

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИТА КОРОВ

Нефедова Е.В., ✉ Шкиль Н.Н.

Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук

Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

✉ e-mail: nicola07@mail.ru

Главный этиологический фактор возникновения эндометритов – патогенная и условно-патогенная микрофлора, проникающая в матку в послеродовой период, во время течки, искусственного осеменения загрязненной спермой. Проведено исследование с целью изучения изменения антибактериальной чувствительности микроорганизмов при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом, содержащим наночастицы серебра. Для изучения роли условно-патогенной микрофлоры в этиологии послеродовых гнойно-катаральных эндометритов проведено клиническое исследование 150 коров в условиях хозяйства Новосибирской области в период массового отела. Животных по принципу аналогов разделили на опытную и контрольную группы. Контрольной группе вводили рыбий жир внутриматочно в дозе 150 мл с окситетрациклином гидрохлоридом в дозе 40 мг/кг живой массы, 1 раз в 48 ч и утеротон внутримышечно в дозе 10 мл, однократно 1 раз в 48 ч. Опытной группе вводили внутриматочно 10%-й водный раствор арговита в дозе 100 мл, 1 раз в 48 ч и утеротон внутримышечно 10 мл, однократно 1 раз в 48 ч. Установлено, что при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом арговит уменьшается средний срок лечения заболевания в 1,8 раза по сравнению препаратом в контрольной группе. При лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом арговит установлен рост антибиотикочувствительности изолированной микрофлоры к 21 препарату (87,5%) – от 1,2 до 100%. В контрольной группе отмечено снижение антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры к 18 (75%) препаратам – от 1,1 до 28,7%.

Ключевые слова: гнойно-катаральный эндометрит, наночастицы серебра, антибиотикорезистентность, микроорганизмы

EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES ON ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROORGANISMS IN THE TREATMENT OF ENDOMETRITIS IN COWS

Nefedova E.V., ✉ Shkil N.N.

Siberian Federal Scientific Center of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences

Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russia

✉ e-mail: nicola07@mail.ru

The main etiological factor in endometritis is pathogenic and opportunistic pathogenic microflora entering the uterus during the postpartum period, during estrus, artificial insemination with contaminated sperm. A study was carried out to investigate changes in antibacterial sensitivity of microorganisms during therapy after labor purulent-catarhal endometritis of cows with a preparation containing silver nanoparticles. To study the role of opportunistic pathogenic microflora in the etiology of postpartum purulent-catarhal endometritis a clinical study of 150 cows in a farm in the Novosibirsk region during mass calving was carried out. Animals were divided into experimental and control groups according to the analogy principle. The control group received fish oil intramuscularly in a dose of 150 ml with oxytetracycline hydrochloride in a dose of 40 mg/kg of live weight once every 48 hours and uteroton intramuscularly in a dose of 10 ml once every 48 hours. The experimental group received intrauterine injections of argovit 10% aqueous solution at a dose of 100 ml once every 48 h and uteroton intramuscularly at a dose of 10 ml once every 48 h. It was found that the treatment of postpartum purulent-catarhal endometritis of cows with argovit decreased the average duration of treatment of the disease by 1.8 times compared to the preparation in the control group. When treating postpartum purulent-catarhal endometritis of cows with argovit, an increase

in antibiotic sensitivity of the isolated microflora to 21 drugs (87.5%) from 1.2 to 100% was found. In the control group, there was a decrease in antibiotic sensitivity of the isolated microflora to 18 (75%) preparations from - 1.1 to 28.7%.

Keywords: clinical endometritis, silver nanoparticles, antibiotic resistance, microorganisms.

Для цитирования: Неведова Е.В., Шкиль Н.Н. Влияние наночастиц серебра на антибиотикорезистентность микроорганизмов при лечении эндометрита коров // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2022. Т. 52. № 2. С. 55–62. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2022-2-7>. EDN LAVGTZ.

