DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-7-4
УДК 619:616. 579.62:575.072 (045)

Анализ бактерицидного эффекта гипохлорита натрия *in vitro* и *in vivo* против *Actinomyces bovis*

Кухар Е.В.
Kukhar Ye.V.

Кухар Е.В., докт. биол. наук, доцент, Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, г. Нур-Султан, kucharev@mail.ru

Доманов Д.И., канд. вет. наук, доцент, Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, г. Нур-Султан

Джакупов И.Т., докт. вет. наук, профессор, Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, г. Нур-Султан

Камсаев К.М., канд., канд. вет. наук, доцент, Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, г. Нур-Султан

Ключевые слова: актиномикоз крупного рогатого скота, актиномицеты, бактерицидный эффект, гипохлорит натрия, противомикробное действие

Резюме. В статье описываются результаты исследований по изучению действия гипохлорита натрия в различных концентрациях на возбудителя актиномикоза крупного рогатого скота *Actinomyces bovis*.

Распространение актиномикоза крупного рогатого скота среди мясного скота породы ангус в Акмолинской области составляет от 1,5 до 18,2%.

Определение бактерицидного действия различных концентраций гипохлорита натрия проведено в условиях *in vitro* и *in vivo*. Противомикробные свойства препарата в условиях *in vitro* определяли с помощью метода дисков, метода лунок, метода канавок и метода салфеток. Учет результатов бактерицидной активности гипохлорита натрия, проведенный спустя 24–48–72 часа культивирования, позволил выявить наличие явно выраженных бактерицидных свойств у NaClO с различными концентрациями. Концентрация гипохлорита натрия 300 мг/л оказывала заметный бактериостатический, а концентрация от 600 до 1600 мг/л – выраженный бактерицидный эффект в отношении возбудителя *Act. bovis*.

Анализ бактерицидных свойств гипохлорита натрия в условиях *in vivo* был проведен на 3 группах крупного рогатого скота породы ангус. В результате применения препарата гипохлорита натрия с концентрацией 600 мг/л у животных на 4–5 сутки наступает улучшение клинического состояния, уменьшается болезненность актиномикомы при пальпации. Вскрывшиеся актиномикомы прорастают грануляци-

Analysis of bactericidal effect of sodium hypochlorite *in vitro* and *in vivo* against *Actinomyces bovis*

Kukhar Ye.V., S.Seifullin Kazakh Agro Technical University, Nur-Sultan city, kucharev@mail.ru

Domanov D.I., S.Seifullin Kazakh Agro Technical University, Nur-Sultan city,

Jakupov I.T., S.Seifullin Kazakh Agro Technical University, Nur-Sultan city,

Kamsaev K.M., S.Seifullin Kazakh Agro Technical University, Nur-Sultan city

Key words: Actinomycosis of cattle, actinomycetes, bactericidal effect, sodium hypochlorite, antimicrobial action

Abstract. The article describes the results of studies on the effect of sodium hypochlorite in various concentrations on the causative agent of Actinomycosis of cattle *Actinomyces bovis*. The spread of actinomycosis of cattle among the meat cattle of the Angus breed is from 1.5 to 18.2% in the Akmola region.

Determination of bactericidal action of various concentrations of sodium hypochlorite was carried out *in vitro* and *in vivo* conditions. Antimicrobial properties of the preparation *in vitro* are determined by the method of disks, the method of holes, the method of grooves and the method of napkins. Taking into account the results of bactericidal activity of sodium hypochlorite, conducted after 24–48–72 hours of cultivation, made it possible to reveal the presence of clearly expressed bactericidal properties in NaClO with various concentrations. The concentration of sodium hypochlorite 300 mg / l was noticeable bacteriostatic, and the concentration from 600 to 1600 mg/l – a pronounced bactericidal effect against the causative agent *Act. bovis*.

Analysis of bactericidal properties of sodium hypochlorite *in vivo* conditions were carried out on 3 groups of cattle of the angus breed.

The experiment showed that as a result of the use of sodium hypochlorite with a concentration of 600 mg / l in animals for 4–5 days there is an improvement in the clinical condition, the tenderness of actinomicoma in palpation decreases. The opened actinomicoms grow with a granulating tissue for 6–7 days. Improvement of general condition, appearance of appetite and increase of nourishment of sick animals is noted for 12 days of use of the drug. Complete healing of actinomycosis occurs on average for 13 ± 0.7 days.

