 до 40 мкг. Из чего следует, что содержание цефтиофура в диске должно быть 30 мкг, а целевым показателем задержки роста – 30 мм. Рекомендуемыми показателями для заключения о чув-

ствительности изолятов *E. coli* для цефтиофура являются зоны задержки роста на агаре от 20 до 32 мм. Эти данные согласуются с допустимыми диапазонами диаметров зон подавления роста контрольных штаммов *E. coli* для антибиотиков цефалоспоринового ряда [с. 89, МУК 4.2.1890-04, 2004].

Таблица 3 – Значения МПК и диаметры зон подавления роста (в мм) изолятов *Escherichia coli* в зависимости от содержания цефтиофура в диске

Культура	МПК в МПБ, мг/л	Содержание цефтиофура в диске, мкг									
		0,1	0,2	0,4	1	5	10	20	30	40	50
		Диаметры зон подавления роста, мм									
<i>E. coli</i>	0,03	10	11	13	14	20	24	28	31	31	32
<i>E. coli</i>	0,06	8	10	15	16	20	22	29	30	30	30
<i>E. coli</i>	0,12	7	8	11	13	18	20	25	30	31	30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,06	10	12	17	19	20	23	26	29	30	31

Обсуждение. Активная фармацевтическая субстанция цефтиофура гидрохлорида была разработана еще в начале 90-х годов прошлого века. Вместе с тем, в практическую ветеринарию в нашей стране в виде лекарственных форм он попал сравнительно недавно. Поставляется в основном иностранными компаниями. При наличии инструкций по его применению в ветеринарии, не в полной мере проработана лабораторная практика в его отношении. Так, если определению его эффективных дозировок для разных видов животных при различных патологиях имеется достаточно много литературных данных, то вопросы обоснования замены им других антибиотиков на основе диско-диффузионного метода проработаны недостаточно. Для решения этой проблемы нами проведено изучение МПК цефтиофура для трех изолятов кишечной палочки, выделенных от больных телят и контрольного штамма. Полученные нами данные в части МПК цефтиофура совпадают с литературными источниками.

Затем для разработки дисков для диско-диффузионного метода нами были определены в возрастающей концентрации цефтиофура в диске, зоны задержки роста цефтиофуром этих же культур на агаре. Установлено, что в случае клинически подтвержденной недостаточной эффективности антибиотикотерапии

телят при эшерихиозе рекомендуется использовать лекарственные формы цефтиофура.

В среднем (для первых и последних поколений цефалоспоринов, соответственно) по приведенными на [с. 71, МУК 4.2.1890-04, 2004], по «Критериям интерпретации результатов определения чувствительности для микроорганизмов относящихся к *Enterobacteriaceae*»: значения диаметров зон подавления роста более 16 мм и МПК менее 1–16 мг/л – считаются чувствительными.

Выводы. Для изолятов возбудителя эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота и контрольного штамма определена МПК цефтиофура гидрохлорида, составившая 0,03–0,12 мг/л. Определены количества антибиотика и соответствующие им допустимые значения зоны задержки роста изолятов и контрольных штаммов *E. coli*, составившие от 10 до 32 мм и предложено целевое значение диаметров зон подавления роста от 20 до 30 мм для дисков с цефтиофура гидрохлоридом. На основе этих данных предложены диагностические диски, содержащие 30 мкг цефтиофура гидрохлорида, для диско-диффузионного метода определения чувствительности возбудителя эшерихиоза животных.

Параметры качества дисков с цефтиофуром и цефкиномом. Разработка и усовершенствование отечественных средств для диагностики инфекционных болезней актуальна для прикладной микробиологии и ветеринарии. В числе наиболее часто используемых в повседневной практике ветеринарных лабораторий диагностических приемов является определение чувствительности к антибиотикам с использованием диско-диффузионного метода. Известные много лет антимикробные средства пенициллинового, тетрациклинового и других групп имеют разработанные и обеспеченные отечественной промышленностью диски, а более новые, в частности, относящиеся к цефалоспорином третьего и четвертого поколений отечественных дисков для диско-диффузионного метода не имеют. В настоящее время в ветеринарной практике для лечения широкого ряда болезней, вызываемых патогенной микрофлорой, и особенно кишечной палочкой, используют препараты цефтиофура, из них наиболее часто цефтиофура гидрохлорид. Причем, если иностранными производителями и поставлялись диски с це-

фтиофуrom, то такая его форма как гидрохлорид была недоступна в поиске до настоящего времени. В сложившейся ситуации ветеринарные лаборатории должны, но не могут дать ответа на вопрос, являются выделенные штаммы чувствительными к указанным цефалоспорином или нет. Таким образом, получение и определение показателей качества диагностических дисков с цефтиофура гидрохлоридом для определения чувствительности *E. coli*, выделенной от телят, стало предметом наших исследований.

Первая серия опытов предусматривала контроль качества разработанных диагностических дисков с цефтиофура гидрохлоридом. Для этого составили соответствующую программу, включающую 12 основных физико-химических и биологических показателей. Результаты изучения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели качества диагностических дисков с цефтиофуrom (n = 20)

Показатель	Метод по ОФС ЕЭК	Установленный параметр	Результат
1	2	3	4
Проверка внешнего вида	Описание, размер	Диски диаметром $6 \pm 0,6$ мм	Диски диаметром 6,0 мм
Цвет	201020002-2019, с. 29	Цвет светлее Y_4	Цвет светлее Y_4
Механические включения	201090010-2019, с. 311; Метод микроскопии, с. 314	Механические включения отсутствуют (не превышают установленных показателей: 1) среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000; 2) среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 300	Механические включения отсутствуют (не превышают установленных показателей): 1) $25,2 \pm 2,6$ 2) $3,2 \pm 0,4$
Качество укупоривания	Определение герметичности упаковки (17.07.2020.pdf; eurasian-commission.org)	Протечек нет	Протечек нет
Проверка: 1) общей массы; 2) массы отдельных дисков	201090017-2019 2.1.9.17 Масса (объем) содержимого упаковки	1) 100 шт. по $8,5 \pm 0,8$ мг = 850,0 мг 2) $8,5 \pm 0,8$ мг	1) 850,4 мг 2) $8,6 \pm 0,3$ мг

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Зона задержки роста <i>E. coli</i> K99	25 мм и более – чувствительные 22 мм и менее – резистентные	Более 22 мм	30 мм
Водородный показатель, ед. рН	201020003-2019 Потенциометрическое определение рН	ед. рН от 2,00 до 3,00 – с допуском $\pm 0,05$	$3,00 \pm 0,02$
Массовая доля влаги	ОФС ЕЭК 201020013-2019	Менее 50 мл/кг	$20,8 \pm 1,2$
Проверка на подлинность действующих веществ	ОФС ЕЭК 201030001-2019 Качественная реакция на хлориды	Качественная реакция на хлориды положительная	Хлориды – положительная
Проверка на подлинность действующих веществ	ОФС ЕЭК 201020024-2019 Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях	Спектр раствора цефтиофура 0,010 мг/мл (1 диск на 3,3 мл) имеет широкое плечо светопоглощения от 220 до 320 нм с максимумом при $\lambda = 290 \pm 21,8$ нм ($\pm 7,5$ %)	Широкое плечо светопоглощения от 220 до 320 нм с максимумом при $\lambda = 290$ нм
Определение количественного содержания действующих веществ в диске	Тот же	Содержание цефтиофура гидрохлорида в диске $30 \text{ мкг} \pm 10$ % / диск	$31,1 \pm 1,5$ мкг
Стерильность	ОФС ЕЭК 201060001-2019 Стерильность. Метод мембранной фильтрации	Отсутствие роста микроорганизмов	Отсутствие роста микроорганизмов
Сумма показателей качества		Соответствует	Соответствует

Размеры дисков определяли линейкой измерительной металлической по ГОСТ 427-75, «СТИЗ». Диаметр дисков составил 6 мм, установили допуск погрешности измерений в размере 10 %, что составило $\pm 0,6$ мм. Цвет определяли с использованием стандартного раствора Y (желтый). Для его получения смешивали 2,4 мл желтого раствора, 0,6 мл красного раствора и 7,0 мл хлороводородной кислоты (10 г/л), получили растворы сравнения от Y₁ до Y₇, установили целевой показатель цвета – «цвет светлее Y₄».

Механические включения просматривали под микроскопом Микромед МС-3-ZOOM LED, окуляр WF10× со шкалой, насадка 2×: под 100-кратным увеличени-

ем. Количество частиц более 10 и 25 мкм подсчитывали и определяли их размер в отраженном свете с использованием окуляр-микрометра G57 Pharmaceutical PSA Pattern, IMA Reticle, шкала которого была откалибрована с аттестованным объект-микрометром Альтами ОМ-У. Для этого показателя качества диска установили считать, что механические включения отсутствуют в том случае, если не превышают установленных показателей: 1) среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000 и 2) среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 300.

Определение герметичности упаковки проводили по соответствующей статье ОФС Фармакопеи ЕЭК, для этого общие упаковки погружали в эксикатор, заполненный водой, подкрашенной 0,01%-м раствором нейтрального красного (3-амино-6-диметиламино-2-метилфеназин гидрохлоридом). Упаковки погружали в эксикатор целиком. Создавали избыточное (40–60 кПа) давление. Затем снижали его до атмосферного. Выдерживали $\frac{1}{2}$ часа. При отсутствии красителя внутри упаковки считали ее герметичной.

Для определения массы отдельных дисков их взвешивали на аналитических весах специального класса точности с погрешностью не более 0,0002 г. Масса дисков составила $8,6 \pm 0,3$ мг.

Показатель массовой доли воды является существенным для качества диска, так как в водных средах антибиотики достаточно быстро гидролизуются. Установлен целевой показатель не более 50, и фактический около 20 мг/кг.

Подлинность цефтиофура гидрохлорида устанавливали известным фармакопейным химическим тестом на хлориды и спектрофотометрически. Изучив стандартный образец цефтиофура гидрохлорид DRE-C11065020, CAS 10380-44-5, Lot1144832 установили, что спектр раствора цефтиофура 0,010 мг/мл (1 диск на 3,3 мл растворителя) изучаемых дисков аналогичен стандарту и имеет широкое плечо поглощения от 220 до 320 нм с максимумом при $\lambda = 290 \pm 21,8$ нм ($\pm 7,5$ %).

Количество цефтиофура гидрохлорида в диске определяли, предварительно экстрагировав его действующее вещество в водную среду, последовательно рав-

ными частями 2-пропанола, пропиленгликоля и воды. Установили содержание цефтиофура гидрохлорида в диске $30 \text{ мкг} \pm 10 \% / \text{диск}$.

Стерильность определяли методом мембранной фильтрации. В ячейке фильтровальной ПВФ-47/1Б, № 11093, 47 мм, в ламинарном боксе, фильтровали испытуемый образец через фильтр 47 мм МФАС ОС 2, 0,45 мкм, способный улавливать микроорганизмы. После окончания фильтрации мембрану промыли 200 мл дистиллированной воды и асептически перенесли в питательную среду. Использовали соево-казеиновый бульон, ростовые свойства которого предварительно определяли с использованием *Bac. subtilis* В-4537 (АТСС 6633). Температура инкубации $22,5 \pm 2,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Длительность инкубации составляла 2 нед. Во время инкубации периодически просматривали посеы. Наличие роста микроорганизмов определяли визуально в проходящем свете. При отсутствии роста микроорганизмов считали, что испытуемый образец соответствует требованиям испытания на стерильность.

Изучали в четырех повторностях ($n = 80$) в течении трех лет физико-химические и биологические показатели дисков с цефтиофура гидрохлоридом. Хранили их при этом в обычных условиях, при температуре от 15 до 25 $^\circ\text{C}$, предохраняя от прямого открытого освещения. Установили, что по истечении двух лет отклонения не превысили установленных в таблице с показателями качества. К 36 мес хранения количество антибиотика уменьшилось на $22,4 \pm 3,8 \%$. Цвет был темнее Y_4 . Таким образом, срок хранения дисков – 24 мес.

Вторая серия опытов предусматривала контроль качества разработанных диагностических дисков с цефкинома сульфатом. Для этого составили соответствующую программу, включающую 12 основных физико-химических и биологических показателей. Результаты изучения представлены в таблице 5.

Изучали в четырех повторностях ($n = 80$), в течении трех лет физико-химические и биологические показатели дисков с цефкинома сульфатом. Хранили их при этом в обычных условиях, при температуре от 15 до 25 $^\circ\text{C}$, предохраняя от прямого открытого освещения. Установили, что по истечении двух лет отклонения параметров качества в образцах не превысили установленных в таблице

с показателями качества. К 36 мес хранения количество антибиотика уменьшилось на $28,2 \pm 4,2$ %. Цвет был темнее Y_4 . Таким образом, срок хранения разработанных дисков – 24 мес.

Таблица 5 – Показатели качества дисков с цефкинома сульфатом (n = 20)

№ п/п	Показатель	Метод	Установленный параметр	Результат
1	2	3	4	5
1	Проверка внешнего вида	Описание, размер	Диски диаметром $6,0 \pm 0,6$ мм	Диски диаметром 6,0 мм
2	Цвет	ОФС ЕЭК 201020002-2019, с. 29	Цвет светлее Y_4	Цвет светлее Y_4
3	Механические включения	ОФС ЕЭК 201090010-2019, с. 311; Метод микроскопии, с. 314	Механические включения отсутствуют (не превышают установленных показателей): 1) среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000, 2) среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 300	Механические включения отсутствуют (не превышают установленных показателей): 1) $24,4 \pm 1,2$ 2) $4,1 \pm 1,5$
4	Качество укупоривания	ОФС ЕЭК ОФС Определение герметичности упаковки (17 07 2020.pdf, eurasian-commission.org)	Протечек нет	Протечек нет
5	Проверка общей массы	ОФС ЕЭК 201090017-2019 2.1.9.17 Масса (объем) содержимого упаковки	100 шт. по $8,5 \pm 0,8$ мг	$859,2 \pm 25,1$ мг
6	Проверка массы отдельных дисков	Масса отдельных дисков	$8,5 \pm 0,8$ мг	$8,5 \pm 0,2$ мг.
7	Водородный показатель	ОФС ЕЭК 201020003-2019. Потенциометрическое определение pH	ед. pH от 2,00 до 3,00 – с допуском $\pm 0,05$	$3,00 \pm 0,02$
8	Массовая доля влаги	ОФС ЕЭК 201020013-2019	Менее 100 мл/кг	$28,6 \pm 2,4$

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
9	Проверка на подлинность действующих веществ	ОФС ЕЭК 201030001-2019. Качественная реакция на сульфаты	Качественная реакция на сульфаты положительная	Сульфаты – положительная
10	Проверка на подлинность действующих веществ	ОФС ЕЭК 201020024-2019 Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Метод – определение оптической плотности	Спектр раствора цефкинома 20 мкг/мл (2 диска на 3 мл) имеет максимум светопоглощения в интервале от 251 до 284 нм (при $\lambda = 268 \pm 16,8$ нм ($\pm 6,3$ %))	Максимум светопоглощения при $\lambda = 268$ нм
11	Определение количественного содержания действующих веществ, которые входят в состав диска	Тот же	Содержание цефкинома сульфата в диске 30 мкг ± 10 % / диск	$30,2 \pm 0,9$ мкг
12	Стерильность	ОФС ЕЭК 201060001-2019 Стерильность. Метод мембранной фильтрации	Отсутствие роста микроорганизмов	Отсутствие роста микроорганизмов
13	Сумма показателей качества		Соответствует	Соответствует

Выводы. Ветеринарным микробиологическим лабораториям рекомендуется применение разработанных диагностических дисков, содержащих антибиотики цефтиофура гидрохлорид или цефкинома сульфат для определения методом диффузии в агар чувствительности эшерихии коли к антимикробным средствам.

3.2.2 Изучение чувствительности *E. coli* к антибактериальным средствам

Чувствительность *E. coli* к антибактериальным средствам является параметром не постоянным. В силу спонтанных или индуцированных внешними неблагоприятными условиями мутаций, наблюдается естественный отбор антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в том числе и энтеропатогенной кишеч-

ной палочки. Существенный вклад в устойчивость микроорганизмов к антибиотикам вносит тот факт, что на протяжении уже полувека номенклатура антимикробных препаратов для человека и препаратов для животных идентична. Это препараты пенициллинового, тетрациклинового ряда, фторхинолоны, сульфаниламиды и нитрофураны. То есть все антимикробные препараты. На практике ветеринарные врачи переходят от использования одних препаратов к другим чаще всего вынужденно, когда, по их словам, «препарат перестает работать». То есть уже не помогают и такие терапевтические приемы как увеличение дозы, продолжительности лечения, в результате возрастает риск ухудшения прогноза и неблагоприятного исхода. Что и определяет необходимость определения чувствительности выделенных возбудителей болезни, в том числе в виде постоянного мониторинга.

Чувствительность выделенного возбудителя болезни *Escherichia coli* K99 изучали в шести сериях опытов по четыре изолята (штамма) в каждом, диско-диффузным методом согласно Методическим указаниям (1971, 1986) и МУК 4.2.1890-04 (2004). В качестве контрольного штамма использовали *Escherichia coli* (B-6645, синоним ATCC 25922) [Seattle, 1946]. Метод основан на диффузии антимикробных веществ из пропитанных ими дисков в плотную питательную среду и задержку роста предварительно посеянной микрофлоры. Использовали те же среды, что и для выделения возбудителя болезни. Чашки Петри диаметром 100 мл с 25 мл агара, что соответствует требуемым 4 см его толщины. Перед инокуляцией при необходимости (наличие конденсата) чашки просушивали в термостате в приоткрытом виде 10–20 мин при температуре до 35 °С. Флаконы с дисками извлекали из холодильника за час до начала работы во избежание конденсации на дисках влаги. Использовали диски с наиболее распространенными, доступными и зарегистрированными для ветеринарного применения антимикробными средствами, в том числе цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом, содержащимися в изготовленных нами препаратах цефанекс 100 и цефкином 45. Содержание действующего вещества в диске составляло, как правило, 30 мкг (за исключением: гентамицина, норфлоксацина – 10 мкг; левофлоксацина – мкг, ципрофлоксацина – 5 мкг, действующего вещества на одном диск).

Для приготовления инокулята эшерихий брали пять колоний, выросших в течение 19 ч на агаре, суспендировали их с физраствором до достижения показателя 0,5 по стандарту мутности Мак Фарланда, соответствующего количеству микроорганизмов $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Наносили инокулят пипеткой в количестве 1 мл, покачиванием равномерно распределяя во всех направлениях. Отсосали пипеткой излишек жидкости. Просушили 15 мин при температуре 37 °С. Нанесли по 3–4 диагностических диска на поверхность агара в 100 мм чашку Петри. Инкубировали 20 ч при температуре 35 °С, перевернутыми вверх дном. Результаты учитывали в том же положении, в отраженном на 45° свете лампы, на матовой поверхности, штангенциркулем или линейкой. Измеряли диаметр зон задержки роста микробов, включая диаметр дисков. При диаметрах от 15 до 25 мм микробы считались чувствительными [Методическими указания, 1971, 1986; МУК 4.2.1890-04, 2004].

Результаты изучения чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам, представлены в таблице 6. Они предназначены для обоснования лечения отдельного животного, прогноза для контроля этой нозологической единицы в хозяйстве, выявления устойчивых штаммов и экономически целесообразных лекарственных средств.

Наибольшие зоны задержки роста микроорганизмов были установлены для контрольного штамма *Escherichia coli* (B-6645, ATCC 25922) для представителей фторхинолонов ципрофлоксацина и левофлоксацина до 38 и 35 мм, соответственно, для антибиотиков – цефкинома сульфата она составила 32 мм, а для цефтиофура гидрохлорида – 32 мм. Эти показатели не выходят за пределы, установленные Методическими указаниями для контрольных штаммов (МУК 4.2.1890-04 (2004)). Для изолятов эшерихий K99, выделенных нами от больных животных, наибольшие зоны задержки роста микроорганизмов были у флорфеникола ($20,4 \pm 1,4$ мм), ципрофлоксацина ($21,6 \pm 1,3$ мм), энрофлоксацина ($22,6 \pm 1,8$ мм), окситетрациклина гидрохлорида ($22,9 \pm 0,8$ мм), а для антибиотиков цефалоспоринового ряда цефкинома сульфата она составила $24,9 \pm 0,9$ мм, и для цефтиофура гидрохлорида – $25,7 \pm 1,0$ мм.

Таблица 6 – Результаты определения чувствительности эшерихий к антибактериальным лекарственным средствам (n = 30)

№ п/п	Лекарственное средство	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			показатель для <i>Enterobacteriaceae</i> , для чувствительных культур**, мм
		<i>Escherichia coli</i> K99	<i>Escherichia coli</i> (B-6645, ATCC 25922)		
		опыт	контроль	допустимые значения***	
1	Ампициллин	16,6 ± 2,2	18–20	16–22	≥ 17
2	Гентамицин	13,4 ± 1,5	22–24	19–26	15–25*
3	Доксициклин	16,2 ± 1,9	20–24	18–24	≥ 16
4	Левофлоксацин	17,6 ± 1,3	30–35	29–37	≥ 17
5	Линкомицин	10,0 ± 0,5	18–20	–	≥ 20
6	Окситетрациклина гидрохлорид	22,9 ± 0,8 ¹	20–24	18–25	≥ 19
7	Тилозин	16,5 ± 2,0	18–22	–	15–25*
8	Энрофлоксацин	22,6 ± 1,8	24–28	–	≥ 20
9	Флорфеникол	20,4 ± 1,4	21–24	–	15–25*
10	Цефкинома сульфат	24,9 ± 0,9 ¹	30–32	–	20–30
11	Цефтиофура гидрохлорид	25,7 ± 1,0 ¹	29–32	–	20–30
12	Ципрофлоксацин	21,6 ± 1,3	32–38	30–40	≥ 21

Примечание: ¹ – P < 0,05; критерии интерпретации результатов определения чувствительности указаны по: * – Методическим указаниям (1971, 1986); ** – МУК 4.2.1890-04 (2004, с. 71–72), *** – МУК 4.2.1890-04 (2004, с. 89–90); нормативные показатели не установлены.

Показатели, полученные в опытах, отличаются от контрольных преимущественно в меньшую сторону, что объясняется тем, что полевые изоляты имеют некоторую устойчивость к антимикробным средствам, полученную вертикально от своих предков. Вместе с тем эти показатели укладываются в установленные Методическими указаниям (1971, 1986) и МУК 4.2.1890-04 (2004), критерии интерпретации результатов определения чувствительности.