For citation: Nefedova E.V., Shkil N.N. Effect of silver nanoparticles on antibiotic resistance of microorganisms in the treatment of endometritis in cows. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki = Siberian Herald of Agricultural Science*, 2022, vol. 52, no. 2, pp. 55–62. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2022-2-7>. EDN LAVGTZ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение воспроизводства стада в большой степени замедляется распространением бесплодия маточного поголовья, причиной которого является гинекологические патологии. Воспалительные процессы в матке принимают хроническое течение вследствие несвоевременного оказания лечебной помощи при острых эндометритах, а также проведения неполного курса терапии. Эндометрит, снижающий молочную продуктивность, репродуктивную способность, а также качество молока, приводящий к преждевременной выбраковке и недополучению приплода, – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний крупного рогатого скота [1–5].

Эндометриты бактериального происхождения остаются одной из самых актуальных проблем ветеринарной медицины. В связи со сложностью этиологии данного заболевания разработать специфическую профилактику и терапию в настоящее время не представляется возможным, что влечет за собой бесконтрольное применение препаратов широкого спектра действия. Их длительное бесконтрольное использование привело к глобальной антибиотикорезистентности микроорганизмов [6, 7]. В связи с этим возникает потребность в новейших комплексных препаратах. Одно из перспективных направлений современной фармакологии – создание новых лекарственных средств с использованием продуктов нанотехнологий, что открывает возможность повышения их эффективности [8, 9].

Цель исследования – изучить изменение антибактериальной чувствительности микроорганизмов при терапии послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом, содержащим наночастицы серебра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения роли условно-патогенной микрофлоры в этиологии послеродовых гнойно-катаральных эндометритов проведено клиническое исследование 150 коров в условиях хозяйства Новосибирской области. Диагностику эндометрита, лечение, типирование и определение антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с «Методическими указаниями по диагностике, терапии и профилактике болезней органов размножения у коров и телок» (2005 г.). Материалом для исследования служил секрет влагалищной слизи до и после лечения. Отбор влагалищного секрета осуществляли стерильным ватно-марлевым тампоном, предварительно проведя тщательный туалет наружных половых органов вокруг вульвы и корня хвоста, завершив его обработкой тампоном, смоченным 70%-м этиловым спиртом-ректификатором.

Бактериологическое исследование проводили путем посева секрета влагалищной слизи на 5%-й кровяной агар, МПА с 1%-й глюкозой, среду Эндо. Выделение стафилококков, стрептококков осуществляли с использованием селективной добавки («Staph-Strepto Supplement», Индия). Идентификацию микрофлоры, выделенной от больных

коров, проводили с учетом культуральных, морфологических и биохимических свойств бактерий по общепринятым методикам (Определитель бактерий Берджи, 2000 г.). Биохимические свойства бактерий изучали при помощи набора реагентов – пластин биохимических, дифференцирующих энтеробактерии (ООО НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород), стрептококки (Стрепто-тест 16 Erba Lachema s.r.o., Чехия), стафилококки (Стафитест- 24 Erba Lachema s.r.o., Чехия).

Чувствительность микрофлоры исследовали дискодиффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона («Bio-Rad», США) в соответствии с критерием Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST, 2018). Множественную лекарственную устойчивость определяли как устойчивость к трем и более антибактериальным средствам.

Препарат арговит представляет комплекс высокодисперсных наночастиц кластерного серебра, поливинилпирролидона и водного раствора, полученного электролучевым способом. Он обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций.

Рыбий жир (жир ветеринарный), полученный из рыбы и морских млекопитающих, является источником витаминов и полиненасыщенных жирных кислот, в 1 мл которого содержатся витамины: Е – 600 мкг, А – 500 МЕ и Д3 – 30 МЕ. Применяют внутрь для профилактики и лечения недостаточности витамина А, рахита, хронических инфекций, половых нарушений у животных.

Окситетрациклин гидрохлорид – антибактериальный препарат группы тетрациклинов, оказывающий эффективное воздействие на риккетсии, грамотрицательные и грамположительные микробы.

Утеротон оказывает блокирующее действие на бета-адренорецепторы миометрия, что способствует проявлению активности эндогенного окситоцина, вследствие чего

усиливаются сокращения гладкой мускулатуры матки.