Thus, the improvement of the clinical condition of animals in the use of sodium hypochlorite was registered for 2–3 days, the appearance of granulating tissue – for 4 days, complete recovery – for 2–5 days earlier than in the treatment of iodine solution. The effectiveness of sodium hypochlorite in the concentration of 600 mg / l in the treatment of actinomycosis of cattle is higher by 18.75% than the 5% alcohol solution of iodine

Для цитирования / For citation

Анализ бактерицидного эффекта гипохлорита натрия *in vitro* и *in vivo* против *Actinomyces bovis* / Кухар Е.В. [и др.] // Ветеринария и кормление. - 2019. - №7. - С. 14–18.

Analysis of the bactericidal effect of sodium hypochlorite *in vitro* and *in vivo* against *Actinomyces bovis* / Kukhar Ye.V. [et al] // Veterinaria i kormlenie. - M., 2019. - Vol.7. - P. 14–18.

онной тканью на 6–7 сутки. Улучшение общего состояния, появление аппетита и повышение упитанности больных животных отмечается на 12 сутки применения препарата. Полное заживление актиномиком наступает в среднем на $13 \pm 0,7$ сутки.

Результативность гипохлорита натрия в концентрации 600 мг/л при лечении актиномикоза у больных животных оказалась выше на 18,75%, чем у 5%-ного спиртового раствора йода. Улучшение клинического состояния животных при применении гипохлорита натрия регистрировали на 2–3 сутки, появление грануляционной ткани – на 4 сутки, полное выздоровление – на 2–5 суток раньше, чем при лечении раствором йода.

Актиномикоз крупного рогатого скота относится к хроническим инфекционным болезням, сопровождающимся образованием гранулематозных очагов – актиномиком, в различных тканях и органах, а также образованием абсцессов или свищей. Возбудителем актиномикоза считают бактерию семейства Actinomycetaceae рода *Actinomyces* вида *Act. bovis* [1].

Широта распространения актиномикоза в различных странах мира определяет актуальность разработки эффективных методов лечения и профилактики этого заболевания. По данным Богоутдинова Н.Ш. [2] на 2014 г. заболеваемость КРС актиномикозом в Казахстане и Средней Азии официально определялась в пределах 3,57%, в хозяйствах Украины – от 0,9 до 2,9%, в РФ – около 0,24–41,4%.

Проблема актиномикоза крупного рогатого скота в Казахстане остается достаточно актуальной. На его появление влияет выпас на пастбищах с многолетними, в том числе и сорными травами с грубой стерней, например, ковылем, пастыба во влажных заболоченных местах, кормление недоброкачественным кормом и другое. Актиномикоз является частой причиной экономических потерь домашнего скота из-за его широкого распространения и плохой реакции на рутинное клиническое лечение. Поэтому случаи заболевания актиномикозом часто приводят в выбраковке скота за недостаточностью эффективных средств и способов лечения [3, 4].

Для лечения актиномикоза широко используют различные фармакологические средства, обладающие антимикробными свойствами. Однако эффективность противомикробных препаратов в последнее время значительно снизилась из-за изменения биологических свойств микроорганизмов и проявления у них множественной резистентности после многократного пассажирования через организм больных животных и повышения вирулентных свойств. Устойчивые к известным препаратам серотипы возбудителей, как новая биологическая популяция, циркулируют в природе и, инфицируя животных, резко усугубляют течение патологического процесса, существенно затрудняя терапию заболевших. К тому же, антибиотические препараты обладают низким фунгицидным действием, оказывают токсическое действие на организм (особенно универсальные препараты последних поколений), требуют длительного применения при лечении актиномикоза и ухудшают качество мясной продукции. Препараты – аналоги йода оказывают недостаточно высокую лечебную активность, трудоемки в применении [5, 6].