Выводы. Наибольшая чувствительность выделенных изолятов возбудителя эшерихиоза у телят установлена к окситетрациклина гидрохлориду, энрофлоксацину, цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату, лекарственные формы которых рекомендуется использовать в хозяйствах. Следует отметить, что эти средства являются относительно новыми для практической ветеринарии (за исключением энрофлоксацина). Они представлены препаратами для парентерально-

го применения, такими как флоргенин, флоркем, флоргенин (флорфеникол 30 %), энрофлокс, бактил (энрофлоксацин 5 %), иноксел, цефанекс (цефтиофура 10 %) и цефкином 45 (цефкинома сульфат 4,5 %). Учитывая требования действующего законодательства о предельных остаточных количествах лекарственных средств в животноводческой продукции выбор был сделан в пользу окситетрациклина гидрохлорида и энрофлоксацина (в контроле), а также 10 %-го раствора цефтиофура гидрохлорида цефанекс 100 и 4,5%-й суспензии цефкинома сульфата – цефкином 45 (опыт).

3.2.3 Определение вирулентности E. coli K99

Будучи обычным обитателем кишечника животных, кишечная палочка обладает различными патогенностью и вирулентностью – от отсутствия ее как таковой до достаточно высокой, присущей энтеропатогенным и энтеротоксигенным штаммам. В работах ряда отечественных и зарубежных авторов уровень вирулентности для условно-патогенных бактерий, возбудителей энтеритов у животных и в частности кишечной палочки, колеблется в широких пределах: от 300–800 млн до $4,5 \times 10^9$ микробных клеток [Терехов В. И., 2000; He X. et al., 2012; Борзилов А. И. и др., 2021].

В трех сериях опытов ($n = 30$) по определению вирулентности эшерихий использовали выделенные нами от телят штаммы, относящиеся к типу K99. Количество микробных тел устанавливали по стандарту мутности по Мак Фарланду. Исходная культура содержала 10×10^9 микробных клеток. Использовали 10 разведений – от 1:10 до 1:0. Для опытов использовали белых мышей массой 18–20 г, разделенных по принципу пар-аналогов. Культуру вводили интраперитонеально в дозе 50 мкл, однократно.

Установили, что гибель основного числа мышей происходила на 1–2-й день после введения культуры. Клинические признаки и патологоанатомические данные соответствовали типичной картине, присущей больным эшерихиозом животным.

Минимальную летальную дозу (MLD₅₀) рассчитали по методу Спирмена-Кербера [Hamilton et al., 1977], она составила $6,5 \times 10^8$ микробных клеток.

Выводы. Выделенные нами от больных телят штаммы *E. coli* K99 являются патогенными, их вирулентность характеризуется минимальной летальной дозой, которая составляет $6,5 \times 10^8$ микробных клеток для мышей при интраперитонеальном заражении.

3.3 Разработка и изучение контаминации кишечной палочкой средств для лечения эшерихиоза у телят

В связи с необходимостью усовершенствования терапии больных телят при выявлении эшерихиоза у них, разработали лекарственные формы этиотропной терапии. Антимикробными компонентами в них являются цефтиофура гидрохлорид и цефкинома сульфат. Дополнительно изготовили эмульсию ретинола пальмитата в пропиленгликоле. Последняя предназначена для повышения естественной иммунобиологической резистентности, с целью ускорения выздоровления телят при эшерихиозе. Изготовление и контроль качества осуществлялись в производственной лаборатории НПВП Ветфарм (2019–2022). Использовали зарегистрированные в установленном порядке субстанции действующих веществ, а также вспомогательные вещества. Препарат цефтиофура гидрохлорида представляет собой раствор в пропиленгликоле, цефкинома сульфата – суспензию в пропиленгликоле дикапрате/каприлате, а ретинол пальмитата – эмульсию в пропиленгликоле. Изготавливали массо-объемным методом, объем доводили при перемешивании при температурах от 80 до 105 °С. Готовые препараты тестировали по утвержденной на предприятии программе.

Установили, что препараты соответствовали Общим фармакопейным статьям ЕЭК, регламентирующим их качество, в частности: герметичности, количеству извлекаемого объема парентеральных лекарственных препаратов, уровню pH, определяемому потенциометрически, количеству влаги, определяемой методом отгонки, качественной реакции на ионы (соответственно хлориды, сульфаты),

а также определением оптической плотности, проводимой методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях, содержанию действующих веществ, методом определения оптической плотности абсорбционной спектрофотометрией в ультрафиолетовой области.

Вместе с тем, учитывая существующий риск инфицирования телят при использовании как инъекционных, так и внутренних препаратов изучили их стерильность (для первых) и микробиологическую чистоту (для вторых). Руководствовались требованиями таблицы фармакопеи 2.3.1.2. Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов. 3А Жидкие препараты для приема внутрь. Таблица 2.3.1.2.-1. Критерии. Категория 3А. Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл), Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл), Отсутствие *E. coli* в 1 г (мл).

Стерильность изготовленных препаратов определяли методом мембранной фильтрации (раствор цефтиофура гидрохлорида), а препаратов, не растворяющихся в воде, – цефкинома сульфата и ретинола пальмитата – методом прямого посева. Предварительно определяли ростовые свойства питательных сред, используя тест-штаммы *Bacillus subtilis* В-4537 (синоним АТСС 6633), *Escherichia coli* АТСС 25922 и *Saccharomyces cerevisiae* Y-3251.

Для мембранной фильтрации использовали вакуумную установку, фильтродержатель и мембраны 47 мм, с порами 0,45 мкм. Антимикробное действие цефалоспоринов инактивировали внесением одной единицы активности фермента β-лактамазы (широкого спектра действия SR0113, представляющую собой смесь бета-лактамаз (Е.С.3.5.2.6.) из *Bacillus cereus* 569 / Н9) в разбавитель на 1 моль субстрата.

Микробиологическую чистоту определяли качественным методом 3-2-1. фармакопеи евроазиатского содружества. При этом после инкубации на плотных питательных средах, предназначенных для идентификации энтеробактерий (№ 4, Эндо), не были обнаружены малиновые или розовые колонии с металлическим блеском, окруженные зонами малинового цвета, типичные для кишечной палочки колонии.

Результаты определения стерильности антимикробных средств и микробиологическую чистоты для стерильных (препараты для инъекций) и не стерильных (препараты для внутреннего применения) приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Стерильность и чистота лекарственных препаратов для инъекционного и внутреннего применения, разработанных для этиопатогенетической терапии телят при эшерихиозе

№ п/п	Тест-штамм	Препарат		
		цефанекс 100	цефкином 45	ретивет
1	<i>Bacillus subtilis</i> В-4537	С	С	Ч
2	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	С	С	Ч
3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> Y-3251	С	С	Ч
<i>Примечание:</i> С – стерильный, Ч – соответствует показателю микробиологическая чистота.				

По показателю «микробиологическая чистота» установлено отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл) в препарате ретивет.

Выводы. Использование лекарственных средств ослабленным животным, в том числе с пониженной иммунобиологической резистентностью при эшерихиозе у телят, следуя риск-ориентированному подходу оценки целесообразности применения препаратов для животных по ГОСТ Р «Нежелательные явления при применении лекарственных средств для ветеринарного применения», подразумевает отсутствие их экзогенной контаминации. Установлена стерильность для препаратов цефанекс 100 и цефкином 45, а также микробиологическая чистота, в том числе отсутствие кишечной палочки в препарате ретивет.

3.4 Моделирование эшерихиоза у лабораторных животных и их лечение.

Показатели крови и иммунитета у интактных лабораторных животных при использовании цефалоспоринов, пропиленгликоля и ретинола пальмитата

Численность микрофлоры кишечника животных исчисляется сотнями видов микроорганизмов. Их сообщество обеспечивает постоянство внутренней среды кишечника и естественную защиту от патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Современные гибриды и породы животных в сумме с технологиями их

кормления обеспечивают высокую продуктивность животных, вместе с тем имеется проблема рождения телят с морфофункциональной недостаточностью и дефицитом витамина А. Эти состояния способствуют развитию незаразной патологии, осложняют и затягивают выздоровление при инфекционной, в частности эшерихиозе у телят. В практической ветеринарии телятам в качестве источника углеводов вводят внутривенно раствор глюкозы и инъекционно витамин А, но эти манипуляции нефизиологичны, связаны с травмированием животных и персонала, а также трудоемки. Для решения этого комплекса проблем нами предложено использование некетогенного источника углеводов (энергии) и суспендированного в нем ретинола пальмитата, для внутреннего применения. Препарат назвали ретивет (син. Кетоцид, эмульсия ретинола пальмитата в пропиленгликоле). Ретивет как источник энергии не вызывает брожения и в сумме с витамином А предназначен для повышения естественной резистентности у здоровых и сокращения срока лечения больных животных.

Для изучения и практической реализации указанных выше сведений на лабораторных животных поставили задачу воспроизведения болезни и ее лечения в модели на лабораторных животных – мышах. При этом учитывали, что кишечная палочка является условно-патогенным микроорганизмом и в обычных условиях (адекватные условия питания, содержания и эксплуатации) здоровые животные эшерихиозом не заболевают. Для искусственного снижения естественной резистентности, в том числе местной – кишечника – необходимо создать стрессовые условия, предрасполагающие к заражению. В качестве модели выбрали мышей больных дисбактериозом кишечника.

В качестве лабораторных животных использовали беспородных белых мышей, самцов и самок поровну, массой от 20 до 24 г. Для этого были сформированы три группы животных по 12 гол. в каждой. Животных содержали в клетках в контролируемых условиях при температуре 20 ± 2 °С, с вентиляцией, кратностью воздухообмена – 2 раза в час, при освещении – 12 ч.

Общая схема эксперимента у всех животных была одинаковой и предусматривала внутреннее применение антибиотика для формирования дисбактериоза у мы-

шей [Лиходед В. Г., Бондаренко В. М., 2007]. Микрофлору исследовали до введения антибиотика и после его отмены. Результат введения антибиотиков оценивали по изменению состава фекальной микрофлоры [Колганова Т. В., 2003]. После отмены антибиотика подопытным мышам внутрь однократно вводили культуру кишечной палочки от больных телят. Диагноз устанавливали на основе клинических признаков, результатов бактериологического и серологического исследования материала от больных и павших животных. Проводили бактериологические исследования патологического материала и фекалий с целью установления рода и вида возбудителя, а также чувствительности возбудителя к антибиотикам. Первая серия опытов проводилась на лабораторных животных, мышах, вторая – на телятах, больных эшерихиозом.

В первой серии опытов дисбактериоз моделировали у 36 мышей. Разделили их на три одинаковых группы. По методике И. А. Гладько с соавторами (1983), описанной В. Г. Лиходедом (2007), дисбактериоз вызывали путем интрагастрального введения ампиокса при помощи канюли в дозе 4 мг/сут в течение 5 сут. На его фоне заразили мышей ранее выделенными от больных телят культурами кишечной палочки. Для этого через 5 сут после отмены антибиотика подопытным мышам внутрь однократно вводили культуру *Escherichia coli* K99, предварительно выделенную от больных телят, с установленной чувствительностью к цефтиофуру и содержащую 10^9 КОЕ в дозе 0,5 мл. Через сутки после заражения животных двух опытных групп начинали лечить, третью группу считали отрицательным контролем.

В первой опытной группе мышам вводили препарат цефанекс 100 (раствор цефтиофура гидрохлорида 100 мг/мл) в дозе 1 мг/кг подкожно один раз в день, во второй опытной группе введение антибиотика дополнили внутренним применением препарата ретивет в дозе 1 г/кг массы, в третьей группе – контрольной, лечение не осуществляли. Выздоровление оценивали по клиническим признакам с подтверждением результатами серологических исследований.

Диагноз при эшерихиозе устанавливали на основании комплекса клинических, патоморфологических исследований, дифференцировали от других диарей

и подтверждали на основании изучения микробиологических и серологических свойств возбудителя.

Клинические проявления у мышей во всех группах включали угнетение и потерю активности в течение суток после заражения. В опытных группах состояние мышей оставалось неизменным в течение 1–2 дней. Установили, что возбудителем болезни является *Escherichia coli* K99. К 3–4 дню эксперимента животные выздоравливали, что подтверждалось экспресс-тестами на антиген к возбудителю в выделениях от мышей. Гибели животных в опытных группах не было.

Лечили мышей цефалоспоридами третьего поколения, в том числе в комплексе с энергетиком и витамином А. Цефтиофура гидрохлорид, входящий в состав препарата цефанекс 100 – цефалоспориновый антибиотик третьего поколения, широкого спектра действия, оказывающий бактерицидное действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу и некоторые анаэробные бактерии: *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterobacter*, *Bacillus* spp., *Proteus* spp. и др. Механизм антибактериального действия препарата заключается в подавлении функциональной активности бактериальных ферментов транспептидаз, участвующих в связывании основного компонента клеточной стенки микроорганизмов – пептидогликана, что приводит к гибели бактерий. После введения препарат быстро резорбируется с места инъекций, цефтиофура метаболизируется с образованием десфуроилцефтиофура, который оказывает антибактериальное действие. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 12 ч после введения препарата и сохраняется на терапевтическом уровне не менее 7 сут. Десфуроилцефтиофура выводится в основном с мочой (свыше 70 %). В качестве энергетика использовали лекарственный препарат «ретивет». Он содержит пропиленгликоль и витамин А (100 тыс. МЕ ретинола пальмитата в 1 л). Препарат является эмульсией и слегка опалесцирует в отраженном свете. Имеет едва уловимый, не отталкивающий запах, сладкий вкус, быстро и полностью растворяется в водных средах – молозиве, молоке, физиологическом растворе или воде. Ретинола пальмитат (витамин А) гидрофобен, но обработанный особым способом, являющимся тех-

нологическим секретом предприятия–разработчика, в пропиленгликоле образует стойкую гетерогенную систему, в связи с чем может использоваться для внутреннего применения [Руководство, 2005]. Пропиленгликоль при внутреннем применении не вызывает, как другие углеводы, брожения. Всасываясь, пропиленгликоль, в печени превращается в глюкозу, препятствуя ее поражению при глюконеогенезе. Ретивет использовали в суточной дозе 1 мл/кг массы животного. Для мышей суточная доза ретивета составила 20 мг на мышшь, она содержит 20 мг пропиленгликоля и 2 МЕ ретинола пальмитата, это соответствует разбавлению препарата 1 : 5 и дозе 0,1 мл. Цефтиофуру применяли в дозе 1 мг/кг/сут, для этого готовый препарат цефанекс 100 непосредственно перед введением мышам разбавляли водой для инъекций в соотношении 1 : 500, для получения разовой дозы в 0,1 мл, содержащей 20 мкг действующего вещества.

Результаты лечения мышей схемами, приведенными в материалах и методах, отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты лечения эшерихиоза мышей (n = 36)

Показатель	Группа		
	опыт 1	опыт 2	контроль
Количество мышей:	12	12	12
из них, исходы болезни:			6
– выздоровело	10	12	
– пало	1	–	4
– перешла в хроническую форму	1	–	2
Срок выздоровления, дни	5,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	8,1 ± 0,2
Терапевтическая эффективность, %	83,3	100	50 Самовыздоровление

В группе с дополнительной патогенетической терапией с энергетиком и витамином А выздоровление наступало на 4-й день. В группе с монотерапией цефтиофуру погибла одна мышшь (5-й день) и у одной болезнь перешла в хроническую форму по состоянию на 14-й день эксперимента. В контрольной группе половина животных выздоровела к 8-му дню, что на 3–4 дня больше, чем в опытных группах, причем масса восстановилась лишь к окончанию второй недели эксперимента.

Установили целесообразность использования в качестве средства первого выбора препарата цефтиофуру гидрохлорида – цефанекс 100 – с эффективностью более

80 %. Согласно работам Н. М. Timmerman с соавторами (2011) и D. Snider с соавторами (2014) возможно предположить, что у более крупных животных, где использовано сочетание антибиотикотерапии со средствами специфической терапии и комплекса патогенетических средств, эффективность лечения будет еще выше.

Анализируя показатели крови у подопытных мышей (таблица 9), установили, что количество эритроцитов у мышей в опытных группах составляло от $9,23 \pm 0,43$ до $9,25 \pm 0,44 \times 10^{12}/л$, что на 13,8 % больше, чем в контрольной группе. Напротив, число лейкоцитов в крови у мышей в контроле увеличилось на 25,5 % и составило $10,27 \pm 0,50 \times 10^9/л$. Вместе с тем количество гемоглобина как на начало опыта, так и по его окончании у животных во всех группах не имело значимых отличий. Такие показатели являются общими для многих патологических состояний, в особенности, когда имеют место диареи, приводящие к уменьшению объема жидкости в организме и сгущению крови. При таких синдромах у больных животных на фоне истощения наблюдают нормальные или повышенные цифры количества форменных элементов и ряда показателей биохимических исследований.

Переболевание мышей с экспериментальным эшерихиозом, без лечения, окончилось самовыздоровлением у половины животных контрольной группы. Рассматривая показатели неспецифической резистентности, для гуморальных показателей крови этих животных характерно снижение уровня γ -глобулинов на 22 % – $22,88 \pm 0,63$ % в контроле по сравнению с $27,08 \pm 0,90$ % в опыте. Для описания изменений клеточного звена иммунитета следует отметить увеличение фагоцитарного числа на 44 % – с $3,12 \pm 0,15$ % в контрольной до $5,63 \pm 0,26$ % во второй опытной группе, где антимикробную терапию сочетали с витаминизированным энергетиком, а также снижение на 13 % с показателем $77,04 \pm 3,77$ % в контроле по отношению к значениям $82,42 \pm 3,96$ – $87,23 \pm 4,10$ % в опытных группах.

Рассматривая показатели общего белка на начало опыта следует отметить, что его количество было в интервале среднего значения этого лабораторного показателя и составляло $57,54 \pm 2,78$ г/л и только в контрольной группе было несколько ниже ($54,38 \pm 2,66$ г/л), однако оставаясь в рамках референсных значений для этого показателя.

Таблица 9 – Показатели крови мышей при лечении эшерихиоза ($M \pm m$; $n = 36$)

Показатель	Группа животных				Референсные значения
	начало опыта	опыт 1	опыт 2	контроль	
1	2	3	4	5	6
Эритроциты, $10^{12}/л$	$9,03 \pm 0,45$	$9,25 \pm 0,44$	$9,23 \pm 0,43$	$7,96 \pm 0,39$	$8,97^1 - 9,10$ (7,32–10,81) [3]
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,82 \pm 0,39$	$8,18 \pm 0,39$	$8,04 \pm 0,38$	$10,27 \pm 0,50$	$9^1 - 7,6$ (2,9–16,2) [3]
Гемоглобин, г/л	$158,40 \pm 7,92$	$157,56 \pm 7,56$	$162,81 \pm 7,65$	$149,04 \pm 7,30$	$15,7^1 - 16,1$ (13,8–17,9) [18]
Общий белок, г/л	$57,54 \pm 2,78$	$56,16 \pm 2,70$	$57,49 \pm 2,70$	$54,38 \pm 2,66$	$57^1 - 55$ (50–63) [18]
Альбумины, %	$54,85 \pm 2,74$	$58,21 \pm 4,94^{**}$	$59,71 \pm 2,90$	$60,52 \pm 2,97$	$39^1 - 35$ (30–41) г/л [18]
α -глобулины, %	$17,05 \pm 2,85$	$16,18 \pm 1,78$	$16,02 \pm 0,75$	$17,04 \pm 0,83$	
β -глобулины, %	$12,23 \pm 0,56$	$13,48 \pm 0,66$	$11,49 \pm 0,54$	$10,92 \pm 0,52$	
γ -глобулины, %	$36,96 \pm 0,75$	$26,74 \pm 0,85$	$27,08 \pm 0,90$	$22,88 \pm 0,63$	
Фагоцитарное число, ед.	$4,65 \pm 0,23$	$4,54 \pm 0,17$	$5,63 \pm 0,26$	$3,12 \pm 0,15^*$	
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %	$38,76 \pm 4,14$	$38,42 \pm 3,96$	$40,23 \pm 4,10$	$27,04 \pm 3,77^*$	
Витамин А, мкмоль/л	$0,63 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,03^*$	$0,46 \pm 0,02$	
Глюкоза, ммоль/л	$8,61 \pm 0,43$	$8,64 \pm 0,41$	$8,99 \pm 0,43$	$7,15 \pm 0,35^*$	$8,6^1 - 8,6$ (5,5–12,0) [18]

Примечание: ¹ – самки – самцы; * – $P < 0,05$; ** – $P > 0,001$; [3] Кравченко И. Н. и др., 2008; [18] Serfilippi L. M., 2003.

Применение цефанекса в сочетании с ретиветом позволило сократить срок клинического выздоровления на 1 день, вместе с тем основная часть показателей крови животных в опытных группах при этом не имела статистически достоверных отличий. Наряду с этим следует отметить большее количество гемоглобина, гамма-глобулина и витамина А у мышей при исходе болезни во второй опытной группе.

Резюмируя результаты моделирования и лечения эшерихиоза, можно сделать вывод о подтверждении целесообразности применения энергетического средства с витамином А в качестве средства патогенетической терапии, повышающего естественную неспецифическую резистентность у больных мышей. Предлагается, наряду с антибиотикотерапией, применение средств, обеспечивающих животных

дополнительной легкоусвояемой энергией и ретинолом при лечении экспериментального эшерихиоза.

Результаты работы предназначены для усовершенствования лечения эшерихиоза у домашних животных.

Выводы. Разработана модель экспериментального эшерихиоза у мышей с кишечным дисбактериозом. Установлено, что использование пропиленгликоля и витамина А способствовало повышению некоторых показателей неспецифической резистентности у мышей. В сочетании с антибиотикотерапией эшерихиоза это обеспечивало повышение их сохранности и уменьшение срока лечения.

3.5. Разработка схемы лечения телят при эшерихиозе

Эшерихиоз у телят протекает как инфекционная болезнь, преимущественно с диарейным синдромом. Его лечению предшествует диагностика (рассмотрена в соответствующем разделе нашей работы), точность и быстрота которой в значительной мере определяет успех терапии и прогноз болезни. При постановке диагноза, дополнительно к клиническим и микробиологическим исследованиям определяли количество глюкозы, витамина А и кетоновых тел в крови у телят. Исследование уровня последних обусловлено информацией о повышенном их количестве у телят с диарейным синдромом [Васильева Е. А., 1982], а также полученных от высокопродуктивных матерей с признаками кетоза в послеродовом анамнезе [Требухов А. В., 2017]. У телят, больных эшерихиозом, наблюдались дефицит витамина А и глюкозы, повышенное количество кетоновых тел в крови. Результаты представлены в таблице 10.

Лечение больных телят предусматривало в первую очередь устранение или подавление этиологического фактора, в данном случае патогенных эшерихий. Восполнение водно-солевой недостаточности, выведение циркулирующих токсинов, восполнение витаминного и энергетического дефицита, устранение дисбактериоза и восстановление нормофлоры кишечника.