Животных по принципу аналогов разделили на опытную и контрольную группы. Контрольной группе ($n = 75$) вводили рыбий жир внутриматочно в дозе 150 мл с окситетрациклином гидрохлоридом в дозе 40 мг/кг живой массы 1 раз в 48 ч и утеротон внутримышечно в дозе 10 мл, однократно 1 раз в 48 ч. Опытной группе вводили внутриматочно 10%-й водный раствор арговит в дозе 100 мл, 1 раз в 48 ч и утеротон внутримышечно 10 мл, однократно 1 раз в 48 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологических исследованиях слизи из цервикально-вагинального канала коров с послеродовыми эндометритами выделили микроорганизмы рода *Streptococcus* spp. в 24,1% проб, *Staphylococcus* spp. – 22,5%, *E. coli* – 20,0%, *S. enteritidis* – 19,2%, *Pr. vulgaris* – 14,2% проб соответственно (см. табл. 1).

При бактериологических исследованиях маточно-влагалищных выделений коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, выявлены следующие ассоциации микроорганизмов: *Str. pyogenes* + *St. aureus* + *Pr. vulgaris* + *E. coli* (47,5%), *Str. pyogenes* + *E. coli* (19,2%),

Табл. 1. Микроорганизмы, выделенные из маточно-влагалищных выделений коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом

Table 1. Microorganisms isolated from the uterine-vaginal secretions of cows with postpartum purulent-catarrhal endometritis

Микроорганизм	Число изолятов	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	29	24,1
<i>Streptococcus aureus</i>	27	22,5
<i>Escherichia coli</i>	24	20,0
<i>Salmonella enteritidis</i>	23	19,2
<i>Proteus vulgaris</i>	17	14,2
<i>Str. pyogenes</i> + <i>St. aureus</i> + <i>Pr. vulgaris</i> + <i>E. coli</i>	57	47,5
<i>Str. pyogenes</i> + <i>E. coli</i>	23	19,2
<i>Salmonella</i> + <i>E. coli</i> + <i>Pr. vulgaris</i>	19	15,8
<i>St. aureus</i> + <i>E. coli</i>	12	10,0
<i>Str. pyogenes</i> + <i>St. aureus</i>	9	7,5

S. enteritidis + *E. coli* + *Pr. vulgaris* (15,8), *St. aureus* + *E. coli* (10) и *Str. pyogenes* + *St. aureus* (7,5%).

Лабораторные исследования изолятов микроорганизмов показали высокую чувствительность к окситетрациклину, что аргументировало его применение в качестве препарата контрольной группы при проведении производственного испытания препарата арговит. Результаты исследования выявили значительную терапевтическую эффективность при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита крупного рогатого скота серебросодержащим препаратом арговит в сравнении с антибактериальным средством. При терапии препаратом арговит средний срок лечения коров составил $7,8 \pm 0,1$ сут, что в 1,8 раза меньше по сравнению с комплексным препаратом (ры-

бий жир + окситетрациклин гидрохлорид) в контрольной группе, срок лечения в которой равнялся $14,1 \pm 0,6$ сут.

После лечения коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, в контрольной группе отмечено снижение антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры к 18 (75%) препаратам – от 1,1 до 28,7%. При этом выявлен незначительный рост к тилозину, линкомицину, полимиксину, эритромицину, гентамицину, карбенициллину – от 3,7 до 24,8%.

При лечении коров препаратом арговит установлен рост антибиотикочувствительности изолированной микрофлоры к 21 препарату (87,5%) – от 1,2 до 100% – при синхронном уменьшении чувствительности к доксициклину, энрофлоксацину и окситетрациклину от 3,1 до 23,2 % (см. табл. 2).

Табл. 2. Изменение уровня чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам при лечении гнойно-катарального эндометрита ($n = 40$), %

Table 2. Change in the level of sensitivity of the isolated microflora to antibiotics in the treatment of purulent-catarrhal endometritis ($n = 40$), %