Все это требует поиска и разработки новых антимикробных средств с различными механизмами антимикробного действия. С рассматриваемых позиций значительный интерес представляет препарат активного раствора гипохлорита натрия. Гипохлорит натрия (NaClO), переносчик активного кислорода, который изготавливается из 0,9% раствора хлорида натрия при электролизе на платиновых электродах. Получаемые растворы представляют собой бесцветную прозрачную жидкость, 1 л которой содержит от 300 до 1000 мг/л активного вещества гипохлорита натрия. Благодаря небольшой молекулярной массе и ма-

лым структурным размерами, он может свободно проникать через клеточные мембраны и окислять токсины, содержащиеся не только в крови, но и в тканях. Кроме этого, раствор гипохлорита натрия обладает детоксицирующим и противовоспалительным действием, оказывает бактерицидный, фунгицидный и противовирусный эффект, при этом, не изменяя физико-химические и вкусовые качества мяса [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Известно о применении гипохлорита натрия в виде различных препаратов при актиномикозах крупного рогатого скота. Так, например, комплексный препарат для лечения актиномикоза, включающий в состав йод и йодистый калий, дополнительно содержит раствор гипохлорита натрия. При использовании этого препарата обеспечивается сокращение длительности лечения до 55%, вынужденного убоя – до 50%. Исследователями установлено, что введение в лекарственное средство гипохлорита натрия, обладающего щелочной реакцией, способствует ускорению окислительно-восстановительных реакций, воздействующих на обмен веществ, течение воспалительных процессов и на работу органов и клеток в целом. Однако, авторами сделано заключение, что испытания по лечению актиномикоза только данным средством (т.е., гипохлоритом натрия) не дали положительных результатов [13].

Целью работы является изучение противомикробного эффекта монопрепарата гипохлорита натрия в отношении возбудителя актиномикоза крупного рогатого скота в лабораторных и полевых условиях.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проводились в лаборатории биотехнологии микроорганизмов КазАТУ им. С. Сейфуллина, а также на базе ТК "Ижевское", ТОО "Армавирское" в 2018–2019 гг.

Объектом исследований послужил возбудитель актиномикоза *Actinomyces bovis*, выделенный из гноя актиномиком. Для выделения чистой культуры *Act. bovis* проводили посев патологического материала на питательную среду и выделение чистой культуры.

Для определения противоактиномицетного действия гипохлорита натрия из натрия хлорида 0,9% ГОСТ 4233-77 объемом 400 мл готовили гипохлорит натрия в концентрации 300, 600, 900, 1200, 1600 мг/л на аппарате ЭДО-3. Активность приготовленного раствора проверяли по ГОСТ 11086-76 [14].

Определение бактерицидного действия различных концентраций гипохлорита натрия проводили в условиях *in vitro* и *in vivo*. Различные концентрации гипохлорита натрия использовали для определения бактерицидного действия препарата при культивировании *Act. bovis* на питательной среде Сабура и температуре 28°C. Противомикробные свойства препарата в условиях *in vitro* определяли с помощью метода дисков (а), метода лунок (б), метода канавок (в) и метода салфеток (г). Учет результатов бактерицидной активности гипохлорита натрия проводили спустя 24–48–72 часа после культивирования в аэробных условиях при 28°C [15].

Для анализа бактерицидных свойств гипохлорита натрия в условиях *in vivo* создали 3 группы по методу пар-аналогов из 16 голов крупного рогатого скота породы ангус, пораженных *Act. bovis*. В 2-х опытных группах было по 6 голов и в 1 контрольной – 4 головы. Животные имели сходные клинические симптомы: очаги от 10 до 14 см в диаметре в области нижней челюсти. Больные животные были изолированы в отдельное помещение, условия содержания, кормления и ухода были идентичными. Первая опытная группа получала лечение гипохлоритом натрия, вторая опытная группа – лечение 5% раствором йода. За животными в течение эксперимента вели клиническое наблюдение, учитывали общее состояние, аппетит, характер заживления актиномиком.