Таблица 10 – Показатели крови при лечении эшерихиоза телят ($M \pm m$, $n = 48$)

Показатель	Группа животных					Референсные значения
	начало болезни	1	2	3	4	
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,52 $\pm 0,31$	6,43 $\pm 0,25$	6,41 $\pm 0,31$	6,70 $\pm 0,34$	6,87 $\pm 0,38$	6,4–6,8*
Лейкоциты, $10^9/л$	9,60 $\pm 0,15$	8,50 $\pm 0,70$	8,54 $\pm 0,65$	8,77 $\pm 0,44$	8,79 $\pm 0,42$	9,3–12,5*
Гемоглобин, г/л	108,10 $\pm 4,40$	107,06 $\pm 5,03$	107,91 $\pm 5,29$	104,04 $\pm 5,30$	111,24 $\pm 5,11$	90–126*
Общий белок, г/л	68,10 $\pm 3,20$	73,12 $\pm 3,44$	70,59 $\pm 2,29$	73,03 $\pm 3,65$	73,75 $\pm 3,54$	60–85**
Альбумины, %	43,90 $\pm 2,18$	42,85 $\pm 2,28$	49,47 $\pm 2,52$	44,14 $\pm 2,71$	44,67 $\pm 2,62$	35–50**
α -глобулины, %	16,22 $\pm 2,81$	17,11 $\pm 0,90$	14,87 $\pm 0,78$	18,70 $\pm 0,93$	18,88 $\pm 0,92$	12–20**
β -глобулины, %	13,64 $\pm 2,20$	12,05 $\pm 0,57$	11,28 $\pm 0,55$	12,89 $\pm 0,64$	13,02 $\pm 0,67$	10–16**
γ -глобулины, %	25,10 $\pm 0,58$	25,61 $\pm 1,30$	27,12 $\pm 1,33$	28,64 $\pm 1,43$	29,92 $\pm 2,39$	25–40**
Фагоцитарное число, ед.	4,70 $\pm 0,12$	6,67 $\pm 0,31$	6,83 $\pm 0,34$	7,03 $\pm 0,34$	6,90 $\pm 0,33$	
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %	37,00 $\pm 0,58$	39,90 $\pm 3,08$	40,10 $\pm 2,09$	40,60 $\pm 2,28$	40,90 $\pm 4,05$	
Витамин А, мкмоль/л	0,310 $\pm 0,011$	0,530 $\pm 0,019$	0,430 $\pm 0,015$	0,850 $\pm 0,017$	0,740 $\pm 0,016$	От 0,35–1,05** до 1,4–5,2 мкмоль/л) ****
Глюкоза, ммоль/л	2,26 $\pm 0,19$	2,63 $\pm 0,12$	2,48 $\pm 0,11$	2,84 $\pm 0,11$	2,55 $\pm 0,11$	2,50–3,88**
Сумма кетоновых тел, ммоль/л	1,20 $\pm 0,58$	1,05 $\pm 0,20$	0,80 $\pm 0,30$	1,03 $\pm 0,05$	0,95 $\pm 0,10$	Менее 1 ***

Примечание: ¹ – $P < 0,05$; * – по Г. А. Симоняну, 1995, с. 107; ** – по С. В. Васильевой, 2017, с. 41; *** – по Н. В. Головой с соавторами, 2017; **** – по С. А. Утц, 2020, с. 12.

«Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» (2018) предусматривают применение лекарственных средств, зарегистрированных и допущенных к применению, разработали рекомендации по использованию разработанных препаратов, соблюдали правила асептики и антисептики при их использовании.

При постановке опытов придерживались схем, используемых в хозяйствах, с теми новациями, что заменяли антимикробные средства, в частности применяемые там инъекционные формы фторхинолонов (энрофлоксацин 5 %) и тетрациклинов (окситетрациклин 20 %) на изготовленные нами препараты цефтиофура гидрохлорида (цефанекс 100) и цефкинома сульфата (цефкином 45). Мультивитамин и иммунофан в опытных группах заменили на ретивет. Серии опытов разделили на рекогносцировочную (первую), когда схему лечения телят использовали впервые, и опытно-производственные (вторую и последующие), когда изготовленные нами препараты поставлялись в животноводческие хозяйства и применялись там на постоянной (более года) основе.

В первой серии опытов по принципу пар-аналогов составили четыре группы по шесть телят в двух–трехнедельном возрасте. Лечебный комплекс включал внутривенное введение раствора Рингера-Локка для восстановления водно-солевого баланса, в количестве 300 мл, двукратно с интервалом 6 ч, в дальнейшем по показаниям – 1 раз в сутки. В качестве средства специфической терапии применили сыворотку антиадгезивную антитоксическую против эшерихиоза сельскохозяйственных животных внутримышечно 50 мл, в два–три приема с интервалом 3–4 ч, повторно через 24–48 ч. Для нормализации кишечной микрофлоры применяли Бифидум-СХЖ в дозе 30 условных доз (одна доза содержит 10 млн КОЕ штамма *Bifidobacterium bifidum* № 1) один раз в сутки, внутрь, до выздоровления. Для повышения естественного иммунитета телятам применяли иммуностимулятор «Иммунофан» в дозе 1 мл внутримышечно однократно, через день, 2 раза. Для поддержания витаминно-минерального баланса препарат «Мультивитамин инъекционный» вводили внутримышечно в дозе 5 мл однократно. В качестве средств этиотропной терапии для подавления энтеропатогенных эшерихий в контроле использовали фторхинолоновый препарат энрофлоксацина, 5%-й раствор – коммерческое название «Бактил, или Байтрил 5 %», один раз в сутки, внутримышечно в дозе 1 мл на 10 кг массы животного (5 мг энрофлоксацина на 1 кг массы животного), в течение 5 дней или окситетрациклин 20%-й, согласно инструкции по применению.

В опытных группах в качестве средства этиотропной терапии использовали разработанные и изготовленные в лицензированных условиях препараты цефанекс 100, в дозе 1 мг на 1 кг соответствующей 0,1 мл на 10 кг массы животных, раз в сутки, 5 дней, или цефкином 45 в дозе соответствующей 2 мг цефкинома на 1 кг массы животных.

Байтрил (бактил) 5 % содержит 50 мг энрофлоксацина и вспомогательные вещества до 1 мл. Энрофлоксацин, входящий в состав лекарственного препарата, обладает широким спектром антибактериального и антимикоплазменного действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Salmonella* spp., *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiela* spp. и др. Механизм действия энрофлоксацина заключается в ингибировании активности фермента гиразы, обеспечивающего репликацию спирали ДНК в ядре бактериальной клетки, приводящая к нарушению синтеза белка и гибели микроорганизма. После парентерального введения препарата энрофлоксацин хорошо всасывается с места инъекции и проникает во все органы и ткани организма. Максимальной концентрации в крови достигает через 1–1,5 ч и удерживается на терапевтическом уровне в течение 24 ч. Выделяется энрофлоксацин из организма животных в основном в неизменном виде с мочой и желчью.

Окситетрациклин является антибиотиком с действием в отношении широкого ряда возбудителей бактериальных инфекций. Он активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе эшерихий, сальмонелл, пастерелл, стафилококков, стрептококков. В бактериальной клетке связывается с 30S субъединицей рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка и гибели микроорганизма. Окситетрациклин действует бактериостатически [Vidal veterinar, 2023].

Цефтиофура гидрохлорид, входящий в состав препарата цефанекс 100 – цефалоспориновый антибиотик третьего поколения, широкого спектра действия, оказывающий бактерицидное действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу и некоторые анаэ-

робные бактерии: *E. coli*, *Pasteurella* spp., *Staphilococcus* spp., *Actynomyces pyogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus* spp., *Enterobacter*, *Bacillus* spp., *Proteus* spp. и др. Механизм антибактериального действия препарата заключается в подавлении функциональной активности бактериальных ферментов транспептидаз, участвующих в связывании основного компонента клеточной стенки микроорганизмов – пептидогликана, что приводит к гибели бактерий.

После введения препарат быстро резорбируется с места инъекций, цефтиофур метаболизируется с образованием десфууроилцефтиофура, который оказывает антибактериальное действие. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 12 ч после введения препарата и сохраняется на терапевтическом уровне не менее 7 сут. Десфууроилцефтиофур выводится главным образом с мочой (свыше 70 %).

Цефкином 45 содержит 45 мг цефкинома (5,33 % цефкинома сульфата), является цефалоспориновым антибиотиком четвертого поколения, назначается в качестве антибиотика второго выбора, по многим показаниям, в том числе в случаях, осложненных устойчивыми возбудителями и синегнойной палочкой.

Выздоровление устанавливали на основании клинических признаков и прекращения выделения возбудителя с фекалиями.

В первой и второй группах (контроль), где применяли окситетрациклин и энрофлоксацин сроки излечения в среднем были на 1–2 дня более длительными, чем в группах с применением цефалоспоринов, соответственно составили $5,1 \pm 1,2$, $4,6 \pm 0,3$ и $3,8 \pm 0,1$, $2,9 \pm 0,2$ дней в группах 3 и 4 (цефтиофура и цефкинома). Средняя масса животных до начала опыта во всех группах почти не отличалась, в том числе от массы не болевших животных, составляя от $46,8 \pm 2,6$ кг в группе с применением цефкинома до $48,1 \pm 2,2$ кг для цефтиофура. К окончанию опыта масса болевших животных была меньше здоровых в среднем на 3,5 кг (от 2,9 до 4,1 кг), что составило 6,7 % потерь прироста живой массы животных за десятидневный срок наблюдений. Сравнивая показатели среднесуточного прироста массы с интактными животными (531 г в сутки) и группой энрофлоксацина, принятой за позитивный контроль при лечении эшерихиоза телят (352 г в сутки), для

опытных третьей и четвертой групп этот показатель был хуже в сравнении с не перенесшими эшерихиоз, но лучше чем контрольными, соответственно (441 г в сутки) в группе, где применяли цефтиофур, и (460 г в сутки) в группе, где применяли цефкином. В целом у здоровых телят прирост массы был больше на 25–60 % чем при болезни, в том числе при использовании антимикробных средств (таблица 11).

Таблица 11 – Срок выздоровления и прирост массы телят при лечении эшерихиоза ($M \pm m$, $n = 48$)

Группа животных	Клиническое выздоровление, день	Средняя масса олной головы, кг		Средний суточный прирост, г	± к контролю (группа 2), г	Прирост массы, %
		на начало опыта	на конец опыта (10-й день)			
1. Окситетрациклин 20 %	5,1 ± 1,2	47,1 ± 2,2	50,2 ± 2,8	320	– 32	– 10
2. Энрофлоксацин 5 %	4,6 ± 0,3	46,9 ± 2,3	50,4 ± 2,7*	352	–	–
3. Цефанекс 100	3,8 ± 0,1	48,1 ± 2,2	52,0 ± 2,4	441	+89	+125
4. Цефкином 45	2,9 ± 0,2	46,8 ± 2,6	50,6 ± 2,5*	460	+108	+130
5. Не болевшие	–	47,8 ± 2,4	53,1 ± 2,6	531	+179	+150
<i>Примечание:</i> * – $P < 0,05$.						

Рассматривая изменения морфологических показателей крови, в части количества эритроцитов, существенных отличий (за рамки референсных значений) при контролируемом течении эшерихиоза не наблюдалось. Вместе с тем если на начало болезни их число в среднем было $6,52 \pm 0,31$, то к ее окончанию в третьей группе – $6,70 \pm 0,34$, а в четвертой – $6,87 \pm 0,38 \times 10^{12}/л$, т. е. на 2,7 и 5,1 % больше.

Изменения количества лейкоцитов стремились обратно пропорционально – от $9,6 \pm 0,15$ до $8,50 \pm 0,70 \times 10^9/л$ в первой контрольной группе, где применяли окситетрациклин.

Содержание кетоновых тел на начало болезни было несколько повышено (до $1,2 \pm 0,58$ ммоль/л), что связано с интоксикацией на почве недостатка глюкозы и витамина А. Если при недостатке первой запускается механизм глюконеогенеза, приводящий к истощению телят, и накоплению токсичных продуктов обмена, то

недостаток второго это проявление дефекта антиоксидантной защиты [Лашин А. П., 2016], являющееся производным признаком течения инфекционного процесса. Использование в комплексе лечения эшерихиоза препарата ретивет позволило нормализовать количество кетоновых тел до пороговых значений и способствовало увеличению количества глюкозы с нижних границ нормы на начало болезни ($2,26 \pm 0,19$ ммоль/л) до $2,85 \pm 0,11$ ммоль/л в группе, где ретивет применяли вместе с цефкиномом. Увеличение составило 26 %, это связано с тем, что пропиленгликоль является некетогенным источником энергии.

Количество витамина А в опытах увеличилось с дефицитных $0,310 \pm 0,011$ до уровня $0,430 \pm 0,015 - 0,530 \pm 0,019$ мкмоль/л, т. е. было выше и в первой и во второй (контрольных группах), вместе с тем наибольшее увеличение его количества в крови у телят было и в опытных третьей и четвертой до $0,740 \pm 0,016$ и $0,850 \pm 0,017$ мкмоль/л соответственно. Таким образом, среднее по всем группам, где лечили эшерихиоз, его увеличение было от 37 до 82 %, до уровня первой трети диапазона филологической нормы. Следует отметить, что по данным В. М. Лазарева (1978) в публикации Е. А. Васильевой (1982, с. 55) имеется показатель для телят одномесячного возраста, составляющий $51,70 \pm 5,93$ мкг%, соответствующий 1,8 мкмоль/л витамина А (коэффициент пересчета 0,03491). По данным Х. Не с соавторами (2012) при нормальном уровне этого витамина 43605 IU/L в сыворотке крови телят (1 мкг ретинола соответствует 3,33 МЕ активности витамина А у ретинола), его дефицит витамина А (содержание на ранней стадии болезни – 1055 IU/L, на поздней – 130 IU/L) был причиной вторичного эшерихиоза у телят относящихся к серотипу O8. MLD₅₀ для *E. coli* O8 интраперитонеально для мышей, по 50 мкл в 10 разведениях, рассчитанных по методу Спирмена-Кербера [Hamilton et al., 1977] составила $5,45 \times 10^9$ микробных клеток.

Наиболее существенные изменения наблюдались в динамике фагоцитарной активности лейкоцитов, которая увеличилась до 2,6 % в сравнении с четвертой группой, где применяли цефкином, соответственно, с $37,00 \pm 0,58$ % на начало болезни до $40,90 \pm 4,05$ % к ее окончанию. Аналогичные изменения наблюдали и

при подсчете фагоцитарного числа, увеличившегося с $4,70 \pm 0,12$ до $7,03 \pm 0,34$ в группе с цефтиофуrom. Из чего следует сделать вывод, что применение цефалоспориновых антибиотиков цефтиофура и цефкинома при эшерихиозе не угнетало клеточное звено иммунитета у телят и способствовало увеличению фагоцитарного числа на 46–49 %. Показатели гуморального иммунитета, изученные в данной работе, не претерпевали при этом достоверных изменений.

Выводы. Антимикробная терапия эшерихиоза телят с использованием цефалоспоринов третьего и четвертого поколений (в сравнении с фторхинолоновым препаратом тетрациклиновой группы), в том числе в комплексе с препаратом ретинола пальмитата в пропиленгликоле, позволила сократить срок клинического выздоровления телят на 1–2 дня, уменьшить при этом потери прироста массы в среднем на 42,5 %.

3.6 Производственная оценка эффективности разработанной схемы лечебно-профилактических мероприятий при эшерихиозе у телят

Эшерихиоз телят является нозологической единицей с синдромом, включающим нарушения пищеварения, диарею и дисбактериоз на фоне размножения *E. coli*. Она первой заселяет кишечник новорожденных, выделяя биологически активные вещества – витамины, кислоты и др., которые готовят внутреннюю среду кишечника для размножения лакто- и бифидобактерий, которым затем уступает первенство.

Серии опытов при производственной оценке эффективности разработанной схемы терапии эшерихиоза у телят проводили в хозяйствах Южного федерального округа в 2019–2023 гг. на молодняке крупного рогатого скота 5–20-дневного возраста, с признаками диареи. Для этого были сформированы по методу пар-аналогов три группы животных, по 24 в каждой.

Диагноз устанавливали на основе клинических признаков, результатов бактериологического и серологического исследования материала от больных и павших животных. Проводили бактериологические исследования патологического материала и фекалий с целью установления рода и вида возбудителя, а также чувстви-

тельность возбудителя к антибиотикам. Проводили ИФА (Monoscreen AbELISA *E. coli* F5 (K99)) и иммунохроматографическое экспресс-тестирование (Fassisi BoDia) крови и фекалий на наличие антител или антигенов к *E. coli* K99. При постановке диагноза учитывали эпизоотическую ситуацию в хозяйстве. Установили, что возбудителем болезни в 58 % случаев является *Escherichia coli* K99.

Чувствительность выделенного возбудителя болезни *Escherichia coli* K99 изучали диско-диффузным методом, согласно действующим методическим указаниям МУК 4.2.1890-04. Метод основан на диффузии антимикробных веществ из пропитанных ими дисков в плотную питательную среду и задержку роста предварительно посеянной микрофлоры. Использовали те же среды, что и для выделения возбудителя болезни, а также доступные в продаже и изготовленные нами диски. Результаты изучения чувствительности штаммов, выделенных от больных эшерихиозом телят, к некоторым антибактериальным препаратам, представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты определения чувствительности эшерихий к антибактериальным лекарственным средствам ($M \pm m$, $n = 48$)

№ п/п	Лекарственное средство	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			
		<i>Escherichia coli</i>			Показатель для <i>Enterobacteriaceae</i> , для чувствительных культур**, мм
		K99	остальные штаммы	допустимые значения для В-6645, АТСС 25922***	
1	Ампициллин	15,8 ± 2,3	13–19	16–22	≥ 17
2	Гентамицин	14,7 ± 1,6	14–23	19–26	15–25*
3	Доксициклин	17,6 ± 2,0	15–21	18–24	≥ 16
4	Левифлоксацин	18,1 ± 1,1	18–32	29–37	≥ 17
5	Линкомицин	16,0 ± 0,7	14–20	–	≥ 20
6	Окситетрациклина гидрохлорид	23,1 ± 0,9 ¹	21–23	18–25	≥ 19
7	Тилозин	14,5 ± 1,0	12–18	–	15–25*
8	Энрофлоксацин	24,7 ± 1,9	18–24	–	≥ 20
9	Флорфеникол	22,3 ± 1,5	13–22	–	15–25*
10	Цефкинома сульфат	27,1 ± 0,8 ¹	20–30	–	20–30
11	Цефтиофура гидрохлорид	28,2 ± 1,1 ¹	22–32	–	20–30
12	Ципрофлоксацин	22,5 ± 1,4	22–35	30–40	≥ 21

Примечание: ¹ – $P < 0,05$; критерии интерпретации результатов определения чувствительности указаны по: * – методическим указаниям (1971, 1986), ** – МУК 4.2.1890-04, 2004, с. 71–72, *** – с. 89–90; «–» – нормативные показатели не установлены.

Наибольшие зоны задержки роста микроорганизмов были установлены для полевых нетипированных изолятов *E. coli* были у фторхинолонов левофлоксацина и цiproфлоксацина до 32 и 35 мм, соответственно. Для антибиотиков: цефкинома сульфата она составила 30 мм, а для цефтиофура гидрохлорида – 32 мм. Эти показатели находятся в рамках Методических указаний (МУК 4.2.1890-04 (2004)). Для изолятов эшерихий К99, выделенных нами от больных животных, наибольшие зоны задержки роста микроорганизмов (в мм) были у флорфеникола ($22,3 \pm 1,5$), цiproфлоксацина ($22,5 \pm 1,4$), энрофлоксацина ($24,7 \pm 1,9$), окситетрациклина гидрохлорида ($23,1 \pm 0,9$), а для антибиотиков цефалоспоринового ряда цефкинома сульфата она составила $27,1 \pm 0,8$ мм, и для цефтиофура гидрохлорида – $28,2 \pm 1,1$ мм. Результаты исследований послужили основанием выбора соответствующих антимикробных препаратов.

Схема лечения животных предусматривала при выявлении первых клинических признаков заболевания прекращение выпойки молозива в течение 8–10 ч, заменив объем жидкости на физиологический раствор. Внутривенное введение раствора Рингера-Локка, для восстановления водно-солевого баланса, в количестве 300 мл, двукратно с интервалом 6 ч, в дальнейшем по показаниям – 1 раз в сутки. В качестве средства специфической терапии сыворотка антиадгезивная антитоксическая против эшерихиоза сельскохозяйственных животных внутримышечно 50 мл, в два–три приема с интервалом 3–4 ч, повторно через 24–48 ч. Для нормализации кишечной микрофлоры применяли Бифидум-СХЖ 30 условных доз (1 мл содержит 10 млн КОЕ штамма *Bifidobacterium bifidum* № 1) один раз в сутки, внутрь, до выздоровления.

Отличались группы средствами этиотропной терапии: в первой опытной группе телятам вводили препарат цефанекс 100 (раствор цефтиофура гидрохлорида 100 мг/мл) в дозе 2 мг/кг подкожно один раз в день, во второй опытной группе – препарат цефанекс 100 (раствор цефтиофура гидрохлорида 100 мг/мл) в дозе 2 мг/кг подкожно один раз в день, дополнительно, с выпойкой с разбавленным молозивом давали внутрь препарат ретивет, в третьей группе (контрольной) применяли препарат цефкином 45 (суспензия цефкинома сульфата 45 мг/мл) ежедневно, подкожно в дозе 2 мг/кг массы.

Ретивет имеет сладкий вкус, быстро и полностью растворяется в водных средах – молозиве, молоке, физиологическом растворе или воде. При внутреннем применении не вызывает, как другие углеводы, брожения. Всасывается, в печени превращается в глюкозу, препятствуя поражению печени при глюконеогенезе, является известным некетогенным источником энергии для крупного рогатого скота. Применяется в суточной дозе 1 мл/кг массы животного.

Выздоровление оценивали по клиническим признакам с подтверждением результатами серологических исследований. Результаты лечения телят схемами, приведенными в материалах и методах, отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты лечения эшерихиоза телят ($M \pm m$, $n = 72$)

Показатель	Группа		
	опыт 1	опыт 2	контроль
Количество, телят,	24	24	24
из них: выздоровело	22	24	24
пало	2	–	–
Срок выздоровления, дни	$4,10 \pm 0,18$	$3,50 \pm 0,15$	$3,70 \pm 0,18$
Терапевтическая эффективность, %	91,6	100	100

В первой и второй группах (опыт), где применяли цефанекс 100 и цефанекс 100 с ретиветом, сроки излечения были $4,10 \pm 0,18$ и $3,50 \pm 0,15$ в сравнении с $3,70 \pm 0,18$ днями для цефкинома. Что объясняется дополнительным использованием в опыте второго средства, повышающего неспецифическую резистентность – ретивета. Применение цефанекса в сочетании с ретиветом позволило сократить срок клинического выздоровления на 12 ч. Исключило гибель животных в опыте (группа 2).