Антибиотик	Контрольная группа, $n = 40$		%	Опытная группа		%
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Амоксициллин	12,9 ± 0,9	11,3 ± 0,5	-12,4	15,2 ± 0,3	18,7 ± 0,1	+23
Ампициллин	15,3 ± 0,1	10,9 ± 0,4	-28,7	16,2 ± 0,5	17,1 ± 0,4	+5,5
Амикацин	14,3 ± 1,0	12,8 ± 0,2	-10,4	16,5 ± 0,2	16,7 ± 0,7	+1,2
Бензилпенициллин	16,1 ± 0,3	15,3 ± 0,1	-4,9	16,1 ± 0,1	16,7 ± 0,4	+3,1
Гентамицин	15,3 ± 0,8	17,4 ± 0,2	+13,7	18,9 ± 0,4	21,4 ± 0,1	+13,2
Доксициклин	16,1 ± 0,1	14,3 ± 0,9	-11,2	16,3 ± 0,1	15,8 ± 0,5	-3,1
Карбенициллин	12,5 ± 0,7	15,6 ± 0,2	+24,8	20,1 ± 0,4	21,8 ± 0,4	+8,4
Норфлоксацин	16,2 ± 1,1	12,3 ± 0,9	-24,1	16,3 ± 0,7	17,4 ± 0,1	+6,7
Неомицин	13,7 ± 0,5	12,6 ± 0,3	-8	16,9 ± 0,5	18,5 ± 0,2	+9,5
Полимиксин	12,1 ± 0,7	13,1 ± 0,4	+8,3	16,4 ± 0,7	17,5 ± 0,3	+6,7
Рифампицин	15,2 ± 0,2	14,1 ± 0,1	-7,2	-	15,6 ± 0,1	+100
Стрептомицин	19,9 ± 0,1	15,6 ± 0,7	-21,6	17,4 ± 0,2	18,1 ± 0,1	+4
Энрофлоксацин	19,3 ± 0,6	17,5 ± 0,1	-9,3	18,9 ± 0,7	16,3 ± 0,2	-13,7
Ципрофлоксацин	18,1 ± 0,8	16,7 ± 0,5	-7,7	16,9 ± 0,3	19,2 ± 0,4	+13,6
Тетрациклин	18,3 ± 0,4	17,1 ± 0,7	-6,5	-	17,1 ± 0,6	+100
Окситетрациклин	22,1 ± 0,7	17,8 ± 0,5	-19,4	23,2 ± 0,5	17,8 ± 0,7	-23,2
Офлоксацин	17,3 ± 0,5	16,2 ± 0,1	-6,3	-	18,4 ± 0,6	+100
Линкомицин	17,6 ± 0,2	18,7 ± 0,4	+6,2	16,9 ± 0,5	18,1 ± 0,3	+7,1
Тилозин	13,7 ± 0,6	14,2 ± 0,1	+3,7	17,8 ± 0,4	18,5 ± 0,1	+3,9
Тобромицин	17,3 ± 0,2	17,1 ± 0,4	-1,1	17,6 ± 0,7	18,4 ± 0,7	+4,5
Левомецетин	17,5 ± 0,1	16,2 ± 0,3	-7,4	-	15,6 ± 0,1	+100
Цефтиофул	16,7 ± 0,3	15,8 ± 0,6	-5,4	16,1 ± 0,8	16,7 ± 0,2	+3,7
Офлоксацин	17,8 ± 0,6	16,6 ± 0,1	-6,7	16,5 ± 0,5	16,8 ± 0,1	+1,8
Эритромицин	14,2 ± 0,4	15,7 ± 0,8	+10,5	18,3 ± 0,4	19,1 ± 0,7	+4,4

Полученные результаты усиления бактерицидного эффекта при совместном применении AgNPs с антибактериальными препаратами находят подтверждение и в других исследованиях. S. Z. Naqvi et al. [10] описали комбинированный эффект сочетанного применения антибактериальных препаратов и наночастиц серебра в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Установлено, что синергетический эффект антибиотиков (ципрофлоксацин, имипенем, гентамицин, ванкомицин, триметоприм) и наночастиц привел к увеличению антибактериальной активности в 0,2–7,0 (в среднем в 2,8) раза. Это подтверждает, что наночастицы возможно эффективно использовать в сочетании с антибиотиками для повышения их эффективности против различных патогенных микробов. M.S.M. Mohamed et al. [11] описали антибактериальный эффект сочетанного применения AgNPs и ванкомицина в отношении *St. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus pneumoniae*.

Отмечено синергетическое действие AgNPs в комбинации с эритромицином и левофлоксацином против *St. aureus*. Антимикробная активность с антибиотиками по сравнению с чистыми наночастицами серебра увеличилась в 1,16–1,32 раза. Этот синергизм может оказаться актуальным для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [12].