Исследование проводили по следующей схеме: прово-

Таблица 1. Распространенность актиномикоза крупного рогатого скота в некоторых хозяйствах Акмолинской области
Table 1. Distribution of cattle actinomycosis in some farms of Akmola region

Хозяйство	Общее поголовье, гол	Количество инфицированных, гол	% инфицирования
№1	716	11	1,5
№2	22	4	18,2
№3	1161	27	2,3
№4	119	9	7,6
Итого:	2018	51	2,5

Рисунок 1. Грамположительные палочки и псевдомицелий Act. bovis
Figure 1. Gram-positive sticks and pseudomycelium Act. bovis

Рисунок 2. Учет результатов действия на Act. bovis различных концентраций гипохлорита натрия методом дисков через 24 часа после посева
Figure 2. Accounting of results of bactericidal action on Act. Bovis of various concentrations of sodium hypochlorite: a - method of disks, b - method of holes, c - method of grooves, g - method of napkins

дили хирургическую обработку области актиномикомы, затем в толщу актиномикомы и вокруг нее в 1-й группе животных вводили гипохлорит натрия с концентрацией 600 мг/л в дозе 50 мл 1 раз в сутки в течение 12 дней, во 2-й группе – 5%-ный спиртовой раствор йода в дозе 10 мл 1 раз в течение 15 дней. После вскрытия актиномикомы очищали полость от гноя через дополнительный разрез; очищенную полость промывали в 1-й группе – препаратом гипохлорита натрия (600 мг/л), во 2-й группе – раствором фурацилина 1:2000. Проводили дренирование актиномикомы с мазью Вишневского. Промывание полости и дренирование раны повторяли до окончательного заживления.

Результаты исследований и обсуждение результатов
Анализ заболеваемости актиномикозом поголовья крупного рогатого скота в Акмолинской области с 2016 по 2018 гг. показал наличие больных животных со специфическими клиническими признаками (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, в хозяйствах области процент инфицирования имеет большой разброс: от 1,5 до 18,2%. Обращает на себя внимание хозяйство №2, где на небольшом поголовье мясного скота породы ангус практически 1/5 часть животных имеет выраженные симптомы актиномикоза. Нами выявлено, что в этом хозяйстве наблюдается сокращение фронта кормления, качество кормов весьма низкое, корма пыльные, обнаруживались очаги плесневения кормов. Возможно, это связано с увеличением удельного веса грубых кормов, доля которых в хозяйствах составляла 75–80%.

Результаты лабораторных исследований отобранного биоматериала показали, что в мазках, окрашенных по Граму, имелись нитевидные грамположительные неокислостойчивые одиночные палочки, густо переплетенный мицелий в виде клубков нитей и нити псевдомицелия, которые окрашивались в темно-фиолетовый цвет (рисунок 1).

Микроорганизмы, представленные на рисунке 1, являются типичными актиномицетами, т.к. отличались наличием характерных свойств, присущих возбудителю. Известно, что возбудитель Act. bovis, может быть представлен как нитевидными, так и ветвящимися грамположительными, анаэробными, не кислотоустойчивыми палочками. Нити мицелия имеют диаметр <1 мкм, в отличие от грибковых гифов, которые имеют диаметр >1 мкм [16].

Выделение чистой культуры возбудителя от больных животных позволило получить колонии четырех штаммов актиномицетов, наработать биомассу актиномицетов, которую использовали в дальнейших экспериментах для выявления бактерицидного действия гипохлорита натрия.

Результаты определения бактерицидного действия гипохлорита натрия при различных концентрациях в условиях in vitro оценивали по феномену задержки роста после инкубации в термостате в течение 24–48–72 ч.

Для повышения достоверности результатов использовали четыре способа определения антагонистической активности: дисков, лунок, канавок и салфеток. Результаты

Таблица 2. Сроки выздоровления крупного рогатого скота с актиномикозом в зависимости от выбранного метода лечения
Table 2. Time for recovery of cattle with actinomycosis depending on the chosen treatment method

Группа	Метод лечения	Сроки выздоровления, сутки
1 группа, n=6	гипохлорит натрия 600 мг/л, 50 мл 1 раз в сутки	13±0,7
2 группа, n=6	5% спиртовой раствор йода 10 мл 1 раз в сутки	16±0,9
3 группа, n=4	наблюдение, без лечения	без выздоровления

Рисунок 3. Степень чувствительности *Act. bovis* к различным концентрациям NaClO через 24, 48, 72 часа
Figure 3. Degree of sensitivity of *Act. bovis* to various concentrations of NaClO in 24, 48, 72 hours

антимикробного действия гипохлорита натрия на *Act. bovis* показаны на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, концентрация гипохлорита натрия 300 мг/л оказывает незначительное влияние на рост актиномицетов, вызывая скорее бактериостатический эффект. Повышение концентрации 600 мг/л и выше вызывает заметную задержку роста *Act. bovis*.