Рассматривая изменения морфологических показателей крови (таблица 14), в части количества эритроцитов, существенных отличий (за рамки референсных значений) при контролируемом течении эшерихиоза не наблюдалось. Вместе с тем, если на начало болезни их число в среднем было $6,34 \pm 0,43$, то к ее окончанию в первой опытной группе $6,70 \pm 0,29$, а в контроле – $6,63 \pm 0,23 \times 10^{12}/л$, т. е. на 5,6 и на 4,5 % соответственно больше. Изменения количества лейкоцитов стремились обратно пропорционально, от $8,79 \pm 0,33$ на начало болезни до $8,44 \pm 0,32 \times 10^9/л$ в первой опытной группе, где применяли цефанекс 100.

Таблица 14 – Показатели крови телят при лечении эшерихиоза ($M \pm m$, $n = 36$)

Показатель	Группа животных			
	начало болезни	опыт 1	опыт 2	контроль
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,34 \pm 0,23$	$6,70 \pm 0,29$	$6,60 \pm 0,21^*$	$6,63 \pm 0,25$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,79 \pm 0,33$	$8,44 \pm 0,32$	$8,52 \pm 0,39$	$8,58 \pm 0,55$
Гемоглобин, г/л	$102,98 \pm 5,15$	$106,92 \pm 6,02$	$106,53 \pm 4,98$	$108,55 \pm 4,38^*$
Общий белок, г/л	$50,90 \pm 2,55$	$60,91 \pm 3,91$	$63,10 \pm 2,82$	$62,51 \pm 4,01$
Альбумины, %	$53,61 \pm 2,39$	$52,12 \pm 1,99$	$52,38 \pm 2,36$	$52,25 \pm 2,66$
α -глобулины, %	$18,51 \pm 0,97$	$16,98 \pm 0,81$	$16,96 \pm 0,80$	$15,10 \pm 0,69$
β -глобулины, %	$12,77 \pm 0,64$	$11,71 \pm 0,56$	$12,64 \pm 0,45^{**}$	$11,57 \pm 0,65$
γ -глобулины, %	$24,22 \pm 0,72$	$26,79 \pm 0,87$	$27,37 \pm 0,75^*$	$26,66 \pm 0,85$
Фагоцитарное число, ед.	$3,61 \pm 0,34$	$4,68 \pm 0,29$	$5,61 \pm 0,20^{***}$	$5,14 \pm 0,28$
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %	$38,20 \pm 4,14$	$40,70 \pm 4,07$	$41,00 \pm 4,28$	$40,60 \pm 3,99^*$
Витамин А, мкмоль/л	$0,320 \pm 0,014$	$0,550 \pm 0,013$	$0,740 \pm 0,024^*$	$0,440 \pm 0,021$
Глюкоза, ммоль/л	$2,50 \pm 0,09$	$3,10 \pm 0,10$	$3,50 \pm 0,09^*$	$3,00 \pm 0,11$
Сумма кетоновых тел, ммоль/л	$1,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$
<i>Примечание:</i> * – $P < 0,05$; ** – $P > 0,001$; *** – $P > 0,001$.				

Наряду с этим, при исходе болезни, следует отметить большее количество гамма-глобулина, глюкозы и витамина А у телят в группе с цефтиофура гидрохлоридом, когда дополнительно использовали источник энергии и витамин ретинола пальмитат (см. таблицу 14).

Содержание кетоновых тел на начало болезни было несколько повышено (до $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л), что связано с интоксикацией на почве недостатка глюкозы и витамина А.

Использование в комплексе лечения эшерихиоза препарата ретивет позволило нормализовать количество кетоновых тел до пороговых значений и способствовало увеличению количества глюкозы с нижних границ нормы на начало болезни – $2,50 \pm 0,09$ до $3,50 \pm 0,09$ ммоль/л в группе, где ретивет применяли вместе с цефтиофуром. Увеличение составило 40 %, это связано с тем, что пропиленгликоль является некетогенным источником энергии.

Количество витамина А в опытах увеличилось с дефицитных $0,320 \pm 0,014$ до $0,740 \pm 0,024$ мкмоль/л во второй опытной группе. Изменения наблюдались в фагоцитарной активности лейкоцитов, которая увеличилась на 2,6 % во второй группе. Аналогичные изменения наблюдали и при подсчете фагоцитарного числа,

увеличившегося с $3,61 \pm 0,34$ до $5,61 \pm 0,20$ в группе с цефтиофуrom и ретиветом. Из чего следует сделать вывод, что применение цефалоспориновых антибиотиков цефтиофура и цефкинома при эшерихиозе не угнетало клеточное звено иммунитета у телят, а в сочетании с источником углеводов и витамином А способствовало увеличению фагоцитарного числа на 55 %. Показатели гуморального иммунитета, изученные в данной работе, не претерпевали при этом достоверных изменений.

Выводы. Установили целесообразность использования в качестве средства первого выбора препарата цефтиофура гидрохлорида – цефанекс 100, предпочтительно в сочетании со средствами, являющимися некетогенными источниками глюкозы и восполняющими дефицит витамина А, в качестве второго препарата – цефкинома сульфат – цефкином 45. В случае формирования резистентности следует использовать цефалоспорины четвертого поколения – цефкинома сульфат – цефкином 45.

Общие меры профилактики при эшерихиозе телят предусматривает руководство «Ветеринарно-санитарными требованиями при проектировании, строительстве, реконструкции и эксплуатации животноводческих помещений РД-АПК 3.10.07.05-17», «Ветеринарными правилами содержания крупного рогатого скота в целях их воспроизводства, выращивания и реализации» (МСХ РФ, 2016).

Следует отметить, что основные требования, включающие удаленность от населенных пунктов, источников водозабора, расположения с подветренной стороны, ниже бытовых и жилых помещений, водозаборных сооружений и выше ветеринарных объектов, а также навозохранилищ в хозяйствах, где проводили опыты и наблюдения, соблюдаются.

Животноводческие объекты эксплуатируются как предприятия закрытого типа в целях предупреждения заноса и распространения возбудителей инфекционных и паразитарных болезней животных. Территория их имеет твердое покрытие, вдоль границ имеются зеленые насаждения, огорожена забором высотой не менее 1,8 м.

Биоотходы и погибших животных передают для утилизации в Тимашевский ветеринарно-санитарный утилизационный завод – «Тимашевский белок», филиал ООО «Кубанская экологическая компания». В этой деятельности хозяйства руко-

водствуются действующими «Ветеринарными правилами перемещения, хранения, переработки и утилизации биологических отходов», утвержденными Приказом Минсельхоза России от 26.10.2020 № 626.

При падеже, рождении мертвых животных или аборта у коров в обязанности ветеринара входит определение причин этого явления и порядка дальнейших действий, смыслом которых является предупреждение распространения инфекционных начал, риск которых существует в этих случаях. В течение 24 ч решается порядок утилизации. Логистические затраты несет физическое или юридическое лицо, собственник животного [Кубанская экологическая компания, 2019].

Для накопления и переработки навоза в удобрения имеется открытое хранилище с гидроизоляцией, препятствующей загрязнению почвы и грунтовых вод. В навозохранилище навоз подвергается обеззараживанию биологическим и физическими методами. Перерабатывается в удобрение для полей.

Профилактика эшерихиоза телят основана на прерывании эпизотического процесса и применении средств специфической вакцинопрофилактики. Больных животных изолируют и лечат. Особое внимание уделяют факторам передачи и источникам инфекции. Гигиена выпойки телят предусматривает использование индивидуальных (предварительно прокипяченных) сосковых поилок, гигиены вымени коров.

Устойчивость телят к заражению эшерихиозом косвенно зависит и от уровня кормления и содержания беременных коров. В частности, в третьем триместре беременности, когда рост плода наиболее интенсивный, а также во время родов и сразу после них, когда высокопродуктивные коровы подвержены ацетонемии (кетозу). Для предупреждения этого состояния применяют безуглеводистые источники энергии, средства на основе пропиленгликоля, препараты ретивет и др.

Основными средствами специфической вакцинопрофилактики для предупреждения эшерихиозу у телят являются вакцины для их матерей. Коров обрабатывают вакцинами во второй половине стельности. Наиболее эффективны обработки животных, проведенные за 14–21 дней до предполагаемых родов. В этом случае у потомства регистрируют наиболее высокие титры специфических анти-

тел, передаваемых от их матерей. В результате таких обработок удается достигать показателей выживаемости телят более 90 %. Применяют инактивированные вакцины отечественных производителей, например Коли-Вак К88, К99, 987Р, F41, ТЛ- и ТС-анатоксины. По различным схемам, в том числе с использованием средств влияющих на иммунный отклик, например коровам за 1,5–2 мес до отела, инъецируют ее внутримышечно двукратно с двухнедельным интервалом в дозе 10 и 15 мл, а для повышения титров иммунных антител при вакцинации применяют иммуностимуляторы, в частности «Иммунофан» в дозе 1 мкг/кг массы тела, две инъекции с интервалом 3 дня. Обязательным условием является выпойка молозива от обработанных коров сразу после рождения теленка. Это обеспечивает иммунитет у новорожденных, полученных на срок до одного месяца.

Направленную колонизацию кишечника телят лакто- и бифидобактериями осуществляют использованием пробиотиков с первых дней их жизни.

Проводят регулярные механические чистки боксов и клеток, замену подстилки и обработки дезинфекции, дезинсекцию и дератизацию. В качестве дезинфицирующего средства для боксов используют хлорамин, хлорсодержащие средства – дезитабс и первохлор, а также альбавет (пероксигидрат мочевины, с содержанием активного кислорода 12–15 %) [НПП Флореаль, 2018].

При профилактике эшерихиоза, отдавая главную роль использованию средств специфической иммунопрофилактики, вакцинам и гиперимунным сывороткам, критическими моментами, которым по ряду причин уделялось недостаточное внимание и могут быть усовершенствованы, являются, в частности, необходимость экспресс-диагностики для скорейшего начала лечения, а также восполнение недостатка обменной энергии и витамина А у новорожденных телят. Предлагается, наряду с антибиотикотерапией, применение средств, обеспечивающих телят дополнительной легкоусвояемой энергией и ретинолом, в комплексном лечении эшерихиоза телят.

В части усовершенствования профилактики эшерихиоза при назначении антимикробных препаратов предлагается исключить из применения в профилактических целях средства, применяемые в лечебных целях. В качестве целевого

списка использовать средства, включенные в перечень, обращение которых ограничено [Порядок, 2022]. При назначении антимикробных средств для лечения телят больных эшерихиозом выписывать рецепты или требования на отпуск. Вести журналы учета рецептов или требований. Данная работа позволит уменьшить формирование антибиотикорезистентных эшерихий.

Выводы. Установлено, что эшерихиоз телят имеет широкое распространение в мире и России. В Краснодарском крае в последние 5 лет, благодаря массовой диагностике и вакцинопрофилактике его распространение имеет тенденцию к снижению.

Разработана схема лечения с использованием средств повышения неспецифической резистентности и препаратов цефалоспоринов 3 и 4 поколений, обеспечивающая уменьшение срока излечения эшерихиоза телят на 1–2 дня.

3.7 Экономическая эффективность

Экономический ущерб при эшерихиозе телят складывается из риска гибели, снижения темпов прироста живой массы и затрат на лечение животных. Для расчетов использовали известную «Методику определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» (2002).

Предотвращенный ущерб на 100 телят считали по формуле 5.8 методики:

$$Пу_2 = Мл \times Клв \times Ж \times Цс + Мп \times Кп \times Цт,$$

где Мл – число леченых телят, Клв – коэффициент возможной летальности (0,19), Ж – средняя живая масса животных, Мп – количество переболевших телят, Кп – потери живой массы при переболевании (8,1), Цс – цена живой массы при гибели теленка (2,4 тыс. руб. полная себестоимость кг массы одного теленка массой 50 кг), Цт – цена живой массы при выздоровлении теленка (300 руб. за 1 кг).

Вынужденного убоя и фактического экономического ущерба в описываемом опыте не было.

$$\begin{aligned} Пу_2 &= 100 \times 0,19 \times 50 \times 2400 + 100 \times 8,1 \times 300 = \\ &= 2280000 + 243000 = 2523000 \text{ или } 25230 \text{ руб. на одного теленка.} \end{aligned}$$

Затраты на ветеринарные мероприятия включали стоимость лекарственных средств и затраты на оплату труда ветеринарных специалистов. Затраты на оплату труда включали среднемесячную заработную плату ветеринарного специалиста, в 2022 г. она составляла 38 667 руб., т. е. 464004 руб. в год. В 2022 г. было 247 рабочих дней (1973 ч). Стоимость одного часа работы ветеринарного специалиста составила 235 руб. На курс лечения одного теленка было затрачено 115, 110, 105 и 100 мин или 1,92, 1,83, 1,75 и 1,66 ч, соответственно в группах (таблица 15) – 451,2; 430,05; 411,25 и 390,10 руб.

Таблица 15 – Затраты на оплату труда и лекарственные средства на лечение одного теленка, руб.

№ п/п	Затраты	Контроль 1	Контроль 2	Опыт 3	Опыт 4
1	Оплата труда	451,2	430,05	411,25	390,10
2	Раствор Рингера-Локка	252	252	252	252
3	Сыворотка антиадгезивная антитоксическая против эшерихиоза сжж	150	150	150	150
4	Бифидум-СХЖ	42,8	42,8	42,8	42,8
5	Иммунофан	140	140		
6	Мультивитамин инъекционный или аналог	3,9	3,9		
7	Ретивет			120	120
8	Шприцы (150, 30, 5 и 1 мл)	(10) 396	(9) 386	(8) 376	(7) 366
9	Салфетки	45	40,5	36	31,5
12	Энрофлон 5 %	92,5			
13	Окситетрациклин 200		210		
14	Цефанекс 100			37,5	
15	Цефкином 45				27
16	Итого	1573,2	1655,25	1425,55	1379,4

Наибольшие затраты на оплату труда и лекарственные средства на лечение одного теленка были при использовании окситетрациклина (1655,25 руб.), наименьшие при использовании цефкинома 45 (1379,4 руб.) и разработанной схемы с применением ретивета (1425,55 руб.).

Для расчета экономического эффекта (ЭВ) на один случай лечения болезни у одного животного от цифры предотвращенного ущерба отнимали сумму ветеринарных затрат из соответствующей колонки таблицы «затраты на оплату труда

и лекарственные средства на лечение одного теленка» (руб.), полученный при лечении одного теленка, рассчитывали по формуле:

$$\mathcal{E}_в = \Pi_y - \mathcal{Z}_в,$$

где $\mathcal{E}_в$ – экономическая выгода; Π_y – предотвращенный ущерб; $\mathcal{Z}_в$ – ветеринарные затраты.

ЭВ составила 23656,8 руб. (группа 1) или 23574,75; 23804,45; 23850,6 руб. (в группах 2–4) соответственно.

Окупаемость разработанной схемы была 16,7 с использованием цефалоспорины третьего поколения (цефанекс 100) в сочетании с ретиветом и 17,3 кратной на единицу валюты затрат с использованием цефалоспорины четвертого поколения (цефкинома 45) при лечении эшерихиоза телят.

3.8 Обсуждение результатов исследований

В диссертационной работе представлен вопрос изучения эпизоотологии и контроля эшерихиоза у молодняка крупного рогатого скота в условиях Краснодарского края. Актуальность темы определяется тем, что речь идет в основном о телятах в первом–втором поколениях, от приобретенных из-за рубежа коров. Они нуждаются в особом уходе в связи с генетическим потенциалом их высокой, преимущественно молочной продуктивности. Их использование в Краснодарском крае позволилократно повысить молочную продуктивность коров в сравнении с советскими показателями, достигшими максимума в 1985–1991 гг. Проблемы долголетия высокопродуктивного КРС были изучены в 2007–2016 гг. коллективами Краснодарского, Уральского и других ветеринарных институтов, под руководством чл.-корр. РАСХН В. А. Антипова, академика РАН И. М. Донник. Специфика вопроса заключается в том, что привозные животные получены из климатических зон 7 и 8, где отрицательные температуры редко превышают минус 10 °С, а положительные – 25 °С, а условия России и Краснодарского края включают весь их диапазон от 2-й до в лучшем случае 6–7 на юге страны. Высокая влажность во все сезоны года и резкие колебания температур в крае, с частым переходом через нулевую отметку,

в феврале 2022–2023 гг. перепады температур достигали 10–20 °С в течение недели. Указанные факторы приводят к снижению естественной резистентности телят и предрасполагают к заболеваемости, в частности, эшерихиозом. Одновременно в это же время имеют место наиболее массовые отелы, что и определяет сезонность эшерихиоза телят с наибольшими значениями в марте–апреле.

Не смотря на очевидный прогресс в отечественном животноводстве имеет место рождение телят с морфофункциональной недостаточностью и дефицитом витамина А. Эти проблемы способствуют развитию как незаразной патологии, так и осложняют и затягивают выздоровление и при инфекционной, в частности эшерихиозе у телят. Для решения этой проблемы нами предложена гипотеза – использование некетогенного источника углеводов (энергии) и суспендированного в нем ретинола пальмитата, для внутреннего применения. Предпосылкой для такой гипотезы являются сведения о том что, мыши, получавшие четыре последовательных ежедневных инъекции 3000 международных единиц пальмитата витамина А, а затем зараженные либо грамотрицательной бактерией (*Pseudomonas aeruginosa*), либо грамположительной бактерией (*Listeria monocytogenes*), либо грибом (*Candida albicans*), показали значительное снижение общей смертности или коэффициента смертности по сравнению с контролем животных. Через пять часов после заражения *P. aeruginosa* у мышей, получавших витамин А, была стерильная кровь, тогда как у контрольных животных наблюдалась стойкая бактериемия вплоть до смерти. Указанные исследования В. Е. Cohen и R. J. Elin (1974), демонстрируют, что витамин А индуцирует неспецифическую резистентность к инфекциям у мышей.

В практической ветеринарии в качестве источника углеводов телятам вводят внутривенно раствор глюкозы. Но этот метод трудоемкий и травматичный. В состав ретивета входят ретинола пальмитат и пропиленгликоль. Ретинола пальмитат обладает разносторонним действием в организме и способствует повышению неспецифической резистентности организма. К тому же ряд исследователей установили его недостаток у телят при эшерихиозе. Пропиленгликоль является источником энергии, дефицит которой у больных телят выражается в снижении габитуса

и затягивает выздоровление животных. Известно, что в первые дни жизни телята получают энергию из запасов, накопленных при внутриутробном развитии, в частности из жиров, которые очень быстро истощаются при течении эшерихиоза. Ретинола пальмитат (витамин А) гидрофобен, но обработанный особым способом, в пропиленгликоле образует стойкую суспензию, в связи с чем может использоваться для внутреннего применения.

Существенным эпизоотическим фактором, предрасполагающим к заболеванию животных, является постоянная циркуляция ПБА внутри хозяйств, между ними и между регионами. В подтверждение этого можно привести факты первичного завоза в Краснодарский край блютанга и нодулярного дерматита КРС в течение последнего десятилетия.

Таким образом, для современной ветеринарной науки и практики решение этих вопросов остается актуальным. Следует отметить, что случаев заболевания человека, связанных в частности со штаммом *E. coli* O:157, весьма распространенные за рубежом, в Краснодарском крае последние пять лет не было. В числе выделяемых разновидностей эшерихий числятся штаммы А20 [Шевченко А. А., 2018, 2020] и К99 по данным наших исследований. А20 идентифицируются серодиагностикумами, а К99 – иммуноферментными экспресс-тестами.

Роль эшерихии коли в патологии скота весьма существенна, особенно в первые десять дней жизни после рождения телят. Считается, что до 90 % желудочно-кишечных патологий обусловлены *E. coli* и другими энтеробактериями. Вместе с тем, в Краснодарском крае, по результатам наших исследований и эпизоотологического мониторинга, число заболеваний с лабораторно подтвержденными фактами с выделением патогенных эшерихий сравнительно невелико (около 10 %) и непостоянно в структуре заболеваемости КРС.

Контроль и снижение числа случаев эшерихиоза у телят происходит благодаря охвату поголовья специфическими профилактическими обработками. Вместе с тем имеются случаи, когда телята заболевают, связываем это со снижением у них напряженности иммунитета в связи со снижением естественной иммунологической резистентности.

Для изучения ее роли в мероприятиях, связанных с контролем эшерихиоза были смоделированы эшерихиозные патологии у мышей. В работе использованы штаммы бактерий, выделенные у больных телят, и идентифицированные как K99. Установили сходную с течением болезни у телят клинику у мышей в эксперименте. В течение этого опыта, на основе сведений А. А. Шевченко с соавторами (2020) и других исследователей, о дефиците витамина А у больных эшерихиозом телят сделали предположение о целесообразности использования этого витамина при антибиотикотерапии эшерихиоза у молодняка КРС. Дополнительно, принимая во внимание распространенность кетоза у матерей и пограничные значения кетонемии у телят [Трошин А. Н., 2016, 2019; Требухов А. В., 2017] и для повышения уровня энергетического обмена, связанного с недостатком глюкозы, использовали внутреннее применение пропиленгликоля (препарат ретивет).

Широко известно (в частности нам) из компендиума ветеринарных препаратов 1999 г., а затем и в отечественной ветеринарной практике (Ветфарм, НПВП, с 2009 г.) применяют пропиленгликоль КРС для компенсации дефицита энергии у взрослых животных. Из доступной литературы примеров применения пропиленгликоля в первый месяц жизни животных установить нам не удалось. Поэтому нами предпринята попытка использования и применения его как средства повышения неспецифической резистентности животных в первый месяц их жизни при эшерихиозе у телят. Для подтверждения этой гипотезы нами был смоделирован эшерихиоз у мышей и его лечение. Было установлено положительное влияние совместного применения антибиотиков цефалоспоринов 3 и 4 поколений вместе с витамином А и пропиленгликолем на выживаемость мышей в эксперименте. У подопытных мышей в крови было больше глюкозы и витамина А, количества гемоглобина, гамма-глобулинов, а также активности лейкоцитов. Использование средств неспецифической резистентности способствовало увеличению числа выживших и уменьшению срока их последующей болезни. Таким образом, было экспериментально установлено, что действие указанных неспецифических средств положительно влияет на течение этой бактериальной инфекции как эшерихиоз у животных. Выявив необходимость и целесообразность коррекции пока-

зателей неспецифической иммунобиологической резистентности в опытах на мышах, подтвержденную результатами опытов, в последующем рассмотрели возможность ее коррекции с помощью витамина А и энергетических свойств пропиленгликоля (внутри, в эксперименте) у телят при эшерихиозе.