Результаты исследований подтверждают синергетический антибактериальный эффект от совместного применения AgNPs и антибактериальных средств, который установлен при определении антимикробной активности AgNPs и глюконата хлоргексидина в отношении пяти наиболее распространенных патогенных бактерий ротовой полости человека. Среднее значение МИК AgNPs для *Streptococcus mutans* МТСС 497 составляло $60 \pm 22,36$ мкг/мл, *Str. oralis* МТСС 2696 – $45 \pm 11,18$, *Lactobacillus acidophilus* МТСС 10307 – $15 \pm 5,59$, *L. fermentum* – $90 \pm 22,36$, *Candida albicans* МТСС 183 – $2,82 \pm 0,68$ мкг/мл соответственно. Для хлоргексидина глюконата среднее значение МИК *Str. mutans* МТСС

497 составляло $300 \pm 111,80$ мкг/мл, *Str. oralis* МТСС 2696 – $150 \pm 55,90$, *L. acidophilus* МТСС 10307 – $450 \pm 111,80$, *L. fermentum* – $450 \pm 111,80$ и *C. albicans* МТСС 183 – $150 \pm 55,90$ мкг/мл [13].

Результаты исследований показали выраженность бактерицидных свойств в зависимости от вида изучаемого препарата. Литературные данные подтверждают оценку антибактериального эффекта использования AgNPs и антибиотиков против бактерий, выделенных от животных, которые проявляют устойчивость к антибиотикам методом серийных разведений. При этом определены минимальные ингибирующие концентрации обоих типов противомикробных препаратов как по отдельности, так и в комбинации. Фракционный индекс ингибирующей концентрации рассчитывали и использовали для классификации наблюдаемой коллективной антибактериальной активности синергетической, аддитивной (только сумма отдельных эффектов лекарств), индифферентной (без эффекта) или антагонистической. Из 40 выполненных тестов 7 были синергетическими, 17 – аддитивными и 16 – индифферентными. Ни одна из протестированных комбинаций не продемонстрировала антагонистического эффекта. Большинство синергетических эффектов наблюдалось для комбинаций AgNPs, вводимых вместе с гентамицином, но наибольшее усиление антибактериальной активности обнаружено при комбинированной терапии вместе с пенициллином G против *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *A. pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*, изначально устойчивые к амоксициллину, гентамицину и колистину, были чувствительны к этим антибиотикам в сочетании с AgNPs. Исследование показывает, что AgNPs имеют потенциал в качестве адъювантов для лечения бактериальных заболеваний животных [14].

Анализ проведенных исследований позволяет выявить некоторые закономерности изменения антибактериальных свойств препаратов при их моно- и комплексном использовании. Отмечено наличие выра-

женных антибактериальных свойств у препарата арговит, содержащего AgNPs как в моновариантном использовании, так и в комбинации с антибактериальными препаратами. При этом включение в состав AgNPs и ДМСО обладает выраженным синергидным эффектом и значительно снижает концентрацию антибиотика, при котором фиксируется бактерицидный эффект. Наибольшей чувствительностью как AgNPs, так и их сочетаний с антибиотиками обладал референтный штамм *E. coli* ATCC 25922 в сравнении с изолятом *E. coli*, который выделили от животного с клиническим проявлением инфекционного заболевания. Сочетание AgNPs и антибиотиков энрофлоксацина, гентамицина, цефтимага, ципромага, окситетрациклина, ампициллина показало наибольший рост бактерицидной активности в отношении как *E. coli* ATCC 25922, так и изолята *E. coli*, чем в комбинации AgNPs + антибиотик + ДМСО, за исключением клоксациллина при исследовании с изолятом *E. coli* [9, 15].

Повышение эффективности противомикробной активности, обусловленной комбинациями AgNPs и антибиотиков, позволит использовать антибиотики, которые вышли из употребления из-за проблем с бактериальной устойчивостью, предоставляя дополнительные возможности лечения в секторах здравоохранения, ветеринарии и сельского хозяйства. Проведенные исследования подтверждают результаты И.А. Мамоновой¹ о способности наночастиц металлов восстанавливать чувствительность штаммов *E. coli* к некоторым β-лактамам антибиотикам (ампициллину, амоксициклину) и аминогликозидам.