Таким образом, нами выявлено наличие явно выраженных противомикробных свойств у NaClO в отношении *Act. bovis*. Причем, различные концентрации имели бактериостатический (300 мг/л) или бактерицидный (600–1600 мг/л) эффект.

В зависимости от диаметра зоны задержки роста различали степень чувствительности *Actinomyces bovis* к различным концентрациям NaClO : чувствительные (более 10 мм), малочувствительные (менее 10 мм) и устойчивые (отсутствие зоны).

К концентрации NaClO 300 мг/л *Actinomyces bovis* были малочувствительны, т.к. зона лизиса имела диаметр $6,0 \pm 1,0$ мм с 24 часов, и её диаметр не менялся к 72 часу. Концентрация NaClO 600 мг/л вызывала образование зоны отсутствия роста актиномицетов от $10,0 \pm 1,0$ мм к 24 часам наблюдения, и $11,0 \pm 1,0$ мм – на 48 и 72 час наблюдения. Концентрация NaClO , равная 900 мг/л через 24 часа позволила выявить диаметр зоны лизиса, равный $12,0 \pm 1,0$ мм, а через 48–72 часа – $13,0 \pm 1,0$. Концентрация NaClO 1200 мг/л – $15,0 \pm 1,0$ и $16,0 \pm 1,0$ мм, соответственно. Концентрация NaClO , равная 1600 мг/л, показала одинаковый диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов в течение всего периода наблюдения, равный $17,0 \pm 1,0$ мм.

Таким образом, было установлено, что концентрация 600 мг/л гипохлорита натрия является минимальной оптимальной концентрацией, вызывающей задержку роста *Act. bovis* в условиях *in vitro* (рисунок 3).

Рисунок 4. Этапы заживления актиномиком: а - образование грануляционной ткани, б - полное заживление актиномикомы

Figure 4. Stages of healing actinomycs: a – formation of granulating tissue, b – complete healing of actinomycoma

Эта концентрация NaClO была выбрана в качестве экспериментальной для выявления бактерицидных свойств гипохлорита натрия в отношении *Act. bovis* в условиях *in vivo*. Доза препарата для введения рассчитывалась в зависимости от веса и возраста каждого животного.

Производственные испытания препарата гипохлорита натрия с концентрацией 600 мг/л в условиях *in vivo* проводили в ТОО "Армавирский" и ПК "Ижевское" Акмолинской области. Гипохлорит натрия вводили в толщу актиномикомы, а также с целью купирования патологического процесса, вокруг нее, в целом расход препарата составлял около 50 мл. При первичном введении препарата в центральную часть опухоли средство вводили под большим давлением из-за плотности опухоли, в дальнейшем наблюдали размягчение опухоли, инъектирование препарата в последующем облегчалось.

После введения препарата гипохлорита натрия с концентрацией 600 мг/л животным первой группы на 4–5 сутки наблюдали улучшение клинического состояния, уменьшение болезненности актиномикомы при пальпации. Вскрывшиеся актиномикомы прорастали грануляционной тканью на 6–7 сутки, марлевый тампон вытаскивался из глубины. В последующем раны промывали раствором гипохлорита натрия и накладывали редкие повязки с мазью Вишневского до момента полного заживления. На 12 сутки применения препарата отмечали улучшение общего состояния, появление аппетита и повышение упитанности больных животных. Полное заживление актиномикомой происходило в среднем на $13 \pm 0,7$ сутки (рисунок 4).

В процессе лечения животных второй группы, применявших в качестве лекарственного средства 5%-ный спиртовой раствор йода, улучшение клинического состояния наблюдали на 6–8 сутки. Появление грануляционной ткани отмечали на протяжении 10–11 суток от начала лечения. Полное заживление актиномикомы фиксировали на $16 \pm 0,9$ сутки (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, анализ выявления бактерицидных свойств гипохлорита натрия с концентрацией 600 мг/л в условиях *in vivo* показал высокий бактерицидный эффект препарата в отношении возбудителя актиномикоза крупного рогатого скота на мясных животных породы ангус.