В ходе дальнейших исследований столкнулись с проблемой определения чувствительности к антибиотикам цефалоспоринового ряда для выделенных штаммов эшерихий. В инструкциях по их применению манифестируется активность к *E. coli*, вместе с тем знаем, что чувствительность микробов к антибиотикам является величиной не постоянной. При этом она может изменяться в широких пределах – от 1 мг на 1 кг массы животного до полного ее отсутствия. В связи с этим столкнулись с необходимостью усовершенствования диагностики *E. coli*, для чего разработали и изготовили диагностические диски с цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом для определения чувствительности стандартных и выделенных нами эшерихий патогенных штаммов методом диффузии в агар к указанным антибиотикам. При этом следует отметить, что государственных стандартных образцов субстанции цефтиофура гидрохлорида и цефкинома сульфата не утверждено. Стандартными образцами из набора DRE (Германия) аттестовали фармацевтические субстанции производства Amicogen и Qila (Китай). Для культур К99 (с тест-штаммом *E. coli* ATCC 25922) от выделенных нами от телят больных эшерихиозом установили минимальную ингибирующую концентрацию, которая составила от 0,6 до 2 мг на 1 л, и зоны задержки роста микроорганизмов, которые составили для цефтиофура – от 29 до 31 мм и цефкинома – от 30 до 32 мм, соответствующие нормативам Procedure for optimizing disk contents (2020) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии (2021) по значениям, установленным для цефалоспоринов 3 и 4 поколения. Зоны задержки роста полевых штаммов на агаре были несколько меньше, чем у тест-штамма, что можно связать с возможными фактами контакта выделенных штаммов эшерихий с антибиотиками бетталактамного ряда в условиях животноводческих ферм.

Для этиотропного применения при контроле эшерихиоза у телят изготовили лекарственные формы, используя указанные выше субстанции, зарегистриро-

ванные и поставляемые в РФ. В качестве формообразователей для цефтиофура и цефкинома использовали соответственно 1.2 пропиленгликоль и пропиленгликоль дикапрат/дикаприлат. При этом первый препарат представлял собой раствор, а второй – суспензию со средним размером частиц 7 мкм. На препараты разработали нормативную документацию согласно Правил изготовления лекарственных средств для ветеринарного применения (2022). Поэтому же документу проверяли показатели их качества.

При лечении как экспериментального у мышей, так и спонтанно возникшего у телят эшерихиоза препараты дозировали согласно назначениям и имеющимся инструкциям по их применению. Следует отметить, что опытов заражения телят эшерихиями мы не проводили в силу запрета распространения инфекционных болезней, установленного административным кодексом РФ.

Сравнивали эффективность при эшерихиозе у телят фторхинолонов и тетрациклинов (в контроле) и цефалоспоринов (в опыте), так применение цефтиофура и цефкинома позволило сократить срок выздоровления на 1–3 дня. Морфологические показатели крови во всех группах телят больных эшерихиозом были на нижних уровнях обычных физиологических показателей или смещались в сторону патологии, а биохимические и изученные иммунобиологические – улучшались до референсных значений, присущих здоровым животным в группах, где лечили телят антибиотиками в комплексе с ретинола пальмитатом и пропиленгликолем.

В производственных опытах сравнивали использование цефалоспоринов при эшерихиозе телят как в монотерапии, так и в сочетании с энерго- и витаминотерапией ретиветом. Установили, что комплексная терапия эшерихиоза телят 1–3-недельного возраста с использованием цефтиофура в комплексе с витамином А и пропиленгликолем позволило достигнуть тех же результатов, как и монотерапия с цефкиномом. Это дает преимущество в выборе лечебной стратегии при назначении в начале цефалоспорина третьего поколения, а в случае недостаточной его эффективности уже четвертого поколения (цефкинома). Таким образом, не теряя дни более быстрого выздоровления, лечащий врач оставляет за собой возможность выбора антибиотика последующего уровня не в ущерб экономическим со-

ображениям. Эта стратегия вписывается со списком из Перечня ветеринарных препаратов, обращение которых ограничено законом о биобезопасности (2018) и Порядком назначения ветеринарных препаратов (2022).

Полученные нами результаты контроля эшерихиоза телят с использованием цефалоспоринов 3 и 4 поколения не имеют существенных различий с имеющимися литературными данными зарубежных, российских и белорусских исследователей в части эффективности и сроков излечения. При этом отличительной особенностью нашей работы стало два направления – во-первых, мы сопоставили между собой по эффективности при эшерихиозе телят два (3-е и 4-е) поколения цефалоспоринов, рассмотрев в том числе их влияние на некоторые иммунологические показатели теля, а во-вторых, сделали попытку скорректировать эти показатели путем включения в комплексное лечение витаминных и энергетических средств. Что касается витаминов, и в частности витамина А, то эта идея не нова, но в основном для ее реализации телятам раннего возраста препараты применяют парентерально. Мы же в своей работе предприняли попытку воздействия на клетки и ткани мишени, расположенные в желудочно-кишечном тракте при энтеритной форме эшерихиоза, непосредственно, т. е. при внутреннем применении.

Полученные результаты скорости выздоровления и сохранности телят подтверждаются результатами лабораторных исследований, показавшими увеличение глюкозы и витамина А в крови у телят. Коэффициент корреляции между числом дней лечения и количеством глюкозы и витамина в крови у телят были обратно пропорциональными, коэффициент корреляции при этом составлял около единицы. Таким образом, можно утверждать о том, что телята 1–3-недельного возраста, имеющие более высокие показатели глюкозы в крови, чаще (до 100 %) и быстрее выздоравливали при их переболевании эшерихиозом.

Ветеринарные специалисты должны знать какие штаммы кишечной палочки циркулируют в их хозяйстве и какова их чувствительность к антимикробным средствам. Для решения этой задачи предлагается широкое внедрение мониторинга *E. coli* с использованием экспресс-тестов на основе иммунохроматографических специфических реакций, при которых можно в крови выявить антитела, а в

кале – антигены *E. coli* определенных штаммов, обнаруживаемых именно при эшерихиозе, к примеру K99. В части лабораторной диагностики при определении чувствительности кишечной палочки использовать разработанные АНО Ветфармацевтика с нашим участием диагностические диски для дискодиффузного метода определения чувствительности возбудителя эшерихиоза у телят к современным антибиотикам. В части лечения уже заболевших телят внедрение в лечебные схемы средств, повышающих естественное сопротивление болезни, саногенез, таких как ретивет, содержащих ретинола пальмитат и пропиленгликоль.

Обсуждение диагностики эшерихиоза телят. При постановке диагноза методы клинической диагностики сочетали с лабораторными исследованиями. Если для первых картина постоянная, то вторые, особенно связанные со специфической диагностикой, получили существенное развитие последнее десятилетие. При этом использование экспресс-методов, основанных на иммунохроматографических реакциях, позволяет сократить время диагностики. Вместе с тем проводили посевы на жидкие и плотные питательные среды. Изоляты типировали с использованием биохимических диагностических пластин, а серологический профиль определяли типоспецифическими сыворотками. Такой алгоритм предусмотрен действующими рекомендациями, принятыми в ветеринарной бактериологии.

Установили циркуляцию в хозяйствах эшерихий относящихся к штаммам A20 и K99, причем первые составляли около 32 % от общего количества проб, а вторые – остальное количество, соответственно 68 %. Эти данные были сопоставлены с экспресс-тестами крови и фекалий, на основе которых были также идентифицированы, как эшерихии K99. Дальнейшее определение чувствительности к антимикробным средствам проводили с изолятами *E. coli* K99 (результаты этой работы описаны в соответствующей главе нашей работы).

У подозреваемых в заражении патологическими эшерихиями телят брали кровь и фекалии для исследования экспресс-тестами. Причем лечение начинали по полученным результатам, а подтверждение диагноза в последствие было получено вышеописанным классическим методом через 7–10 дней. Таким образом, удалось излечить практически всех заболевших телят. Необходимо отметить, что

стоимость экспресс-тестов для диагностики эшерихиоза телят достаточно высока и достигает 1,5 тыс. руб. и более за одно исследование, но это экономически оправдано. В качестве пожеланий для будущих отечественных исследователей – востребованной будет разработка экспресс-тестов отечественной наукой и изготовление их российской промышленностью.

Обсуждение выбора рациональной этиотропной антимикробной терапии эшерихиоза телят. Эра антибиотикотерапии в лечении эшерихиоза телят началась сравнительно недавно, но протекала достаточно бурно. Так, во второй половине XX в. наукой были предложены различные классы антимикробных веществ – от сульфаниламидов и антибиотиков до нитрофуранов, фторхинолонов и др. Причем внутри каждой группы, в классификации этих препаратов путем усовершенствования, возникали новые их поколения, отличающиеся химически и некоторыми биологическими свойствами. Помноженный на явление терапевтической неэквивалентности лекарств этот факт затрудняет и запутывает выбор антимикробных средств для борьбы с ПБА и, в частности, эшерихиозом телят. Осложняет проблему та ситуация, когда еще с советских времен и в медицине, и в ветеринарии применяли одни и те же антимикробные средства. Помня о риске передачи как от животного к человеку, так и в обратном направлении, происходит перенос и факторов устойчивости микроорганизмов как в горизонтальном, так и в вертикальном направлении. Это приводит к возникновению новых свойств у эшерихий, их антибиотикоустойчивости. Для решения этой задачи с 2023 г. на федеральном уровне Порядком назначения ветеринарных препаратов (2022) был установлен запрет на использование многих «медицинских» антимикробных средств для лечения продуктивных животных. Но остаются и совпадения, например, в части сульфаниламидов и других средств. Исходя из этого в выборе стратегии антимикробной терапии эшерихиоза телят, мы изучили такие биологические свойства его возбудителя как чувствительность к лекарствам. Для этого предварительно выделенные, как циркулирующие в хозяйстве, например при маститах у коров, так и полученные непосредственно от больных телят микроорганизмы, тестировали дискодиффузным методом к основным антимикробным средствам, пред-

ставленным ветеринарной фармацией. При этом мы первоначально столкнулись с проблемой отсутствия дисков с цефтиофуrom гидрохлоридом и цефкиномом сульфатом, но мы ее решили, самостоятельно изготовив требуемые диски. Контролю эшерихиоза у телят, в том числе с использованием цефалоспоринов, посвятили свои работы ряд исследователей в течение последних десятилетий [Шабунин С. В., 2010, 2019; Байдевятова Ю. В., Байдевятов Ю. А., 2020; Шаймухаметов М. А., 2015, 2021], ими сообщается о высокой эффективности (90–100 %) этих средств. Однако работ по сопоставлению эффективности этих двух классов цефалоспоринов недостаточно. В своей работе мы изучили эти показатели, что описано в главе «Собственные исследования».

Выявили, что предрасполагающим фактором в патогенезе эшерихиоза телят является иммунобиологическая недостаточность, связанная с недостатком витамина А и глюкозы, мы предусмотрели компенсацию их дефицита по схеме лечения болезни.

Обсуждение изменений диагностических показателей у больных и выздоравливающих телят при эшерихиозе. Для морфологических показателей характерны общие для желудочно-кишечных инфекционных болезней животных показатели – уменьшение количества эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, лейкоцитарный сдвиг присущих многим заболеваниям с острой клиникой. В части биохимических показателей следует отметить как их уменьшение, так и увеличение, что связано с объемом циркулирующей в организме жидкости. При остром течении болезни до дегидратации организма, например, количество гемоглобина снижается, а при прогрессирующих поносах (сгущении крови) отмечается увеличение количества гемоглобина. В части иммунобиологических показателей характерно снижение гамма-глобулинов, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса у больных, а затем их повышение у выздоравливающих телят при эшерихиозе. В целом, обсуждение динамики показателей периферической крови при рассматриваемой патологии у телят представляется сложным для оценки вопросом. Это обстоятельство обусловлено тем, что кровь, как жидкая ткань, состоит преимущественно из воды и растворенных или взвешенных в ней веществ и частиц. При

желудочно-кишечных расстройствах, сопровождающихся поносами и соответственно дегидратацией, количество жидкости в организме существенно уменьшается. Особенно быстро, и в первую очередь, затрагивается кровь, а затем уже и другие ткани организма. При этом увеличивается процентное содержание гемоглобина, количество форменных элементов в единице объема крови. Но соотношение их изменяется в меньшей степени в силу быстрого течения эшерихиоза у телят. Поэтому наиболее объективно рассматривать гематологические показатели вначале болезни, когда масса уменьшилась несущественно, и по ее окончании, когда масса теленка восстановилась и приблизилась к начальной. Вместе с тем, гематологический профиль больных эшерихиозом лабораторных животных и телят имеет свои специфические особенности, описанные в трудах многих исследователей. При этом отмечается снижение количества гемоглобина и эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом влево. Наблюдают уменьшение гамма-глобулинов, с динамикой роста к окончанию болезни, при выздоровлении, снижение бактерицидной активности и фагоцитарного числа. Кроме того, у телят наблюдают уменьшение глюкозы и витамина А в крови. Аналогичные изменения мы наблюдали и в своих сериях опытов (что описано в соответствующих разделах нашей работы).

Такие изменения в крови телят, больных эшерихиозом, диктует необходимость скорейшего начала лечения и выбора его стратегии. Так, при выраженной дегидратации – интравенозных инфузий, либо выпойки солевых растворов. Применения средств восполнения дефицита энергии и витаминов. А в первую очередь – устранение этиологического фактора – возбудителя болезни *E. coli*.

В последующем необходимо восстановление нормофлоры кишечника с использованием пре- и пробиотиков, бифидо- и лактобактериальных средств. Так, на одной из научных конференции в 2016 г. во ВНИИВСГЭ в своем выступлении академик А. Я. Самуйленко указывал, что «лаборатории по изготовлению таких заквасок в каждом районе России, а непосредственно изготавливать кисломолочные продукты надо на каждой ферме». Такой подход способствует предупреждению, а в случае ее возникновения, то скорейшему излечению болезни и получению экологически чистой продукции животноводства.

Выводы по обсуждению результатов исследований. Эшерихиоз у телят является постоянно циркулирующей нозологической единицей в животноводческих хозяйствах Краснодарского края. За пятилетний период наблюдения, она отмечена во всех климатических зонах края, за исключением южной. Количество зарегистрированных и подтвержденных результатов лабораторных исследований случаев эшерихиоза составляло от 9 до 12 % от общего числа инфекционных заболеваний КРС. Установлено, что в условиях Краснодарского края преимущественно циркулируют изоляты определяемые как K99. Определена чувствительность выделенных изолятов *E. coli* K99 с использованием разработанных дисков методом диффузии в агар. Установлены показатели качества для этих дисков. Изготовлены новые лекарственные формы цефтифура, отличающиеся тем, что действующее вещество растворено, а также средство для повышения иммунобиологической резистентности при эшерихиозе у телят – препарат ретивет. Изучены показатели общей иммунобиологической резистентности у телят больных эшерихиозом, которым применяли суспензию ретинола пальмитата в пропиленгликоле. Установили при этом, что применение препарата «ретивет» способствовало повышению количества витамина и количество глюкозы, что в комплексе с этиотропной терапией позволило ускорить выздоровление телят при эшерихиозе на 1–2 дня. Наилучшую эффективность при эшерихиозе у телят имел цефалоспориновый антибиотик четвертого поколениями – цефкином 45.

В производственных условиях рекомендуется использовать экспресс диагностику эшерихиоза у телят в сочетании с данными эпизоотологических обследований хозяйства, для лечения использовать цефтифура гидрохлорид в сочетании с пропиленгликолем и ретинола пальмитатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Эшерихиоз телят относится к III группе инфекций с широкой распространенностью в промышленном животноводстве. По степени опасности характеризуется умеренной патогенностью. С 2015 по 2023 гг. в Краснодарском крае заболело 359 животных – от 0,38 до 9,03 %, в среднем 5,1 % от общей цифры всех случаев инфекционных болезней у крупного рогатого скота. Популяцией риска являются телята 3–14-дневного возраста. Время риска – от рождения до 10-дневного возраста. Территория риска – животноводческие фермы. Средний за 9 лет коэффициент заболеваемости телят эшерихиозом в Краснодарском крае составил 0,0002.

2. Территориально болезнь регистрировали в Белоглинском, Калининском, Курганинском, Лабинском, Приморско-Ахтарском, Северском, Староминском, Тимашевском, Тбилисском районах Краснодарского края, во всех территориально-климатических зонах, за исключением южной, курортной.

3. От больных телят выделены патогенные штаммы *E. coli* K99, их вирулентность MLD_{50} для мышей при интраперитонеальном заражении составляет $6,5 \times 10^8$ микробных клеток. Установлена высокая чувствительность выделенных изолятов к окситетрациклину гидрохлориду, энрофлоксацину, цефтиофуру гидрохлориду и цефкинома сульфату.

4. Для изолятов *E. coli* K99 и В-6645 (АТСС 25922) определены МПК цефтиофура гидрохлорида 0,03–0,12 мг/л и цефкинома сульфата – 0,06–0,25 мг/л. Разработаны диски с цефтиофуром и цефкиномом, показатели их активности и качества, определена чувствительность, составившая от 20 до 30 мм зоны задержки роста тестовых и полевых возбудителей эшерихиоза у телят методом диффузии в агар. Изучена контаминация кишечной палочкой разработанных средств для профилактики и лечения эшерихиоза у телят. Установлен срок их годности – 2 года.

5. На модели экспериментального эшерихиоза у мышей установлено, что использование пропиленгликоля и ретинола пальмитата способствовало повыше-

нию количества глюкозы и витамина А в сыворотке крови у мышей на 25,7 и 82,0 %, а также увеличению фагоцитарной активности лейкоцитов на 49 % и фагоцитарного числа – на 80 % в сравнении с отрицательным контролем. В сочетании с антибиотикотерапией это обеспечивало повышение сохранности и уменьшению срока лечения мышей при экспериментальном эшерихиозе.

6. Предложена антимикробная терапия эшерихиоза телят с использованием цефалоспоринов третьего и четвертого поколений (в сравнении с фторхинолоновым и препаратом тетрациклиновой группы), в том числе в комплексе с препаратом ретинола пальмитата в пропиленгликоле, обеспечивающая повышение в крови у телят количества γ -глобулинов на 19,2 %, глюкозы – на 26,1 %, витамина А – в 2,74 раза, фагоцитарной активности лейкоцитов – на 10,5 % и фагоцитарного числа – на 46,8 %, уменьшение при этом потерь прироста массы в среднем на 25–30 %.

7. Лечебно-профилактические мероприятия, основанные на ранней диагностике с использованием иммунохроматографических и ИФА экспрессных тест-систем при раннем начале лечения эшерихиоза, повышали в крови у телят количества витамина А в 2,3 раза, глюкозы – на 40 % и γ -глобулинов – на 13 %, что ускорило клиническое выздоровление телят на 1–2 дня. Экономическая эффективность составила от 16,7 до 17,3 руб. на один рубль затрат.

Практические предложения

1. Ветеринарным микробиологическим лабораториям предлагаются диагностические диски с цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом для определения чувствительности к ним микроорганизмов (включая эшерихию коли), методом диффузии в агар.

2. Мониторинг, ранняя диагностика эшерихиоза у телят с использованием иммунохроматографических и ИФА экспресс-тестов с применением схемы лечения при эшерихиозе телят, включающей антибиотикотерапию с использованием цефтиофура гидрохлорида или цефкинома сульфата и повышением естественной резистентности ретинола пальмитатом и пропиленгликолем.

Разработаны стандарты научной организации: СТО 36854077–002–22 «Диски с цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом для определения чувствительности эшерихий методом диффузии в агар» и СТО 36854077–003–23 «Рекомендации по лечению эшерихиоза телят», утвержденные наблюдательным советом АНО «Ветеринарная фармацевтика» (протоколы № 3 от 28 ноября 2022 г. и № 2 от 20 февраля 2023 г.), предложены методические рекомендации «Иммунологические методы исследования в ветеринарии» (рассмотрены и одобрены на заседании ученого совета ФГБНУ КНЦЗВ от 17.10.2023, протокол № 8).

Перспективы дальнейшей разработки темы

В перспективе планируется продолжение исследований по применению разработанных средств диагностики чувствительности микроорганизмов к цефтиофура гидрохлориду и цефкинома сульфату, а также схем их использования при других бактериальных инфекциях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ данных ветеринарной отчетности по эшерихиозу телят в республике Беларусь / В. В. Максимович, Я. П. Яромчик, А. Н. Барашков [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 81–83. – ISSN 2078-0109.
2. Антипов, В. А. Вопросы развития ветеринарной фармации / В. А. Антипов, А. Н. Трошин // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 6. – С. 21–22.
3. Антонова, А. Н. Этиологическая структура сальмонеллеза и эшерихиоза телят : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Антонова Алина Николаевна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 18 с. – Место защиты : Российский университет дружбы народов.
4. Арушанян, А. Я. Профилактика острых кишечных заболеваний новорожденных телят бактериальной этиологии с использованием метаболитных пребиотиков : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Арушанян Артавазд Ягорович ; Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2013. – 132 с.
5. Байдевятова, Ю. В. Эффективность различных схем терапии телят, больных колибактериозом / Ю. В. Байдевятова, Ю. А. Байдевятов // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 9–13. – ISSN 2078-0109.
6. Бактериологическое исследование при эшерихиозе / А. В. Торопыно, А. А. Шевченко, Л. В. Шевченко [и др.] // Ветеринарная патология. – 2018. – № 1 (63). – С. 22–30. – ISSN 2949-4826.

7. Бурлаков, С. В. Эпизоотологические данные, источники инфекции, профилактика и меры борьбы с эшерихиозом в республике Адыгея / С. В. Бурлаков, Л. А. Малышева // Ветеринарная патология. – 2010. – № 3 (34). – С. 106–108. – ISSN 2949-4826.
8. Бурлаков, С. В. Биологические свойства эшерихий, эпизоотологический процесс в республике Адыгея / С. В. Бурлаков, Л. А. Малышева // Ветеринарная патология. – 2010. – № 3 (34). – С. 102–105. – ISSN 2949-4826.
9. Бурменская, Г. А. Терапевтическая эффективность препарата «Бацелл-М» при диспепсии телят / Г. А. Бурменская, Д. П. Винокурова, М. Н. Лифенцова // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 12–15. – ISSN 2078-0109.
10. Вакцинопрофилактика диареи новорожденных телят вирусно-бактериальной этиологии / А. В. Горбатов, Н. А. Соколова, М. Н. Лощинин [и др.]. – DOI 10.30917/АТГ-VK-1814-9588-2018-5-9 // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 5. – С. 27–28.
11. Васильев, Н. В. Профилактические мероприятия эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота в Ставропольском крае : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Васильев Никита Владимирович ; Ставропольский государственный аграрный университет. – Ставрополь, 2017. – 158 с.
12. Васильева, С. В. Клиническая биохимия крупного рогатого скота / С. В. Васильева, Ю. В. Конопатов. – Санкт Петербург : Лань, 2017. – 188 с. – ISBN 978-5-8114-2471-9.
13. Веревкина, М. Н. Инфекционные кишечные заболевания молодняка сельскохозяйственных животных / М. Н. Веревкина, Д. А. Уланова // Актуальные вопросы науки 2021 : сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса / Ставропольский государственный аграрный университет. – Пенза, 2021. – С. 118–120.