Полученные результаты открывают перспективу дальнейших исследований AgNPs по оценке синергидных качеств увеличения бактерицидных свойств антибиотиков в отношении широкого спектра возбудителей инфекционных болезней при лечении широкого спектра патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита коров препаратом арговит установлен рост антибиотикочувствительности изолированной микрофлоры к 21 препарату (87,5%) – от 1,2 до 100%. После терапии данным препаратом у коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, в контрольной группе отмечено снижение антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры к 18 (75%) препаратам – от 1,1 до 28,7%. При этом отмечен незначительный рост к тилозину, линкомицину, полимиксину, эритромицину, гентамицину, карбенициллину – от 3,7 до 24,8%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Madoz L.V., Giuliadori M.J., Migliorisi A.L., Jaureguiberry M., Sota R.L. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows // Journal of Dairy Science. 2014. Vol. 97. N 1. P. 195–201.
2. Wang J. Comparison of vaginal microbial community structure in healthy and endometritis dairy cows by PCR-DGGE and real-time PCR // Anaerobe. 2016. Vol. 38. P. 1–6.
3. Коба И.С., Решетка М.Б., Дубовиков М.С. Распространение острых и хронических эндометритов у коров в сельскохозяйственных организациях Краснодарского края // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2016. Т. 2. № 136. С. 103–106.
4. Баймишев М.Х., Григорьев В.С. К этиологии послеродовых осложнений у коров чернопестрой породы // Известия Омского государственного аграрного университета. 2009. Т. 22. № 2. С. 267–269.
5. Медведев Г.Ф., Гавриченко Н. Причины, диагностика, лечение и профилактика метритного комплекса // Ветеринарное дело. 2013. № 10. С. 37–40.
6. Валюшкин К.Д. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехнология размножения: монография. М.: Колос, 2003. 495 с.
7. Терентьева Н.Ю., Ермолаев В.А. Роль микроорганизмов в этиологии акушерских заболеваний коров // Вестник Ульяновской

¹Мамонова И.А. Влияние наночастиц переходной группы металлов на антибиотико-резистентные штаммы микроорганизмов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2013. 21 с.

- государственной сельскохозяйственной академии. 2015. Т. 4. № 32. С. 147–155.
8. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W. Sampling the antibiotic resistome // *Science*. 2006. P. 374–377. DOI: 10.1126/science.1120800.
 9. Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В. Влияние антибиотиков и наночастиц серебра на изменение чувствительности *E. coli* к антибактериальным препаратам // *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2020. Т. 50. № 2. С. 84–91.
 10. Naqvi S.Z., Kiran U., Ali M.I., Jamal A., Hameed A., Ahmed S., Ali N. Combined efficacy of biologically synthesized silver nanoparticles and different antibiotics against multi-drug-resistant bacteria // *International Journal of Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 3187–3195. DOI: 10.2147/IJN.S49284.
 11. Mohamed M.S.M., Mostafa H.M., Mohamed S.H. Combination of silver nanoparticles and vancomycin to overcome antibiotic resistance in planktonic/biofilm cell from clinical and animal source // *Microbial Drug Resistance*. 2020. Nov. 26 (11). P. 1410–1420. DOI: 10.1089/mdr.2020.0089.
 12. Singh R., Wagh P., Wadhvani S., Gaidhani S., Kumbhar A., Bellare J., Ananda Chopade B. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics // *International Journal of Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 4277–4290. DOI: 10.2147/IJN.S48913.
 13. Panpaliya N.P., Dahake P.T., Kale Y.J., Dadpe M.V., Kendre S.B. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria // *Saudi Dental Journal*. 2019. N 31 (1). P. 76–83. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.10.004.
 14. Smekalova M., Aragon V., Panacek A., Prucek R., Zboril R., Kvittek L. Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens // *Journal of Veterinary*. 2016. Vol. 209. P. 174–179. DOI: 10.1016/j.tvj.2015.10.032.
 15. Shkil N.N., Nefyodova E.V., Shkil N.A., Nozdrin G.A., Lazareva M.V., Rasputina O.V., Ryumkina I.N. Adjuvant properties of silver and dimethyl sulfoxide nanoparticles in studying antibacterial activity of antibiotics against *E. coli* // *International journal of agriculture*

and biological science. 2020. Vol. 4. P. 119–126. DOI: 10.5281/zenodo.4286955.

