

- ных свинок // Вестник Курс. гос. с.-х. академии. – 2012. – Т.2, № 2. – С. 118–120.
4. Масалов В.Н., Дедкова А.И., Сергеева Н.Н. Современное состояние свиноводства в Орловской области // Вестник Орлов. гос. аграр. ун-та. – 2012. – Т. 37, № 4. – С. 80–83.
2. Malahova T.A., Pohodnja G.S. Ispol'zovanie preparata «Mival-300» dlja povyshenija vosproizvoditel'noj funkcii u svinomatok // Vestnik KrasGAU. – 2015. – № 9. – S. 175–180.
3. Masalov V.N., Il'juchik A.K., Sein D.O. Vlijanie sredstv prirodного proishozhdenija na fiziologo-biohimicheskij status i stanovlenie reproduktivnoj funkcii remontnyh svinok // Vestnik Kurs. gos. s.-h. akademii. – 2012. – Т.2, № 2. – С. 118–120.
5. Masalov V.N., Dedkova A.I., Sergeeva N.N. Sovremennoe sostojanie svinovodstva v Orlovskoj oblasti // Vestnik Orlov. gos. agrar. un-ta. – 2012. – Т. 37, № 4. – С. 80–83.

Literatura

1. Abramkova N.V. Sravnitel'naja jeffektivnost' primenenija sporoobrazujushhih probiotikov v tehnologii vyrashhivaniya porosjat // Vestnik KrasGAU. – 2015. – № 8. – S.173–176.

УДК 48:612.396.11

А.С. Кашин, Г.В. Кашина, В.Г. Шелепов

ИННОВАЦИОННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В ВЕТЕРИНАРИИ

A.S. Kashin, G.V. Kashina, V.G. Shelepov

THE INNOVATIVE DIRECTION OF SUPRAMOLECULAR POLYSACCHARIDES APPLICATION IN VETERINARY MEDICINE

В статье проанализированы характерные этиопатогенетические особенности распространения и проявления желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят с учетом предрасполагающих и способствующих факторов антропогенного риска региона. Производственно-экономические показатели современного животноводства, в силу отличительного многообразия его входных зависимостей от других базовых секторов экономики федерального и регионального уровней, повышенной чувствительности к качеству и полноте финансового, правового, научного сопровождения и менеджмента, являются комплексным результативным выражением эффективности, сбалансированности и инноваций восприимчивости всей социально-экономической системы и стабилизации агропромышленного комплекса. Важным направлением в решении продовольственной безопасности России остается снижение заболеваемости и гибели молодняка, получение и выращивание здорового приплода продуктивных животных. Однако, как показывает практика, существующий в настоящее время комплекс экологических,

технологических, зоогигиенических, ветеринарно-санитарных решений при содержании и кормлении стельных коров-матерей в сухостойный период, проведении отелов, выращивании телят в молочный период; несвоевременность проведения специфических лечебно-профилактических мероприятий не позволяют получать новорожденных телят с высоким уровнем обмена веществ и иммунной резистентностью. Широкое и бесконтрольное применение антибактериальных средств приводит к снижению их терапевтической эффективности, к накоплению в окружающей среде и организме телят антибиотикорезистентных штаммов и является причиной аллергических реакций к данным препаратам среди животных и людей. Такие обстоятельства являются основной причиной недостаточной высокой эффективности коммерческих вакцин и аутовакцин, а также традиционно осуществляемой этиотропной терапии заболевших телят. В данных исследованиях нами показана перспективность инновационного направления по созданию новых технологий супрамолекулярных систем/комплексов для

получения высокоэффективных субстанций лекарственных средств против возбудителей инфекционных болезней.

Ключевые слова: инфекционные болезни, телята, супрамолекулярные системы.

The article analyses characteristic etiopathogenic peculiarities of diffusion and existence of gastrointestinal diseases of newborn calves taking into account predisposing and contributing factors of the anthropogenic risk of the region. Production and economic indicators of modern animal husbandry in force distinctive diversity of its input dependencies from other underlying economic sectors at federal and regional levels, increased sensitivity to the quality and completeness of the financial, legal, scientific support and management are complex resultative expression efficiency, balance, and innovation receptivity of the entire socio-economic system and stabilization of the agro-industrial complex. An important direction in addressing of food security in Russia remains the reduction of morbidity and death of young calves, receiving and growing healthy productive offspring animal. However, in practice the present complex environmental, technological, zoo hygienic, veterinary and sanitary solutions for the maintenance and feeding of pregnant cows-mothers in the dry period, calving, rearing of calves in milk period, inopportuneness of carrying out specific therapeutic and preventive measures do not provide newborn calves with a high level of metabolism and immune resistance. A wide and uncontrolled use of antibacterial drugs has led to a decrease in their therapeutic efficacy, to an accumulation in the environment and the organism of calves of antibiotic-resistant strains and is the cause of allergic reactions to these drugs in animals and humans. Such circumstances are the main reason of insufficiently high efficiency of commercial vaccines and autovaccine, as well as traditionally carried out etiotropic therapy of diseased calves. In these studies we have shown promising innovative directions for the development of new technologies, supramolecular systems/systems for producing highly effective substances of medicines against infectious diseases.