14. Ветеринарное законодательство : сборник нормативных правовых документов по ветеринарии. – Москва : Росзоветснабпром, 2002. – Т. 1. – 551 с. – ISBN 5-93444-003-9.

15. Ветеринарно-санитарные аспекты предупреждения рисков возникновения инфекционных заболеваний / С. В. Шабунин, Л. П. Бессонова, П. А. Паршин, В. И. Котарев. – DOI 10.24411/0235-2451-2019-10108 // Достижения науки и техники АПК. – 2019. – Т. 33, № 1. – С. 34–37.

16. Ветеринарно-санитарные требования при проектировании, строительстве, реконструкции и эксплуатации животноводческих помещений РД-АПК 3.10.07.05-17 : утверждены Министерством сельского хозяйства РФ 23 мая 2017 г. // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

17. Ветеринарные правила перемещения, хранения, переработки и утилизации биологических отходов : утверждены Приказом Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 26.10.2020 № 626 // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

18. Ветеринарные правила содержания крупного рогатого скота в целях их воспроизводства, выращивания и реализации : утверждены Приказом Минсельхоза России от 13 декабря 2016 г. № 551 // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

19. Влияние препарата баксин-вет на становление микробиоценоза кишечника и заболеваемость новорожденных телят острыми кишечными болезнями / А. В. Скориков, Н. Ю. Басова, В. В. Пачина [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2014. – №4. – С. 8–11.

20. Волкова, М. В. Применение экспериментальной вакцины против эшерихиоза сельскохозяйственных животных / М. В. Волкова, М. Л. Малинин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии : научно-теоретический журнал. – 2014. – № 4 (28). – С. 70–72. – URL : <http://lib.ugsha.ru:8080/handle/123456789/977>. – Дата публикации : декабрь 2014. – ISSN 1816-4501.

21. Выбор вакцины против колибактериоза (эшерихиоза) телят / П. А. Красочко, Я. П. Яромчик, Н. В. Сеница [и др.] // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции / Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» , Государственное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии». – Витебск, 2020. – С. 72–75.

22. Гематологические показатели свободных от патогенной флоры крыс CD (SPRAGUE DAWLEY) и мышей CD 1 в норме / И. Н. Кравченко, О. Н. Хохлова, Н. Н. Кравченко [и др.] // Биомедицина. – 2008. – № 1(2). – С. 20–30.

23. Голикова, А. А. Изучение чувствительности возбудителя колибактериоза телят к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп / А. А. Голикова, О. А. Манжурина // Инновационные технологии и технические средства для АПК : материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов / Воронежский государственный аграрный университет. – Воронеж, 2020. – С. 65–68.

24. ГОСТ Р 58816-2020. Нежелательные явления при применении лекарственных средств для ветеринарного применения : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 февраля 2020 г. № 74-ст : введен впервые : дата введения 2020-07-01 / разработан Некоммерческой организацией «Союз предприятий зообизнеса» (СПЗ) // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

25. Гоцкало, О. С. Особенности проявления эшерихиоза сельскохозяйственных и диких животных / О. С. Гоцкало // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации : сборник статей XL Международной научно-практической конференции / Дальневосточный государственный аграрный университет. – Пенза, 2020. – С. 295–297.

26. Джупина, С. И. О факторных инфекционных болезнях продуктивных животных / С. И. Джупина // Национальная ассоциация ученых (НАУ). – 2015. – Т. VIII (13). – С. 90–94.

27. Диагностика и коррекция иммунодефицитов молодняка крупного рогатого скота : методические рекомендации / В. А. Антипов, Н. Ю. Басова, М. П. Семенов [и др.] ; Департамент сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности Краснодарского края, Государственное научное учреждение Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного институтат. – Краснодар : Краснодар. НИВИ, 2009. – 58 с. : табл.
28. Диагностика эшерихиоза животных : учебное пособие / А. А. Шевченко, О. Ю. Черных, Л. В. Шевченко [и др.]. – Краснодар : КубГАУ, 2013. – 22 с.
29. Ермаков, В. В. Действие условно-патогенных и патогенных микроорганизмов у крупного рогатого скота в Самарской области / В. В. Ермаков, Ю. А. Курлыкова // Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных : сборник научных трудов ФГБНУ КНЦЗВ по материалам международной научно-практической конференции. – Краснодар, 2018. – Вып. 7 (1). – С. 179–183.
30. Жданова, И. Н. Колибактериоз крупного рогатого скота в Пермском крае: распространенность, источники возбудителя и его биологические особенности / И. Н. Жданова, В. В. Мокрушин, М. В. Кузнецова. – DOI 10.15389/agrobiology.2022.4.776 // Сельскохозяйственная биология. – 2022. – Т. 57, № 4. – С. 776–790.
31. Заразная патология крупного рогатого скота и ее доминанты / Ш. Н. Ибрагимов, Г. А. Аликова, Н. В. Филиппов [и др.] // Главные эпизоотологические параметры популяции животных : сборник научных трудов ФГБОУ ВПО НГСХА, представленных на 2-й сессии Международной научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2015. – С. 305–311.
32. Зароза, В. Г. Эшерихиоз телят / В. Г. Зароза. – Москва : Агропромиздат, 1991. – 238 с. – ISBN 5-10-002356-2.
33. Захарова, Ю. Н. Оценка динамики эпизоотологической обстановки Краснодарского края по заболеваемости телят эшерихиозом / Ю. Н. Захарова, Д. С. Макарова // Научный диалог: молодой ученый : сборник научных трудов по материалам III Международной научной конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 45–47.

34. Иванов, А. И. Эпизоотология, клинико-морфологическое проявление и совершенствование средств и методов лечения эшерихиоза (колибактериоза) телят / А. И. Иванов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2019. – № 4 (78). – С. 171–173. – ISSN 2073-0853.

35. Иванов, О. В. Вариабельность чувствительности условно-патогенной микрофлоры к антибактериальным средствам при болезнях телят / О. В. Иванов, Д. Ю. Костерин, Л. Э. Мельникова // Вестник АПК Верхневолжья / Ярославский государственный аграрный университет. – 2019. – № 4 (48). – С. 27–31. – ISSN 1998-1635.

36. Идентификация энтеробактерий и стафилококков : информационные материалы / составители : В. А. Сасова, Н. В. Залесских. – Нижний Новгород : ООО «НПО Диагностические системы», 2007. – 28 с.

37. Изменение гематологических и биохимических показателей крови при экспериментальном эшерихиозе / А. Х. Шантыз, П. В. Мирошниченко, Е. В. Садикова, В. В. Меньшенин // Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных : материалы Международной научно-практической конференции / Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – Краснодар, 2018. – № 7 (1). – С. 233–237.

38. Использование иммуномодуляторов новорожденным телятам / Н. Н. Гугушвили, В. М. Гугушвили, А. Ф. Инюкин, Т. А. Инюкина // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии и фармации : материалы межрегиональной научно-практической конференции / Кубанский государственный аграрный университет, Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт. – Краснодар, 2012. – С. 72–74.

39. Исследование количественного и видового состава бактерий при дисбактериозах кишечника телят / И. А. Кондакова, Е. М. Ленченко, Ю. В. Ломова [и др.] // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2017. – № 3 (35). – С. 38–43.

40. Карташов, С. Н. Результаты оценки объема циркулирующей крови у телят больных колибактериозом / С. Н. Карташов, А. А. Миронова, Ю. В. Нешумаева // Ветеринарная патология. – 2011. – № 1-2 (36). – С. 34–35. – ISSN 2949-4826.

41. Каталог LGC // Standards of National Measurement Institute for chemical and bioanalytical measurements : [сайт]. – 2021. – URL : <https://www.lgcstandards.com/RU/ru/Pharmaceutical/cat/279492/> (дата обращения : 21.03.2023).

42. Каталог микроорганизмов – ВКПМ // Национальный биоресурсный центр Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов (БРЦ ВКПМ) НИЦ «Курчатовский институт» : [сайт]. – 2021. – URL : <https://vkpm.genetika.ru/katalog-mikroorganizmov/b-6645/> (дата обращения : 21.03.2023).

43. Кильметова, И. Р. Пробиотическая кормовая добавка Родафен в кормлении крупного рогатого скота / И. Р. Кильметова, Б. П. Струнин, И. А. Родин // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – Краснодар, 2018. – Т. 7, № 1. – С. 264–268. – ISSN 2304-9820.

44. Клинические признаки и патоморфологические изменения при эшерихиозе телят / А. А. Шевченко, Д. Ю. Зеркалев, А. В. Торопыно [и др.] // Ветеринарная патология. – 2018. – № 4 (66). – С. 19–28. – ISSN 2949-4826.

45. Колганова, Т. В. Корректирующее действие пробиотиков при экспериментальном дисбактериозе : специальность 03.00.07 «Микробиология», 03.00.15 «Генетика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Колганова Татьяна Владимировна ; Российский университет Дружбы народов. – Москва, 2003. – 139 с.

46. Колычев, Н. М. Иммунология : учебное пособие / Н. М. Колычев, Р. Г. Госманов, Р. Х. Равилов. – Санкт Петербург : Лань, 2018. – 188 с. – ISBN 978-5-8114-2593-8.

47. Компаченко, А. С. Колибактериоз (эшерихиоз) телят в Ростовской области (эпизоотология, диагностика, профилактика, меры борьбы) : 16.00.03 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксинологией и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Компанченко Алексей Сергеевич ; Ставропольский государственный аграрный университет. – Ставрополь, 2005. – 24 с. – Место защиты : Ставропольский государственный аграрный университет.

48. Кондакова, И. А. Исследование нозологического профиля инфекционной патологии телят / И. А. Кондакова, Е. М. Ленченко, Ю. В. Ломова // Вестник

Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2017. – № 2 (34). – С. 17–21.

49. Кощаев, А. Г. Диагностика и лечение эшерихиоза телят / А. Г. Кощаев, Н. Н. Гугушвили, А. А. Трошин. – DOI : 10.21515/1999-1703-100-223-230 // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – Вып. 100. – С. 223–230. – ISSN 1999-1703.

50. Кощаев, А. Г. Моделирование и лечение экспериментального эшерихиоза мышей / А. Г. Кощаев, Н. Н. Гугушвили, А. А. Трошин. – DOI : 10.21515/1999-1703-99-241-249 // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – Вып. 99. – С. 241–249. – ISSN 1999-1703.

51. Кощаев, А. Г. Усовершенствование лечения эшерихиоза телят цефалоспорином IV поколения / А. Г. Кощаев, Н. Н. Гугушвили, А. А. Трошин. – DOI : 10.36871/vet.zoo.bio.202308007 // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2023. – № 8. – С. 57–65.

52. Красочко, П. А. Анализ эпизоотической ситуации в животноводческих хозяйствах Республики Беларусь по инфекционным пневмоэнтеритам телят / П. А. Красочко, М. А. Понаськов // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции (г. Витебск, 3–5 ноября 2021 г.) / Витебская государственная академия ветеринарной медицины, Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии. – Витебск, 2021. – С. 61–64. – ISBN 978-985-591-134-1.

53. Красочко, П. А. Влияние пробиотического препарата на основе продуктов метаболизма симбионтных бактерий и наночастиц биоэлементов на микробиоценоз у телят / П. А. Красочко, М. А. Понаськов. – DOI : 10.17238/issn2541-8203.2018.4.53 // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 4 (5). – С. 53–58. – ISSN 2541-8203.

54. Красочко, П. А. Этиологическая структура возбудителя колибактериоза (эшерихиоза) телят / П. А. Красочко, Я. П. Яромчик, П. П. Красочко // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2020. – № 2 (13). – С. 35–38. – ISSN 2413-2187.

55. Крылов, В. П. Система управления здоровьем новорожденных телят / В. П. Крылов, А. В. Пашкин, В. В. Сочнев // Ветеринарная патология. – 2006. – № 1 (16). – С. 31–34. – ISSN 2949-4826.
56. Кубанское экологическое предприятие : [сайт]. – Краснодар, 2021. – URL : <http://www.bio23.ru/> (дата обращения : 21.03.2023).
57. Кузьмин, Г. Н. Влияние мирамистина на развитие резистентности *E. coli* O141, *S. cholerae suis* и *St. aureus* к антибиотикам / Г. Н. Кузьмин, А. М. Скогорева, О. В. Попова // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 1. – С. 24–26.
58. Кульмакова, Н. И. Продуктивные качества крупного рогатого скота и сохранность молодняка при коррекции иммунитета / Н. И. Кульмакова, Р. М. Мударисов, И. Н. Хакимов. – Санкт-Петербург : Лань, 2019. – 156 с. – ISBN 978-5-8114-3450-3.
59. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции : справочник / составители : Б. И. Антонов, В. В. Борисова, П. М. Волкова [и др.] ; под ред. Б. И. Антонова. – Москва : Агропромиздат, 1986. – 351 с.
60. Лашин, А. П. Фитокоррекция окислительного стресса у новорожденных тегематолят : монография / А. П. Лашин, Н. В. Симонова, Н. П. Симонова. – Благовещенск : Дальневосточный ГАУ, 2016. – 276 [1] с. – ISBN 978-5-9642-0324-7.
61. Лебедев, М. Н. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотика на основе штамма *Enterococcus faecium* L-3 при энтерите телят : специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Лебедев Максим Николаевич ; Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург, 2022. – 138 с.
62. Лечебно-профилактическая эффективность гипериммунной сыворотки против анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят / А. Г. Спиридонов, Д. Д. Насретдинов, Н. Г. Спиридонов [и др.] // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар : ИД-ЮГ, 2016. – С. 335–338.

63. Лечение и профилактика при колибактериозе телят / С. Ш. Абдулмагомедов, А. А. Рашидов, А. Д. Алиев [и др.] // Ветеринарная патология. – 2009. – № 2 (29). – С. 49–50. – ISSN 2949-4826.

64. Литвинова, А. Р. Распространение бактериальных инфекционных болезней крупного рогатого скота в Краснодарском крае и специфическая профилактика / А. Р. Литвинова, А. А. Шевченко // Вестник научно-технического творчества молодежи Кубанского ГАУ : материалы научно-исследовательских работ / Кубанский государственный аграрный университет. В 4-х томах. Т. 4. – Краснодар, 2018. – С. 38–42.

65. Литвинова, А. Р. Распространение *E. coli* в Краснодарском крае / А. Р. Литвинова, А. А. Шевченко. – DOI : 10.17238/issn2072-6023.2020.1.44 // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии / Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины. – 2020. – № 1. – С. 44–45.

66. Лиходед, В. Г. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В. Г. Лиходед, В. М. Бондаренко. – Москва : Медицина, 2007. – 216 с. – ISBN 5-225-04693-2.

67. Ломова, Ю. В. Превалентность и инцидентность эшерихиоза телят / Ю. В. Ломова // Actualscience. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 9–10.

68. Ломова, Ю. В. Изучение территориальных и временных границ эпизоотического проявления эшерихиоза телят по рязанской области / Ю. В. Ломова, И. А. Кондакова. – DOI : 10.17513/spno.122-20955 // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – С. 777. – ISSN 2070-7428.

69. Ломова, Ю. В. Мониторинг эпизоотической ситуации по болезням органов пищеварения телят, вызываемым патогенными энтеробактериями / Ю. В. Ломова // Инновационные тенденции развития российской науки : материалы XIII Международной научно-практической конференции молодых ученых / Красноярский государственный аграрный университет. – Красноярск, 2020. – Т. 1. – С. 76–80.

70. Мартыненко, Я. Н. Влияние основных факторов патогенности кишечной палочки на развитие болезни при эшерихиозе / Я. Н. Мартыненко, А. С. Тищенко // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : материалы 73-й научно-

практической конференции студентов по итогам НИР за 2017 год / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2018. – С. 193–195.

71. Мартыненко, Я. Н. Основные механизмы развития болезни при эшерихиозе / Я. Н. Мартыненко, В. В. Кремьянский // Интеграция науки и практики в современных условиях : материалы Международной научно-практической конференции. – Нефтекамск, 2017. – С. 44-48.

72. Мартыненко, Я. Н. Совершенствование профилактики острых кишечных болезней у телят и поросят / Я. Н. Мартыненко, И. А. Родин, А. С. Тищенко // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : материалы 75-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2019 год / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2020. – С. 102–104.

73. Медведев, А. П. Вирулентность и иммуногенность эшерихий / А. П. Медведев, А. М. Юдасин // Ученые записки учреждения образования «Витебская орденна «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины. – 2010. – Т. 46, № 2. – С. 153–156. – ISSN 2078-0109.

74. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий : (утверждена Департаментом ветеринарии).

75. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А. Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий [и др.]. – Воронеж : Истоки, 2005. – 115 с.

76. Методические указания 13.-7-2/2117 по бактериологической диагностике эшерихиоза (эшерихиоза) животных. – Москва : Минсельхоз России, Департамент ветеринарии, 2000. – 17 с.

77. Методические указания по определению чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных / Министерство сельского хозяйства СССР, Главное управление ветеринарии, Всесоюзный институт экспериментальной ветеринарии. – Москва : [б. и.], 1972. – 13 с.

78. Микробиология : учебное пособие / А. А. Шевченко, Л. В. Шевченко, О. Ю. Черных, Т. А. Ширванян ; Кубанский государственных аграрный университет. – Краснодар : КубГАУ, 2009. – 143 с.

79. Минсельхозпрода РФ 21 февраля 1997 г. : [сайт]. – Москва, 2023. – URL : <https://base.garant.ru/2160213/?ysclid=ld48kir518329623194> (дата обращения : 21.03.2023).

80. Миронова, А. А. Состояние кислотно-основного равновесия плазмы крови у телят при колибактериозе / А. А. Миронова, С. Н. Карташов, Ю. В. Нешумаева // Ветеринарная патология. – 2011. – № 1-2 (36). – С. 47–49. – ISSN 2949-4826.

81. Мирошников, М. В. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях / М. В. Мирошников, М. Н. Макарова. – DOI : 1029296/2618723X // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 3. – С. 63–69.

82. Многофункциональные моющие средства. Каталог продукции. – Краснодар : НПП Флореаль, 2018. – 15 с.

83. Молокова, А. В. Диагностика бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта животных : (обзор литературы) / А. В. Молокова, Н. А. Кольберг, О. Г. Петрова // Агропродовольственная политика России. – 2012. – № 9. – С. 69–79. – ISSN 2227-0280.

84. Мониторинг инфекционных болезней у крупного рогатого скота на Северном Кавказе / Л. В. Шевченко, Ю. Д. Дробин, О. Ю. Черных [и др.]. – DOI : 10.18411/lj-10-2019-46 // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – № 55-3. – С. 40–44.

85. Мороз, А. А. Эффективность экстракта березовой коры при эшерихиозе / А. А. Мороз // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2014. – Т. 3, № 7. – С. 453–457.

86. Морфобиохимические показатели крови при эшерихиозе телят / Е. П. Долгов, А. В. Субачев, А. Г. Коцаев [и др.] // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : материалы X Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 120-летию И. С. Косенко / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2017. – С. 183–184.

87. Моторыгин, А. В. Этиологическая структура, морфофункциональная характеристика эшерихиоза телят : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микро-

биология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Моторыгин Антон Валерьевич ; Московский государственный университет пищевых производств. – Москва, 2011. – 23 с. – Место защиты : Московский государственный университет пищевых производств.

88. Насертдинов, Д. Д. Разработка и оценка эффективности полиспецифической гипериммунной сыворотки против анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Насертдинов Динар Дамирович ; Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – Казань, 2018. – 142 с.

89. Об охране окружающей среды : Федеральный закон от 10.01.2002 № 7-ФЗ // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

90. Олейник, А. Расстройства желудочно-кишечного тракта у телят раннего возраста / А. Олейник // Ветеринария. – 2009. – № 1. – С. 9–10.

91. Олейник, А. Неонатальные диареи телят / А. Олейник // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 2. – С. 26–28. – ISSN 0026-9034.

92. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – Москва, 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.

93. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Рекомендации. Версия 2021-01. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Смоленск ; Москва, 2021. – 222 с.

94. Оробец, В. А. Эффективность терапии желудочно-кишечных болезней телят / В. А. Оробец, О. И. Севостьянова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии : материалы Международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 100-летию со

дня основания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина». – Москва, 2019. – С. 152–154.

95. ОФС.1.7.2.0008.15 Определение концентрации микробных клеток // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. – Москва, 2018. – Т. 2. – С. 624–636.

96. Оценка эпизоотической ситуации в условиях среднего Поволжья / О. С. Елетина, Ю. В. Пашкина, А. В. Пашкин [и др.] // Вестник Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 3 (19). – С. 28–32. – ISSN 2306-8647.

97. Патент № 2226390 С 2 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/00, А 61 Р 1/100. Комбинированный препарат для лечения острых желудочно-кишечных болезней телят, протекающих с признаками диареи : № 2000103107/13 : заявл. 08.02.2000 : опубл. 10.04. 2004, Бюл. № 10 / Ургуев К. Р., Нуратинов Р. А., Нажалов М. И. ; заявитель и патентообладатель Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт. – 6 с.

98. Патент № 2612081 С 1 Российская Федерация, МПК А 61 К 39/12, А 61 К 31/245, А 61 Р 31/12. Способ профилактики колибактериоза у телят : № 2016103513 : заявл. 03.02.2016 : опубл. 02.03.2017, Бюл. № 7 / Черницкий А. Е., Шахов А. Г., Золотарев А. И. ; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии). – 5 с.

99. Патент № 2758066 С 1 Российская Федерация, МПК А 61 К 35/744, С 12 N 1/20. Средство для лечения эшерихиоза и цитробактериоза молодняка крупного рогатого скота в раннем постнатальном онтогенезе : № 2020140502 : заявл. 08.12.2020 : опубл. 26.10.2021, Бюл. № 30 / Самойленко В. С., Ожередова Н. А., Скрипкин В. С., Симонов А. Н., Светлакова Е. В. ; заявитель и патентообладатель Ставропольский государственный аграрный университет. – 5 с.