REFERENCES

1. Madoz L.V., Giuliadori M.J., Migliorisi A.L., Jaureguiberry M., Sota R.L. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2014, vol. 97, no. 1, pp. 195–201.
2. Wang J. Comparison of vaginal microbial community structure in healthy and endometritis dairy cows by PCR-DGGE and real-time PCR. *Anaerobe*, 2016, vol. 38. pp. 1–6.
3. Koba I.S., Lattice M.B., Dubovikov M.S. The incidence of acute and chronic endometritis in cows in the farming enterprises of the Krasnodar Region. *Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Bulletin of Altai State Agricultural University*, 2016, vol. 2, no. 136, pp. 103–106. (In Russian).
4. Baymishev M.Kh., Grigoriev V.S. On the etiology of postnatal complications in black-flecked cows. *Izvestiya Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Izvestia Orenburg State Agrarian University*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 267–269. (In Russian).
5. Medvedev G.F., Gavrichenko N. Causes, diagnosis, treatment and prevention of the metritis complex. *Veterinarnoe delo = Veterinary business*, 2013, no. 10, pp. 37–40. (In Russian).
6. Valyushkin K.D. *Veterinary obstetrics, gynecology and reproduction biotechnology*. Moscow, Kolos Publ., 2003, 495 p.
7. Terentyeva N.Yu., Ermolaev V.A. The role of microorganisms in the etiology of obstetric diseases in cows. *Vestnik Ulyanovskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii = Vestnik of Ulyanovsk State Agricultural Academy*, 2015, vol. 4, no. 32, pp. 147–155. (In Russian).
8. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W. Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 2006, pp. 374–377. DOI: 10.1126/science.1120800.
9. Shkil N.N., Nefedova E.V. Influence of antibiotics and silver nanoparticles on the change of sensitivity of *E. coli* to antibacterial drugs. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki = Siberian Herald of Agricultural Science*, 2020, vol. 50, no. 2, pp. 84–91. (In Russian).
10. Naqvi S.Z., Kiran U., Ali M.I., Jamal A., Hameed A., Ahmed S., Ali N. Combined efficacy

- of biologically synthesized silver nanoparticles and different antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, vol. 8, pp. 3187–3195. DOI: 10.2147/IJN.S49284.
11. Mohamed M.S.M., Mostafa H.M., Mohamed S.H. Combination of silver nanoparticles and vancomycin to overcome antibiotic resistance in planktonic/biofilm cell from clinical and animal source. *Microbial Drug Resistance*. 2020, nov. 26 (11), pp. 1410-1420. DOI: 10.1089/mdr.2020.0089.
 12. Singh R., Wagh P., Wadhvani S., Gaidhani S., Kumbhar A., Bellare J., Ananda Chopade B. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, vol. 8, pp. 4277–4290. DOI:10.2147/IJN.S48913.
 13. Panpaliya N.P., Dahake P.T., Kale Y.J., Dadpe M.V., Kendre S.B. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria. *Saudi Dental Journal*, 2019, no. 31 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.10.004.
 14. Smekalova M., Aragon V., Panacek A., Pucek R., Zboril R., Kvittek L. Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens. *Journal of Veterinary*, 2016, vol. 209, pp. 174–179. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.10.032.
 15. Shkil N.N., Nefedova E.V., Shkil N.A., Nozdrin G.A., Lazareva M.V., Rasputina O.V., Ryumkina I.N. Adjuvant properties of silver and dimethyl sulfoxide nanoparticles in studying antibacterial activity of antibiotics against *E. coli*. *International journal of agriculture and biological science*, 2020, vol. 4, pp. 119–126. DOI: 10.5281/zenodo.4286955.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нефедова Е.В., кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

✉ **Шкиль Н.Н.**, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией; **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск, а/я 463; e-mail: nicola07@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Ekaterina V. Nefedova, Candidate of Science in Veterinary Medicine, Senior Researcher

✉ **Nikolai N. Shkil**, Doctor of Science in Veterinary Medicine, Laboratory Head; **address:** PO Box 463, SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: nicola07@mail.ru

Дата поступления статьи / Received by the editors 11.01.2022
Дата принятия к публикации / Accepted for publication 28.03.2022
Дата публикации / Published 25.05.2022