Keywords: infectious diseases, calves, supramolecular systems.

Введение. Наличие у телят в условиях хозяйств Сибири большого набора серологических вариантов E. Coli, способности продуцировать энтеротоксины благодаря их адгезивной и инвазивной активности, устойчивости к широкому спектру антибактериальных фармакологических препаратов обеспечивает данному микроорганизму длительное циркулирование во внешней среде и в организме животных.

В последние годы ведущим фактором в эпизоотологии колибактериоза необходимо признать нарушение экологических объектов агробиогеоценоза в регионе. Это прежде всего систематические антропогенные воздействия экотоксикантов (токсичные металлы, высокоперсистентные метаболиты и изомеры пестицидов, нитраты и нитриты, микотоксины и др.) малой интенсивности по биологической функциональной системе «мать–плод–приплод» в различных комбинациях (токсичные металлы с метаболитами устойчивых органических загрязнителей, микотоксинами, нитратами и нитритами, радионуклидами Sr-90 и Cs-137 и др.).

Цель работы. Показать перспективность использования холодной сшивки природных полимеров: супрамолекулярного полисахарида арабиногалактана и детоксифицирующей квантовой поливалентной гипериммунной сыворотки (ДК ПГС) для модификации противоиных лекарственных средств с высокоионным массообменом.

В связи с актуальностью данной проблемы **задачами** нашей работы явились продолжение цикла работ по изучению эпизоотической ситуации колибактериоза и биологических свойств культур эшерихий, включающих региональные особенности распространения и проявления болезни; совершенствование профилактических и оздоровительных мероприятий.

Наши исследования подтвердили, что в период внутриутробного развития плода содержание экотоксикантов (в условных коэффициентах) во внутренних органах и тканях, крови и плаценте абортированных плодов и новорожденных телят превышало на 1,5 порядка их содержание у здоровых плодов и телят из экологически благополучных хозяйств. На таком фоне 75–90 % телят рождались морфологически и функционально недоразвитыми, особенно часто с нарушениями функции иммунокомпетентных

органов, что и способствовало резкому усилению активности условно-патогенных микроорганизмов, в первую очередь энтеропатогенной кишечной палочки. Так, например, из 2115 исследованных образцов патологического материала нами лабораторно выявлены патогенные изоляты в 349 случаях, т.е. в 16,5%; в последующих исследованиях из 1082 – в 226 случаях (20,9%) и из 1040 – в 218 случаях (21%), что подтверждает вывод о повышении доли колибактериоза в комплексе неонатальных органопатологий новорожденных телят. В результате повышения летальности при колибактериозе за последние 20 лет с 13,4 до 48,2% его протекание проходит в более тяжелых формах в условиях животноводческих предприятий с напряженной экологической ситуацией.

Нами установлено, что энтеропатогенные сероварианты эшерихий заносятся косвенно в помещения родильных отделений и профилактических стельными коровами – бактерионосителями, также через загрязненные корма, спецодежды ухаживающего персонала, предметы ухода, загрязненные фекалиями и мочой. Например, из 23 хозяйств в 53 образцах концентрированных кормов, силоса, жома и патоки, соломы в 23% случаев было выявлено по 3–5 патогенных серовариантов эшерихий. Одновременно от 200 стельных сухостойных коров из этих хозяйств выделены патогенные сероварианты эшерихий в 9–13% образцов носовой слизи; 8–12% фекалий; в 15–20% образцов амниотической жидкости, в 4–11% смывов вымени. У 19% больных специфической формой мастита установлено инфицирование молочной железы эшерихиями серотипов: 015, 02, 08, 0101, 0141 и 0119 вместе со стафилококками и протейями. Из 58 проб семени быков, взятых в данных хозяйствах, в 15% образцов обнаружены эшерихии, в т.ч. патогенные сероварианты в 78% случаев. Анализ результатов последующих исследований указывает на связь между видовым составом микроорганизмов и серовариантами эшерихий в семени быков-производителей и в организме новорожденных телят. Таким образом, патогенные сероварианты эшерихий, попадающие в генитальный аппарат быков-производителей и в молочные железы стельных сухостойных коров, могут провоцировать развитие колиформных маститов и рождение телят,