100. Патоморфологические изменения при внутриутробном колибактериозе у телят / А. А. Миронова, С. М. Сулейманов, О. Б. Павленко [и др.]. – DOI : 10.17238/issn2541-8203.2021.4.105 // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2021. – № 4 (17). – С. 105–115.

101. Перечень ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), максимально допустимые уровни остатков которых могут содержаться в не переработанной пищевой продукции животного происхождения : утвержденный Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28 : [сайт]. – Москва, 2023. – URL : <http://www.eurasiancommission.org/> (дата обращения : 21.03.2023).

102. Пименов, Н. В. Определение доброкачественности и биологической ценности мяса телят при лечении эшерихиоза / Н. В. Пименов, Ю. В. Петрова, Э. У. Шихбабаев // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 2 (22). – С. 16–19. – ISSN 2075-1818.

103. Пирожков, М. К. Современное состояние отечественного рынка вакциннопрепаратов против колибактериоза животных / М. К. Пирожков, А. А. Галиакбарова, Н. В. Пименов. – DOI : 10.36871/vet.zoo.bio.202202002 // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2022. – № 2. – С. 12–20.

104. Показатели иммунитета при эшерихиозе телят / Н. Н. Гугушвили, А. Г. Коццаев, А. А. Трошин, Т. А. Ш. М. Имбаби // Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов : сборник тезисов по материалам V Международной конференции / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2020. – С. 20.

105. Порядок назначения лекарственных препаратов для ветеринарного применения : утвержден Приказом Минсельхоза России от 2 ноября 2022 г. № 776 // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

106. Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквива-

лентности лекарственного препарата для ветеринарного применения : утверждены Приказом Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. № 101 // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

107. Прасолова, Д. В. Способы специфической профилактики и контроля неонатальной диареи крупного рогатого скота / Д. В. Прасолова, А. А. Лычко, Д. В. Машнин // Актуальные проблемы ветеринарной науки и практики : материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции / Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина. – Омск, 2021. – С. 175–177.

108. Применение дезинфицирующего средства Роксацин в телятниках, неблагополучных по эшерихиозу / М. А. Шаймухаметов, А. И. Иванов, Б. П. Струнин, И. Р. Кильметова // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 5. – С. 25–26.

109. Профилактическая и терапевтическая активность сыворотки против пастереллеза, сальмонеллеза, эшерихиоза, парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота / Е. В. Сусский, М. К. Пирожков, Е. В. Викторова [и др.] // Ветеринарный врач. – 2011. – № 5. – С. 21–24. – ISSN 1998-698X.

110. Распространение бактериальных инфекций крупного рогатого скота в Краснодарском крае и их профилактика / А. А. Шевченко, А. Р. Литвинова, О. Ю. Черных, Е. Р. Украина. – DOI : 10.21515/1999-1703-70-136-141 // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 70. – С. 136–141. – ISSN 1999-1703.

111. Распространение и этиологическая структура эшерихиоза в Краснодарском крае / А. В. Скориков, В. Н. Шевкопляс, В. И. Терехов, А. Ф. Дмитриев // Вестник ветеринарии. – 2004. – № 2 (29). – С. 14–17. – ISSN 2071-3096.

112. Рациональное применение ветеринарных препаратов на Кубани. Каталог продукции / составитель : А. Н. Трошин. – Тимашевск : ООО НПВП Ветфарм, 2019. – 48 с.

113. Россельхознадзор России : [сайт]. – Москва, 2023. – URL : <http://www.fsvps.ru> (дата обращения : 21.03.2023).

114. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» ; под общ. ред. Р. У. Хабриева. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с. – ISBN 5-225-04219-8.

115. Сазонова, Е. А. Устойчивость к лекарственным препаратам выделенных патогенов / Е. А. Сазонова, Н. А. Солдатенко // Ветеринария Северного Кавказа. – 2021. – № 1. – С. 50–54.

116. Сайфутдинов, Р. Ф. Повышение колострального иммунитета телят к колибактериозу с использованием «Стимулина» : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Сайфутдинов Руслан Фавадисович ; Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана. – Казань, 2018. – 112 с.

117. Светоч, Э. А. Факторы патогенности возбудителей эшерихиозов сельскохозяйственных животных : специальность 16.00.03 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Светоч Эдуард Арсеньевич ; Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов. – Москва, 1992. – 42 с. – Место защиты : Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов.

118. Свириденко, Г. М. Молоко-сырье и молочные продукты – значимый источник пищевых токсикоинфекций / Г. М. Свириденко // Молочная промышленность. – 2009. – № 7. – С. 78–82. – ISSN 1019-8946.

119. Сетдеков, Р. А. Разработка новых средств специфической профилактики и лечения эшерихиозов телят и поросят : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора

ветеринарных наук / Сетдеков Ринат Абдулхакович ; Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – Казань, 2014. – 46 с. – Место защиты : Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана.

120. Симонян, Г. А. Ветеринарная гематология / Г. А. Симонян, Ф. Ф. Хисамудинов ; под ред. Г. А. Симоняна ; Российская академия сельскохозяйственных наук. – Москва : Колос, 1995. – 254 с. – ISBN 5-10-002948-X .

121. Скляр, О. Д. Этиологическая структура эшерихиоза телят в Рязанской области / О. Д. Скляр, А. В. Моторыгин // Ветеринария Кубани. – 2011. – № 6. – С. 5–7.

122. Справочник ветеринарных препаратов компании ИнноВет. – Москва : ООО ИнноВет, 2018. – 124 с.

123. Справочник Видадь Ветеринар 2019. Лекарственные средства для ветеринарного применения в России. – Москва : АстраФармСервис, 2019. – 352 с. – ISBN 9785950027352.

124. Сравнительная терапевтическая эффективность тилоколина при различных путях введения / Л. В. Ческидова, И. В. Брюхова, Н. А. Григорьева, Е. И. Пономарева // Исследование различных направлений современной науки : материалы XXXVI Международной научно-практической конференции. – Москва, 2018. – С. 241–243.

125. Степанов, В. Г. Применение методов непараметрической статистики в исследованиях сельскохозяйственной биологии и ветеринарной медицины : учебное пособие / В. Г. Степанов. – Санкт-Петербург : Лань, 2019. – 56 с. – ISBN 978-5-8114-3269-1.

126. Теоретическая и практическая иммунология : учебное пособие / М. Ш. Азаев, О. П. Колесникова, В. Н. Кисленко [и др.]. – Санкт-Петербург : Лань, 2015. – 320 с. – ISBN 978-5-8114-2471-9.

127. Терехов, В. И. Эпизоотическая ситуация по колибактериозу телят в Краснодарском крае / В. И. Терехов // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 3. – С. 15–18.

128. Терехов, В. И. Этиопатогенетическая фармакотерапия смешанной кишечной инфекции у новорожденных телят : специальность 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией», 16.00.03 «Ветеринарная микробиология, эпизоотология, вирусология, микология и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Терехов Владимир Иванович ; Краснодарская научно-исследовательская ветеринарная станция. – Воронеж, 2000. – 305 с.

129. Тищенко, А. С. Специфическая профилактика эшерихиоза, вызванного энтеротоксигенными вариантами *Escherichia coli* / А. С. Тищенко, Е. И. Семенова. – DOI : 10.24412/cl-33489 // Эффективное животноводство. – 2022. – № 2 (177). – С. 62–63.

130. Тищенко, А. С. Влияние обезвреженных форм экзотоксинов кишечной палочки на гуморальные факторы защиты у животных / А. С. Тищенко, А. Г. Кощаев, В. И. Терехов. – DOI : 10.33861/2071-8020-2021-3-15-16 // Ветеринария Кубани. – 2021. – № 3. – С. 15–16.

131. Тищенко, А. С. Энтеротоксигенный эшерихиоз и его специфическая профилактика / А. С. Тищенко // Итоги научно-исследовательской работы за 2021 год : материалы Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Кубанского государственного аграрного университета. – Краснодар, 2022. – С. 207–208.

132. Тищенко, А. С. Влияние инактивированных токсинов кишечной палочки на показатели крови у животных / А. С. Тищенко, Е. Н. Новикова, А. В. Степаненко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 79. – С. 214–220.

133. Тищенко, А. С. Изменение гематологических показателей у животных после введения им инактивированных токсинов *escherichia coli* / А. С. Тищенко, В. И. Терехов // Ветеринария Кубани. – 2017. – № 4. – С. 6–9.

134. Торопыно, А. В. Биохимические свойства выделенных из фецес культур *E. coli* и чувствительность эшерихий к антибиотикам / А. В. Торопыно, А. А. Шевченко // Ветеринарная патология. – 2020. – № 1 (71). – С. 32–40. – ISSN 2949-4826.

135. Торопыно, А. В. Эшерихиоз крупного рогатого скота в Ростовской области / А. В. Торопыно, А. А. Шевченко // Год науки и технологий 2021 : материалы Всероссийской научно-практической конференции / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2021. – С. 77.

136. Требухов, А. В. Кетоз коров и телят (патогенетические особенности, методы диагностики и прогнозирования) : специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Требухов Алексей Владимирович ; Алтайский государственный аграрный университет. – Барнаул, 2017. – 38 с. – Место защиты : Алтайский государственный аграрный университет.

137. Трошин, А. А. Актуальность разработки антимикробных средств для лечения эшерихиоза телят / А. А. Трошин // Science and technology innovations : материалы III Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2020. – С. 183–185.

138. Трошин, А. А. Разработка дисков и определение чувствительности *E. coli* к цефкиному / А. А. Трошин // Наукосфера. – 2022. – № 6-1. – С. 71–74.

139. Трошин, А. Н. Рациональное применение ветеринарных препаратов / А. Н. Трошин, А. А. Трошин. – Тимашевск, 2019. – 48 с.

140. Трошин, А. А. Разработка препарата цефанекс для лечения эшерихиоза телят / А. А. Трошин // Современные технологии : проблемы инновационного развития и внедрения результатов : материалы IV Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2020. – С. 134–137.

141. Трошин, А. А. Технологический регламент изготовления диагностических дисков с цефтиофура гидрохлоридом и цефкинома сульфатом : [внутренний документ компании] / А. А. Трошин ; АНО «Ветфармацевтика». – Тимашевск, 2021. – 8 с.

142. Трошин, А. Н. Нормативно-правовое регулирование ветеринарной фармации : методическое пособие по дисциплине специализации по фармации «Управление и экономика фармации» / А. Н. Трошин, В. А. Антипов. – Краснодар, 2012. – 100 с.

143. Трошин, А. Н. Краснодарскому научно-исследовательскому ветеринарному институту – 70 лет / А. Н. Трошин // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар : ИД-ЮГ, 2016. – С. 615–619.

144. Трошин, Н. А. Состояние и перспективы ветеринарной фармации : специальность 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Трошин Николай Алексеевич ; Южно-Уральский государственный аграрный университет. – Троицк, 1998. – 328 с.

145. Трошин, Н. А. Фармако-токсикологические свойства и применение биомоса-ВЖ : специальность 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Трошин Николай Алексеевич ; Южно-Уральский государственный аграрный университет. – Троицк, 1992. – 169 с.

146. Тугаринов, О. А. Средства и методы специфической профилактики, лечения и диагностики эшерихиоза животных : специальность 16.00.03 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Тугаринов Олег Алексеевич ; Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов. – Москва, 1998. – 416 с.

147. Утц, С. А. Колостральный иммунитет у новорожденных телят в норме и при диспепсии : специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Утц Светлана Алексеевна ; Алтайский государственный аграрный университет. – Барнаул, 2020. – 15 с. – Место защиты : Алтайский государственный аграрный университет.

148. Фармакопея Евразийского экономического союза : утверждена Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. №100 //

КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 1997– . – Загл. с титул. экрана.

149. ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера : официальный сайт. – Санкт-Петербург. – URL : <http://www.dntpasteur.ru/> (дата обращения : 25.03. 2023).

150. Федоров, Ю. Н. Этиологическая структура и иммунопрофилактика желудочно-кишечных болезней телят в ранний постнатальный период / Ю. Н. Федоров, А. А. Частов // Материалы Международной научно-практической конференции / Самарская НИВС Россельхозакадемии. – Самара, 2009. – С. 506–512.

151. Филиппов, Н. В. Основные доминанты нозологического профиля различной патологии крупного рогатого скота на приграничных территориях республики Казахстан / Н. В. Филиппов, О. В. Козыренко, Ш. М. Ибрагимов // 150 инноваций совершенствования ветеринарного обеспечения сельских и городских территорий : материалы Международного агробиотехнологического симпозиума, посвященного 80-летию члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ В. В. Сочнева / ВПО ФГБОУ «Нижегородская ГСХА». – Нижний Новгород, 2016. – С. 393–399.

152. Циммер, К. Микрокосм: *E. coli* и новая наука о жизни : монография / К. Циммер ; пер. с англ. – Москва : Альпина паблишер, 2016. – 394 с. – ISBN 978-5-91671-269-8.

153. Цыркунов, В. М. Эшерихиозы в современных условиях / В. М. Цыркунов, Н. В. Пронько, Т. В. Якусевич // Здоровоохранение (Минск). – 2012. – № 5. – С. 36–40. – ISSN 1027-7218.

154. Чалненко, А. Профилактика неонатальной диареи телят / А. Чалченко // Животноводство России. – 2018. – № 7. – С. 31–32.

155. Черновская, А. А. Фармако-токсикологические свойства салура и его применение при эшерихиозах и гастроэнтеритах телят и поросят : специальность 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Черновская Анна Александровна ; Кубанский государственный аграрный университет. – Крас-

нодар, 2009. – 23 с. – Место защиты : Кубанский государственный аграрный университет.

156. Ческидова, Л. В. Экспериментальная терапия колибактериоза телят / Л. В. Ческидова, Н. В. Мельникова, А. А. Корчагина // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции : материалы VI Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I». – Воронеж, 2022. – С. 322–325.

157. Шабунин, С. В. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность тилоколина при эшерихиозе и сальмонеллезе телят / С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, В. И. Беляев // Ветеринария. – 2010. – № 1. – С. 48–52. – ISSN 0042-4846.

158. Шаймухаметов, М. А. Динамика и терапевтические мероприятия при колибактериоза молодняка крупного рогатого скота / М. А. Шаймухаметов, А. И. Иванов. – DOI : 10.31563/2308-9644 // Российский электронный научный журнал. – 2020. – № 4 (38). – С. 29–35. – URL : <https://el-journal.bsau.ru>. – Дата публикации : апрель 2020 г. – ISSN 2308-9644.

159. Шаймухаметов, М. А. Нозологический профиль и терапия эшерихиоза телят / М. А. Шаймухаметов // Зыкинские чтения : материалы Национальной научно-практической конференции, посвященной памяти доктора медицинских наук, профессора Леонида Федоровича Зыкина. – Саратов, 2021. – С. 279–282.

160. Шаймухаметов, М. А. Лечение эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота путем коррекции гематологического и иммунологического статуса / М. А. Шаймухаметов. – DOI : 10.31563/1684-7628 // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2021. – № 2 (58). – С. 86–90. – ISSN 1684-7628.

161. Шаймухаметов, М. А. Сравнительная терапевтическая эшерихиоза телят с использованием пробиотических препаратов / М. А. Шаймухаметов // Состояние и перспективы увеличения производства высококачественной продукции сельского хозяйства : материалы I совместной с институтом животноводства Таджикской академии сельскохозяйственных наук Международной научно-практической конференции / Башкирский государственный аграрный университет. – Уфа, 2017. – С. 216–219.

162. Шаймухаметов, М. А. Эпизоотология и лечебно-профилактические мероприятия при эшерихиозе телят в Республике Башкортостан : специальность 06.02.02 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Шаймухаметов Марат Андреевич ; Башкирский государственный аграрный университет». – Уфа, 2019. – 131 с.

163. Шаймухаметов, М. А. Эпизоотология и этиология эшерихиоза телят / М. А. Шаймухаметов, А. И. Иванов. – DOI : 10.31563/2308-9644 // Российский электронный научный журнал. – 2018. – № 3 (29). – С. 228–236. – URL : <https://el-journal.bsau.ru>. – Дата публикации : март 2018 г. – ISSN 2308-9644.

164. Шаймухаметов, М. А. Эффективность комплексного применения пробиотиков при терапии эшерихиоза телят / М. А. Шаймухаметов // Наука молодых – инновационному развитию АПК : материалы XIII Национальной научно-практической конференции молодых ученых / Министерство сельского хозяйства Российской Федерации, Башкирский государственный аграрный университет, совет молодых ученых. – Уфа, 2020. – С. 247–249.

165. Шантыз, А. Х. Динамика гематологических и биохимических показателей крови у кроликов при экспериментальном эшерихиозе / А. Х. Шантыз, П. В. Мирошниченко, Е. С. Садикова // Новости науки в АПК. – 2018. – № 2-1 (11). – С. 518–519.

166. Шантыз, А. Х. Изменения в органах и тканях кроликов при экспериментальном эшерихиозе / А. Х. Шантыз, Е. С. Садикова // Новости науки в АПК. – 2018. – № 2-1 (11). – С. 515–517.

167. Шахов, А. Г. Оптимизация процесса формирования кишечного микробиоценоза у новорожденных телят для профилактики желудочно-кишечных болезней / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, Т. А. Ерина // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2014. – № 6. – С. 50–53. – ISSN 0869-6128.

168. Шевченко, А. А. Роль коров в распространении патогенных эшерихий потомству / А. А. Шевченко, А. В. Торопыно, Л. В. Шевченко // Ветеринарная патология. – 2021. – № 1 (75). – С. 14–18. – ISSN 2949-4826.

169. Шевченко, А. А. Биологическое исследование при эшерихиозе / А. А. Шевченко, А. В. Торопыно, Л. В. Шевченко. – DOI : 10.21515/1999-1703-71-97-102 // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 71. – С. 97–102. – ISSN 1999-1703.

170. Шевченко, А. А. Антибиотикочувствительность эшерихий / А. А. Шевченко, А. В. Торопыно // Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов : материалы II Международной конференции / Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2018. – С. 50.

171. Шевченко, А. А. Курс лекций по дисциплине ветеринарная микробиология / А. А. Шевченко, Н. Н. Гугушвили ; Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар : КубГАУ, 2014. – 36 с.

172. Шевченко, А. А. Терапия при эшерихиозе новорожденных телят / А. А. Шевченко, А. В. Торопыно // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 159. – С. 94–103. – URL : <http://ej.kubagro.ru/2020/05/pdf/>. – Дата публикации : 29.05.2020.

173. Шевченко, А. А. Эпизоотическая ситуация по эшерихиозу в Ростовской области / А. А. Шевченко, А. В. Торопыно // Ветеринарная патология. – 2017. – № 3. – С. 3–8. – ISSN 2949-4826.

174. Эпизоотологические аспекты острых желудочно-кишечных болезней новорожденных телят в хозяйствах Вологодской области / В. Н. Макарова, И. Н. Симанова, О. Б. Бадеева, М. В. Корюкина. – DOI : 10.30917/АТТ-VK-1814-9588-2019-2-9 // Ветеринария и кормление. – 2019. – № 2. – С. 26–27.

175. Эпизоотологический метод исследования : учебное пособие / В. В. Макаров, А. В. Святковский, В. А. Кузьмин, О. И. Сухарев. – Санкт-Петербург : Лань, 2009. – 224 с. – ISBN 978-5-8114-0903-7.

176. Эффективность фаготерапии экспериментальной эшерихиозной инфекции у мышей / А. И. Борзилов, О. В. Коробова, Т. И. Комбарова [и др.]. – DOI : 10.20953/2500-1027-2021-2-8-22 // Бактериология. – 2021. – № 6 (2). – С. 8–22.

177. Эшерихиоз сельскохозяйственных животных на территории иркутской области / А. С. Батомункуев, А. М. Аблов, И. Г. Трофимов [и др.] // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В. Р. Филиппова. – 2018. – № 3 (52). – С. 47–53. – ISSN 1997-1044.

178. Antibacterial activities in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum cephalosporin / M. Limbert, D. Isert, N. Klesel [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 1991. – Vol. 35. – P. 14–19.

179. Ashraf, R. Immune system stimulation by probiotic microorganisms / R. Ashraf, N. P. Shah // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2014. – Vol. 54, № 7. – P. 938–956.

180. Bell, R. W. The Compendium of Pharmaceuticals and Specialties : a critical analysis / R. W. Bell, J. W. Osterman. – DOI : 10.2190/RMQL-RQ29-WGHK-7V5J // Int. J. Health. Serv. – 1983. – Vol. 13(1). – P. 107–118.

181. Cefquinome Sulfate Oily Nanosuspension Designed for Improving its Bioavailability in the Treatment of Veterinary Infections / Y. Mao, Y. Chen, C. Liu [et al.]. – DOI : 10.2147/IJN.S348822 // International journal of nanomedicine. – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 2535–2553.

182. Cho, Y-I. An overview of calf diarrhea – infectious etiology, diagnosis, and intervention / Y-I. Cho, K-J. Yoon. – DOI : 10.4142/jvs.2014.15.1.1 // Journal Veterinary Science. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 1–17.

183. Clinically Relevant β -Lactam Resistance Genes in Wastewater Treatment Plants / I. Waśko, A. Kozińska, E. Kotlarska, A. Baraniak. – DOI : 10.3390/ijerph192113829 // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19, № 21. – P. 13829.

184. Cohen, B. E. Vitamin A-induced nonspecific resistance to infection / B. E. Cohen, R. J. Elin. – DOI : 10.1093/infdis/129.5.597 // J. Infect. Dis. – 1974. – Vol. 129. – P. 597–600.

185. Compendium of veterinary products : fifth edition. – North Am. Comp., MI, [USA], 1999. – 2430 p.

186. Constable, P. D. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea / P. D. Constable. – DOI : 10.1892/0891-6640(2004)18<8:auitto>2.0.co;2 // J Vet Intern Med. – 2004. – Vol. 18. – P. 8–17.

187. De Rycke, J. Rôle des souches d'*Escherichia coli* non enterotoxinogènes (K99-, ST-) dans la pathologie-neonatale du veau [Role of nonenterotoxigenic *Escherichia coli* strains (K99-,ST-) in the neonatal pathology of the calf] / J. De Rycke // *Annales de recherches veterinaires*. – 1984. – Vol. 15, № 1. – P. 75–95.

188. Effect of dietary propylene glycol or anti-ketosis supplement on biochemical parameters of cows blood plasma / N. V. Golova, O. V. Gultiaeva, V. Yu. Hudyma [et al.] // *Scientific Messenger / LNUVMB*. – 2017. – Vol. 19(79). – P. 22–26.

189. Effects of dietary supplementation with two alternatives to antibiotics on intestinal microbiota of preweaned calves challenged with *Escherichia coli* K99 / Y. Bi, C. Yang, Q. Diyn, Y. Tu. – DOI : 10.1038/s41598-017-05376-z // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 5439.