обсемененных энтеротоксигенными эшерихиями в ассоциации с другими бактериями. На основании изучения культурно-биохимических свойств 320 выделенных культур штаммов *E. Coli* из 653 образцов биоматериалов (внутренние органы), полученных в 23 неблагополучных хозяйствах по колибактериозу, 75,8% серовариантов эшерихий оказались патогенными в опытах на лабораторных животных. Следует отметить, что анализ серологического пейзажа штаммов *E. Coli* в одних и тех же животноводческих предприятиях позволил установить периодическую смену серовариантов эшерихий. Например, наиболее редко встречаемые сероварианты 015, 0101, 020, 08, 0141 составили наибольшую долю находок (до 20%). Изучение этиологической структуры выделенных культур эшерихий с разными факторами патогенности позволило установить, что из биоматериалов павших телят в 28–52% случаев выделялись патогенные штаммы с адгезиновыми антигенами A20 и K99 с частотой 69 и 21% случаев; соответственно штаммов *E. Coli* K88 и F41 в 3,5 и 7% случаев. Пассивная иммунизация ДК ПГС при желудочно-кишечных болезнях телят обеспечивала антитоксический эффект направленного действия на основе нейтрализации свободно циркулирующих в крови патогенных штаммов возбудителей и бактериальных токсинов. Нами установлено, что замена живой вакцины против колибактериоза на ДК ПГС и применение ее в раннем возрасте предотвращают возникновение поствакцинальных реакций и значительно снижают количество случаев выявления вторичных инфекций (колибактериоза). Приоритетом пассивной иммунизации является кратковременное повышение устойчивости организма молодняка животных к возбудителям желудочно-кишечных инфекций, основное ее действие проявляется немедленно [1–3].

Мониторговые накопленные данные за последние 10 лет позволяют утверждать, что энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихии (как моноинфекция в животноводческих хозяйствах региона) чаще встречаются на фоне нарушений механизма формирования кишечного микробиоценоза у новорожденных телят. Изоляты эшерихий с адгезивными антигенами A20, K99 двадцать лет назад были резистентными к 4 распространенным антибиотикам. Спустя де-

сять лет 48 % выделенных энтеротоксигенных штаммов *E. Coli* оказались устойчивыми к 8 антибиотикам, 35 % – к 10–11 применяемым антибиотикам в хозяйствах региона.

Перспективным инновационным направлением в усилении активности и расширении ареала воздействия ДК ПГС и полисахарида арабиногалактана на возбудителей инфекционных начал считаем создание новой технологии супрамолекулярных систем/комплексов. Для получения таких супрамолекулярных систем разработана оригинальная твердофазная механохимическая технология получения твердых дисперсионных компонентов. При этом образуются супрамолекулярные комплексы в процессе твердофазного синтеза либо при растворении полученных дисперсий в водных растворах. Получение таких высокоэффективных субстанций препаратов достигнуто методом холодного сшивания макромолекул ДК ПГС с полисахаридами (арабиногалактанами). Арабиногалактан – полисахарид природного происхождения, полученный из лиственниц *Larix sibirica*, обладает ионнообменной реакцией в водных физиологических растворах, что обеспечивает ионный массообмен с интеграцией (на уровне межмолекулярной диффузии) транспортных носителей белков через мембраны клеток к клеточным включениям. Усиленный фармакологический противоионный эффект таких структур ДК ПГС достигается за счет «адресной» доставки молекул комплексной сыворотки к активным центрам соответствующих рецепторов органов и тканей [4]. Эффективность ДК ПГС зависит от дозы применения. Поэтому создание низкодозовых сывороток за счет холодного сшивания с полисахаридом арабиногалактаном явилось антибактериальным лекарственным средством с пониженной токсичностью и повышенной фармакологической эффективностью и безопасностью их действия до 80–150 раз. Существенно достигалось повышение терапевтической активности дозы лекарств, уменьшение (вплоть до полного исчезновения) вредных побочных эффектов и в некоторых случаях усиление нетипичных, так называемых плейотропных свойств препаратов. Плейотропность супрамолекулярных комплексов ДК ПГС и официально полисахарида арабиногалактана предполагает влияние препарата на несколько мишеней,

запускающее различные биохимические процессы в организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (антибактериальной) мишени.

На модели экспериментального колибактериоза телят проведены сравнительные испытания супрамолекулярных комплексов ДК ПГС и фармакопейного арабиногалактана (ФАГ). Показано, что при равных дозировках ДК ПГС противоионная активность комплексов ФАГ существенно выше, чем у официальной сыворотки. Фармакокинетические исследования антител подтвердили многократное увеличение их относительной биодоступности и действующих концентраций в крови подопытных животных.

Таким образом, внедрение супрамолекулярных комплексов ДК ПГС в комбинации с ФАГ будет способствовать снижению возникновения колибактериоза в регионе, циркуляции возбудителей вирусных инфекций и возбудителей иммунодепрессивных болезней телят. Снижение предрасполагающих факторов, способствующих возникновению вторичных инфекций, а также улучшение ветеринарно-санитарных норм, технологии кормления и содержания животных, внедрение антистрессовых и антимикотоксикозных мероприятий позволят успешно оздоровить хозяйство от вторичных болезней молодняка продуктивных животных. Применение антибиотиков против колибактериоза в условиях современного промышленного животноводства – это вынужденная временная мера с краткосрочным эффектом, а во многих хозяйствах – абсолютно бесполезная в сравнении с использованием супрамолекулярных комплексов ФАГ и ДК ПГС. Борьбу с колибактериозом необходимо начинать с проведения широких диагностических исследований, установления правильного дифференцированного диагноза, проведения комплекса специфических мероприятий по улучшению эколого-эпизоотической ситуации, улучшению условий кормления и содержания, профилактике стрессов.

Выводы. С учетом установленного этиопатогенеза развития колибактериоза на фоне экологического неблагополучия окружающей среды продуктивных животных нами разработана «Детоксифицирующая квантовая поливалентная гипериммунная сыворотка (ДК ПГС)», на которую получен патент под № 219659. После десяти

тилетней апробации сыворотки были выявлены возможности резкого повышения химиотерапевтической эффективности, принято решение усилить ее антибактериальный и антитоксический эффект на супрамолекулярном уровне методом холодного сшивания сыворотки с арабиногалактаном. Производственные опыты подтвердили, что при равных дозировках ДК ПГС и ДК ПГС + арабиногалактан последний способствовал снижению возникновения колибактериоза, циркуляции возбудителей вторичных инфекций в 6,7–8,4 раза сильнее, чем один ДК ПГС. Экономическая эффективность применения ДК ПГС+арабиногалактан для профилактики и терапии колибактериоза телят в 8–10 раз превышает таковую при использовании широко используемых в настоящее время лекарственных средств при данной инфекции, т.е. от 19 до 28,7 руб. на один рубль затрат.

Полученные результаты демонстрируют возможность создания антиинфекционных лекарственных средств широкого спектра действия на основе межмолекулярных комплексов ФАГ и ДК ПГС.

Литература

1. Система получения и выращивания здоровых телят в АОЗТ племзавода «Ирмень»: метод. рекомендации / Ю.Д. Булгаков, А.И. Лаверов, А.С. Донченко [и др.] / СО РАСХН. – Краснообск, 2001. – 17 с.

2. Джупина С.И. Классические и факторные инфекционные болезни // Вестник РАСХН. – 1992. – № 1. – С. 47–50.
3. Кашин А.С. Колибактериоз телят в современных экологических условиях Сибири (особенности эпизоотологии, клинического проявления, патогенез, диагностика, меры профилактики и борьбы): метод. рекомендации / РАСХН, Сиб. отд-ние, ВНИИПО, ИЭВ-СиДВ. – Барнаул: АзБука, 2003. – 79 с.
4. Dushkin A.V. [et al.]. The Complex World of Polysaccharides / ed. By Dr. D.N. Karunaratn. – Publisher: In Tech., 2012. – 602 s.

Literatura

1. Sistema poluchenija i vyrashhivanija zdorovyh teljat v AOZT plemzavoda «Irmensk»: metod. rekomendacii / Ju.D. Bulgakov, A.I. Lavrov, A.S. Donchenko [i dr.] / SO RASHN. – Krasnoobsk, 2001. – 17 s.
2. Dzhupina S.I. Klassicheskie i faktornye infekcionnye bolezni // Vestnik RASHN. – 1992. – № 1. – S. 47–50.
3. Kashin A.S. Kolibakterioz teljat v sovremennyh jekologicheskikh uslovijah Sibiri (osobennosti jepizootologii, klinicheskogo projavlenija, patogeneza, diagnostika, mery profilaktiki i bor'by): metod. rekomendacii / RASHN, Sib. otd-nie, VNIIPPO, IJeVSiDV. – Barnaul: AzBuka, 2003. – 79 s.
4. Dushkin A.V. [et al.]. The Complex World of Polysaccharides / ed. By Dr. D.N. Karunaratn. – Publisher: In Tech., 2012. – 602 s.