190. Formulation, Characterization and Pharmacokinetics of Long-acting Ceftiofur Hydrochloride Suspension / S. Xie, X. Zhang, W. Luo [et al.]. – DOI : 10.2174/1567201817666200903165119 // *Current drug delivery*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 224–233.

191. Fowles, J. R. A toxicological review of the propylene glycols / J. R. Fowles, M. I. Banton, L. H. Pottenyer. – DOI : 10.3109/10408444.2013.792328 // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2013. – Vol. 43(4). – P. 363–390.

192. Guliński, P. Ketone bodies – causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review / P. Guliński. – DOI : 10.14202/vetworld.2021.1492-1503 // *Vet World*. – 2021. – Vol. 14(6). – P. 1492–1503.

193. Hamilton, M. A. Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays / M. A. Hamilton, R. C. Russo. – DOI : 10.1021/es60130a004 // *Environ Sci Technol*. – 1977. – Vol. 11(7). – P. 714–719.

194. Health and growth of veal calves fed milk replacers with or without probiotics / H. M. Timmerman, L. Vulder, H. Everts [et al.]. – DOI : 10.3168/jds.S0022-0302(05)72891-5 // *J. Dairy Sci*. – 2011. – Vol. 88. – P. 2154–2165.

195. Hypovitaminosis A coupled to secondary bacterial infection in beef cattle / X. He, Y. Li, M. Li [et al.]. – DOI : 10.1186/1746-6148-8-222 // *BMC Vet Res*. – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 222.

196. In vivo activity of cefquinome against *Escherichia coli* in the thighs of neutropenic mice. / Q Shan, C. Liang, J. Wang [et al.]. – DOI : 10.1128/AAC.03446-14 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, № 10. – P. 5943–5946.

197. Investigation of the sensitivity of *E. coli* strains isolated from domestic animals to antibiotics and hemiotherapeutics in vitro / M. Gavrovic, R. Asanin, D. Mistic [et al.]. – DOI : 10.2298/AVB1101021G // Acta Veterinaria. – 2011. – Vol. 61, № 1. – P. 21–31.

198. Keykhaei, N. Frequency of k99, stx1, and stx2 Virulence Factors in *Escherichia coli* isolated from Diarrheic and Clinically Healthy Suckling Calves in Sistan and Baluchistan Province, Iran / N. Keykhaei, S. Salari, A. Rashki. – DOI : 10.22092/ari.2019.124040.1268 // Archives of Razi Institute. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 283–291.

199. Loayza, F. Factors Obscuring the Role of *E. coli* from Domestic Animals in the Global Antimicrobial Resistance Crisis: An Evidence-Based Review / F. Loayza, I. P. Graham, G. Trueba. – DOI : 10.3390/ijerph17093061 // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 3061.

200. Maini, J. *Escherichia coli* virulence factors / J. Maini. – DOI : 10.1016/j.vetimm.2012.09.032 // Vet Immunol Immunopathol. – 2013. – Vol. 152, № 2. – P. 2–12.

201. Molecular characterization of antibiotic resistance in cultivable multidrug-resistant bacteria from livestock manure / Q. Yang, T. Tian, T. Niu, P. Wang. – DOI : 10.1016/j.envpol.2017.05.073 // Environmental pollution. – 2017. – Vol. 229. – P. 188–198.

202. Pearson, G. The Pathogenesis of enteric colibacillosis in neonatal unsuckled calves / G. Pearson, E. F. Logan. – DOI : 10.1136/vr.105.8.159 // Vet. Res. – 1979. – Vol. 105, № 8. – P. 159–164.

203. Pharmacokinetic profile of Ceftiofur Hydrochloride Injection in lactating Holstein dairy cows / J. Wang, H. Peng, J. Kong [et al.]. – DOI : 10.1111/jvp.12469 // Journal of veterinary pharmacology and therapeutics. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 301–306.

204. Procedure for optimizing disk contents (potencies) for disk diffusion testing of antimicrobial agents using harmonized CLSI and EUCAST criteria / CLSI. – 2020. – URL : <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m23s> (дата обращения : 25.10.2023).

205. Quigley, J. Passive Immunity in Newborn Calves / J. Quigley // *Advances in Dairy Technology*. – 2002. – Vol. 14. – P. 273.

206. Reifen, R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent / R. Reifen. – DOI : 10.1079/PNS2002172 // *Proc Nutr Soc* . – 2002. – Vol. 61, № 3. – P. 397–400.

207. Response of newborn calves to injectable vitamins A, D and E / D. Snider, J. Gaska, D. Gockowski, R. Stuart // *J. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 92, sup. 2. – P. 814.

208. Risk factors for antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from preweaned dairy calves / A. Duse, K. P. Waller, U. Emanuelson [et al.]. – DOI : 10.3168/jds.2014-8432 // *J Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98, № 1. – P. 500–516.

209. Ruddick, J. A. Toxicology, metabolism, and biochemistry o propanediol / J. A. Ruddick. – DOI : 10.1016/0041-008x(72)90032-4 // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1972. – Vol. 21. – P. 102–111.

210. Schwarz, S. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance / S. Schwarz, E. Chaslus-Dancla. – DOI : 10.1051/vetres:2001120 // *Vet. Res.* – 2001. – № 32. – P. 201–225.

211. Serfilippi, L. M. Serum clinical chemistry and hematology reference values in outbred stocks of albino mice from three commonly used vendors and two inbred strains of albino mice / L. M. Serfilippi, D. R. Pallman, B. Russell // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 46–52.

212. The Merck index. – 12 ed. – Whitehouse Station, NJ : Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., 1996. – 8044 p. – ISBN 9780911910124, 0911910123.

213. Transfer potentials of antibiotic resistance genes in *Escherichia* spp. strains from different sources / W. Yuan, T. Tian, Q. Yang, L. Riaz. – DOI : 10.1016/j.chemosphere // *Chemosphere*. – 2020. – Vol. 246. – P. 125736.

214. Vidal veterinary : sayt. – URL : <https://www.vidal.ru/veterinar>. – 2023 (дата обращения : 27.03.2023).

215. Vitamin A and Carotene Metabolism in Cows and their Calves Fed from Buckets / J. Bouda, P. Jagoš, V. Dvořák, V. Hamšík. – DOI : 10.2754/avb198049010045 // Acta Veterinaria Brno. – 1980. – Vol. 49, № (1-2). – P. 45–52.

216. Vitamin A Supplementation in Early Life Enhances the Intestinal Immune Response of Rats with Gestational Vitamin A Deficiency by Increasing the Number of Immune Cells / X. Liu, T. Cui, Y. Li [et al.]. – DOI : 10.1371/journal.pone. 0114934 // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114934.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

et all, или et al.	– с соавторами
DRE	– Dr. Ehrenstorfer standards ISO 17025, ISO 17034
IU/L	– МЕ/Л
MLD ₅₀	– минимальная летальная доза для половины животных
ГФ	– государственная фармакопея
ДДМ	– диско-диффузионный метод определения чувствительности ПБА к антимикробным средствам, метод диффузии в агар
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КРС	– крупный рогатый скот
мес	– месяц
МПБ	– среда для культивирования бактерий, бульон, мясо-пептонный
МПК	– минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или на плотной среде
ООО	– общество с ограниченной ответственностью
ПБА	– патогенные биологические агенты
РФ	– Российская Федерация
СанПиН	– санитарные правила и нормы
СОБП	– стандартные образцы предприятия
СОП	– стандартные операционные процедуры
СХЖ	– сельскохозяйственные животные
тыс.	– тысячи
млн	– миллионы
ЮФО	– Южный федеральный округ
НЕРА	– фильтры тонкой очистки

ПРИЛОЖЕНИЯ

Акт внедрения



УТВЕРЖДАЮ

 директор Научно-производственного внедренческого предприятия «Ветфарм»

И.В. Классин

«19» декабря 2022г.

АКТ

о внедрении результатов диссертации Трошина Алексея Андреевича
(фамилия, имя, отчество)
 в лечебный процесс ООО «Лотос» Динского района Краснодарского края
(наименование)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации

 Трошина Алексея Андреевича
(фамилия, имя, отчество)

на тему «Эпизоотология, лечение и профилактика эшерихиоза телят в Краснодарском крае»
(название диссертации)

внедрены в лечебный процесс ООО «Лотос» Динского района Краснодарского края
(название)

Аспирант

(подпись)

А.А. Трошин

Главный ветеринарный врач
 ООО «Лотос» Динского района
 Краснодарского края

(подпись)

Р.Н. Серeda



Акт внедрения



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора Научно-производственного внедренческого предприятия «Ветфарм»

И.В. Классин

«14» Сентября 2022 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертации Трошина Алексея Андреевича
(фамилия, имя, отчество)

в лечебный процесс ИП КФХ «Чайка Т.А.»
(наименование)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации

_____ Трошина Алексея Андреевича _____
(фамилия, имя, отчество)

на тему «Эпизоотология, лечение и профилактика эшерихиоза телят в Краснодарском крае»
(название диссертации)

внедрены в лечебный процесс __ИП КФХ «Чайка Т.А.»__
(название)

Аспирант

(подпись)

А.А. Трошин

ИП КФХ «Чайка Т.А.»



(подпись)

Т.А. Чайка

Апробирование АК Барс



422340, Республика Татарстан,
 Апастовский муниципальный район,
 с. Старый Юмралы, ул. Вахитова, дом 31
 8(84376) 3-44-17, shp_sviyaga@mail.ru
 ИНН 1608009753
 Р/счет 40702810162000050775 ПАО «Сбербанк»
 БИК 049205603, к/с 30101810600000000603

5.12.2023 № 454
 На № _____

Главному ветеринарному
 Врачу ХК «АКБАРС»
 Карасеву А.М.

Уважаемый Александр Михайлович!

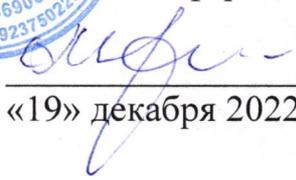
В результате проведенных клинических испытаний лекарственных средств производства АНО «ВЕТФАРМАЦЕФТИКА» (352700, Краснодарский край, Тимашевский район, г. Тимашевск, ул. Маяковского, д. 1, литер А), таких как: **Цефанекс 200, Цефкином 45, Цефкином LC, Мاستиген LC**, пришли к следующим выводам: данные средства способствовали достижению высокого терапевтического эффекта и выздоровлению животных. По результатам испытаний рекомендуем внедрение данных препаратов в действующие протоколы лечения больных животных.

**Главный
 ветеринарный врач
 ООО «Апас-Мол»**

Тихонов А.В.



Карта обратной связи

**УТВЕРЖДАЮ**Заместитель директора
АНО «Ветфармацевтика»
С.В. Марченко
«19» декабря 2022 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта Трошина Алексея Андреевича по диссертационной работе на тему: «Эпизоотология, лечение и профилактика эшерихиоза телят в Краснодарском крае», выполненной по специальности 4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных приняты к внедрению и используются в учебном процессе Центра повышения квалификации ветеринарных специалистов Автономной некоммерческой организации «Ветеринарная фармацевтика».

Методист Центра повышения квалификации
Ветеринарных специалистов
Автономной некоммерческой организации
«Ветеринарная фармацевтика»


Т.И. Трошина

Карта обратной связи

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный аграрный
университет имени
И. Т. Трубилина»,
канд. эконом. наук, доцент




А. В. Петух

11 марта 2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

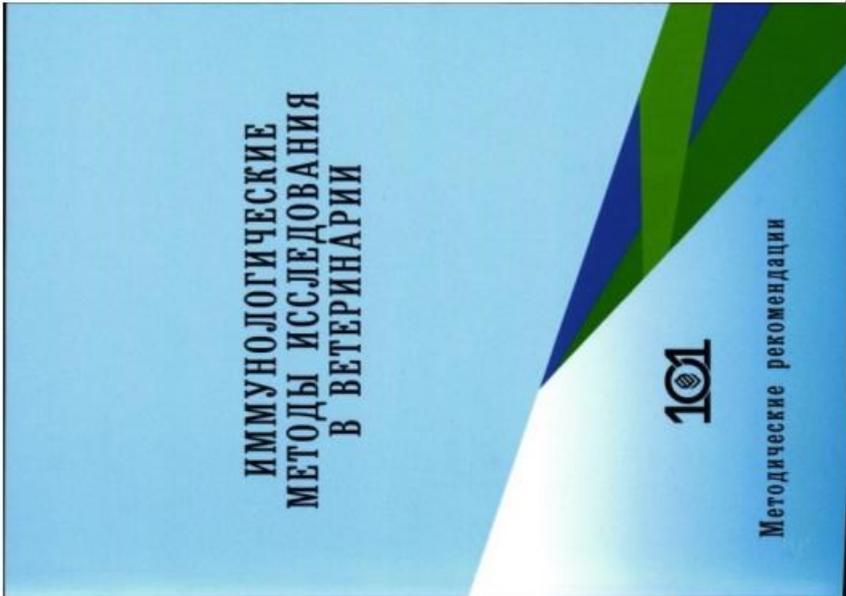
Результаты научных исследований аспиранта Трошина Алексея Андреевича по диссертационной работе на тему: «Эпизоотология, лечение и профилактика эшерихиоза телят в Краснодарском крае», выполненной по специальности 4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на факультетах ветеринарной медицины.

Декан факультета ветеринарной медицины,
канд. вет. наук, доцент



А. Н. Шевченко

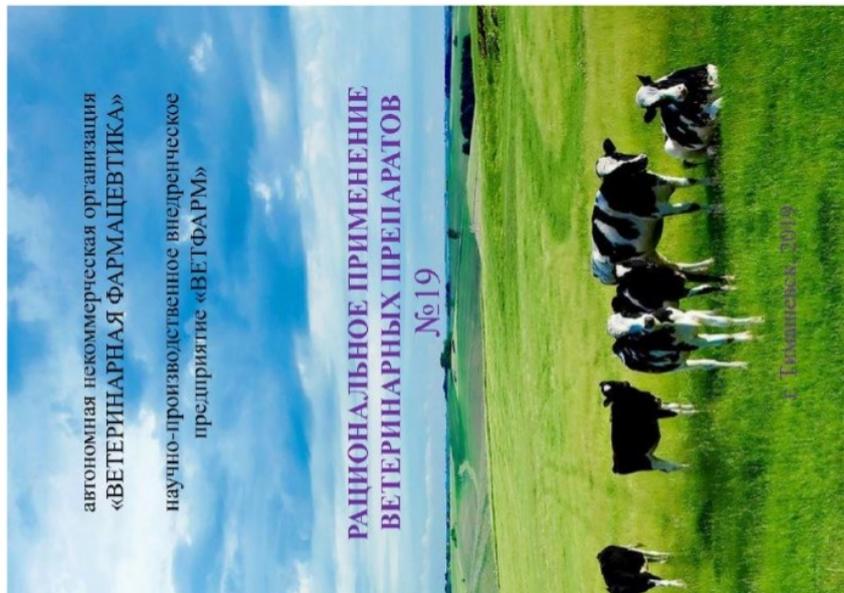
Рекомендации

 <p>ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ</p> <p>101</p> <p>Методические рекомендации</p>	<p>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»</p>	<p><i>Составители:</i> А. Г. Кошарев, В. М. Гугушвили, Н. Н. Гугушвили, Т. А. Инокина, А. А. Трошин, В. И. Старков, С. С. Зыкова, Е. В. Кузьминова, И. А. Шкуратова, И. М. Донник, Ф. И. Василевич, А. И. Клименко</p>
	<p>Иммунологические методы исследования в ветеринарии : метод. рекомендации / сост. А. Г. Кошарев [и др.] – Краснодар : КубГАУ, 2023. – 49 с.</p>	<p>В методических рекомендациях представлены иммунологические методы исследования для установления клеточного гуморального иммунитета животных. Представлен диапазон показателей интралейкоцитарной макроциклоидной системы и популяций лимфоцитов в зависимости от возраста и физиологического состояния животных.</p> <p>Предназначены для главных специалистов городских и районных управлений ветеринарии, ветеринарных врачей эпизоотологов, сотрудников научно-исследовательских лабораторий, занимающихся вопросами профилактики бактериальных и вирусных болезней животных, аспирантов по научным специальностям 4.2.1. Патология животных, морфологии, физиологии, фармакология и токсикологии; 4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных.</p>
<p>ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ</p>	<p>Методические рекомендации подготовлены в рамках выполнения НИОКР на 2021–2025 гг. Кубанский ГАУ (№ АААА-А16-116021110048-3).</p> <p>Рассмотрено и одобрено на заседании ученого совета ФГБНУ КНЦЗВ, протокол № 8 от 17 октября 2023 г.</p>	
<p>Методические рекомендации</p>	<p>© ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», 2023</p>	
<p>Краснодар КубГАУ 2023</p>		

Рекомендации



Рекомендации



Рациональное применение ветеринарных препаратов (№19). Словочешка /А. П. Трошин, доктор ветеринарных наук; А. А. Трошин, аспирант// -Томашек.: Издательство АНО «Ветфармацентрум», 2019. – 48с.

Уважаемые коллеги! Представлен Вам ветеринарный информационный проект «Рациональное применение ветеринарных препаратов».

Целью проекта является информирование практикующих ветеринарных специалистов об эффективных способах профилактики и лечения животных при маститах, эндометриях, болезнях молочной железы и других.

АНО «Ветфармацентрум» является ветеринарной аптечной организацией и разрабатывает новые лекарственные средства. НИИП «Ветфарм» изготавливает их из высококачественных субстанций, зарегистрированных в РФ.

Более года действует Типовой контракт, позволяющий избежать к бескомпромиссной цене при покупке препаратов. СопИП 2.3.2.1078-01* и Перечень ветеринарных лекарственных средств (фармакологический аспект) (вещь), массово выпускаемые Уроши оставил могут содержаться в не переработанной молочной продукции животного происхождения, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28. Вместе с тем, без лекарственных средств, в том числе противомикробных, выделить, выдомерить и заставить невозможно. Дешевые дозы, необходимые для излечения животного, во много раз больше нормативов. Поэтому необходимо, поучаствуя от обрабатываемых животных, продумать и контролировать на срок введения (ожидания) для лекарственных средств, представленных в разделах 2 и 3 этого пособия.

Выходом из сложившейся проблемы является использование средств, не подлежащих контролю либо тех, уровни которых допустимы у обработанных животных. Это обусловлено их высокой активностью в малых дозах с одной стороны и особенностями их выведения, преимущественно с мочой или фекалиями, а не с молоком с другой. Такие препараты представлены в 1 разделе этого пособия. Противомикробные препараты пепталон и цефалон, а также противомаститный мастилен содержат действующее вещество цефтриаксон, его эффективные лекарственные формы (1 мг/кг массы животного), что не превышает нормативной допустимые в молоке 0,1 мг/кг. Флурансин содержит флурансин, не подлежащий контролю в молоке. Пошаговые препараты мастилен-Фол и тетрасаллин-Фол не распространяются по оргштатд и действуют преимущественно в месте их введения.

Такая форма, является возможной для лечения и профилактики эндометрига и мастита у коров с использованием разбавленных паст. Из зарегистрированных форм субстанций, нежелательны и доступных средств. Лучше всего себя зарекомендовали цефалон, пепталон и мастилен.

Препараты готовят для Вас по рецептам те лекарственные средства, которые эффективны и необходимы именно в Ваших условиях.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ стр.3
 ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДПРИЯТИИ стр.4

1. НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ДЕЙСТВИТЕЛЬНОМ ВЕЩЕСТВОМ «ПЕПТОФОР» ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭНДОМЕТРИИ И МАСТИТОВ У КОРОВ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫ К ЦЕФТРИАКСОНУ, А ТАКЖЕ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ СВИНЕЙ.

Пепталон стр.6
 Пепталон (паста) стр.7
 Пепталон-Фол стр.8
 Пепталон-Фол стр.9
 Пепталон-Фол стр.10
 Пепталон \ Цефалон SR стр.11
 Цефалон стр.21
 Мастилен-Фол стр.24
 Мастилен DC стр.25

2. ВНУТРИМАСТИЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИТОВ У КОРОВ

Пепталон \ Цефалон SR стр.11
 Пепталон (паста) стр.12
 Тилакс стр.13
 Тилакс фарм стр.14
 Оксител стр.15
 Рутасофор стр.16
 Тетрасаллин стр.17
 Тетрасаллин-Фол стр.18
 Цивал стр.19
 Тетрасаллин-М стр.20
 Тетрасаллин-Н стр.21
 Волеф стр.22

3. ЛЕЧЕНИЕ МАСТИТОВ У КОРОВ

Мастилен LC (паста) стр.25
 Пепталон-М (паста) стр.26
 Мастилен-Фол стр.27
 Мастилен-Фол стр.28
 Мастилен-Н стр.29
 Волеф стр.22

Монография

АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦЕВТИКА»		СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ
УДК 619:616.598.579.842(470.61)		
МОНОГРАФИЯ		
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭМПРИХИОЗА ТЕЛЯТ		
автор(ы)	А. А. Трошин	
СОДЕРЖАНИЕ		
СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	3	
РЕЗЮМЕ	4	
ВВЕДЕНИЕ	6	
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11	
1.1 Эпизоотология и этиология эмприхиоза телят	11	
1.2 Роль факторов неспецифической иммунобиологической резистентности при эмприхиозе телят	26	
1.3 Диагностика, лечение и профилактика эмприхиоза телят	29	
1.4 Применение антимикробных средств при эмприхиозе телят	37	
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	43	
2.1 Выбор паразитов для исследований	43	
2.2 Материал и методы исследования	44	
2.3 Результаты исследований	48	
2.3.1 Диагностика эмприхиоза телят	48	
2.3.2 Разработка дросов для диско-диффузионного метода определения чувствительности E. coli к дефлюору и цефтриаксону	52	
2.3.3 Изучение чувствительности E. coli к антибактериальным средствам, их подбор и изготовление лекарственных форм дефлаксорином	54	
2.3.4 Разработка лекарственно-профилактических мероприятий при эмприхиозе у телят	57	
2.3.5 Обсуждение результатов исследований	63	
ВЫВОДЫ	65	
ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ	66	
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	67	

Рассмотрена и одобрена наблюдательным советом
АНО «Ветфармацевтика», протокол №3 от 20 сентября 2022 г.

Краснодар, Тимашевск, 2022 г.

ТРОШИН АЛЕКСЕЙ АНДРЕЕВИЧ
аспирант,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина»,

Трошин, А. А. Лечение и профилактика эмприхиоза телят : монография / А. А. Трошин — Текст : электронный. — Тимашевск : АНО «Ветфармацевтика», 2022. — 88 с. — URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49699129>

Диплом