Установлено, что концентрация 600 мг/л является оптимальной для задержки роста *Actinomyces bovis* в условиях *in vivo*, т.к. вызывает гибель микроорганизма, подавляет их рост и развитие, поэтому она рекомендуется в качестве терапевтической. Следует отметить, что оптимальная доза препарата составляла 50 мл на одно введение каждому животному, т.к. этого количества было достаточно на проведение всех манипуляций в области актиномикомы.

Результативность гипохлорита натрия в концентрации 600 мг/л при лечении актиномикоза у больных животных оказалась выше на 18,75%, чем у 5%-ного спиртового раствора йода. Улучшение клинического состояния животных при применении гипохлорита натрия регистрировали на 2–3 суток раньше, появление грануляционной ткани – на 4 суток, полное выздоровление – на 2–5 суток раньше, чем при лечении раствором йода.

Анализ экономической эффективности применения гипохлорита натрия при актиномикозах у животных показал, что его применение сокращает затраты на лечение в среднем на 531 тенге на 1 животное.

Таким образом, нами выявлено наличие высокой бактерицидной активности различных концентраций гипохлорита натрия в условиях *in vitro* и *in vivo*. Доказано, что концентрация гипохлорита натрия 300 мг/л оказывает заметный бактериостатический, а концентрация от 600 до 1600 мг/л – выраженный бактерицидный эффект.

Заключение

1 Распространённость актиномикоза среди крупного рогатого скота породы ангус в хозяйствах Акмолинской области составляет от 1,5 до 18,2%.

2 Анализ бактерицидного действия различных концентраций гипохлорита натрия в условиях *in vitro* определен с помощью метода дисков (а), метода лунок (б), метода канавок (в) и метода салфеток (г). Выявлено наличие явно выраженных бактерицидных свойств у NaClO в условиях *in vitro* в отношении возбудителя актиномикоза *Act. bovis*.

3 Концентрация гипохлорита натрия 300 мг/л оказывала бактериостатический, а концентрации от 600 до 1600 мг/л – выраженный бактерицидный эффект в условиях *in vitro*.

4 Анализ бактерицидных свойств гипохлорита натрия в условиях *in vivo* показал, что в результате применения препарата с концентрацией 600 мг/л у животных наступает улучшение клинического состояния на 4–5 сутки, вскрывшиеся актиномикомы прорастают грануляционной тканью на 6–7 сутки, улучшение общего состояния больных животных фиксируется на 12 сутки, полное заживление актиномиком наступает в среднем на 13±0,7 сутки.

5 Результативность гипохлорита натрия в концентрации 600 мг/л при лечении актиномикоза у больных животных оказалась выше на 18,75%, чем у 5%-ного спиртового раствора йода.

Литература

- 1 Резниченко З.М., Федорова Г.А., Евсеева Т.П. Актиномикоз крупного рогатого скота // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. - №5 (151). - 2017. - С. 159-162.
- 2 Богоутдинов Н.Ш. Биотехнологические аспекты разработки экспериментальной терапевтической вакцины против актиномикоза крупного рогатого скота: дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.06. - Саратов, 2014. - 158 с.
- 3 Зикибаева К.Б., Джакупов И.Т., Доманов Д.И. Применение гипохлорита натрия при лечении актиномикоза крупного рогатого скота // Мат. Респ. научно-теор. конф. "Сеифуллинские чтения - 14: Молодежь, наука, инновации: цифровизация - новый этап развития". - Астана, 2018. - Т.1., Ч. 2. - С. 169-171.
- 4 Farooq U., A Qayyum, H.A. Samad, H.R. Chaudhry, N. Ahmad. Field surgical intervention of bovine actinomycosis // Pak. Vet. J. - 2010. - V. 30(4). - P. 249-250.
- 5 Жолобова И.С. Фармако-токсикологическое обоснование применения натрия гипохлорита в ветеринарии и животноводстве: автореф. дисс. ... докт. вет. наук: 16.00.04, 16.00.01. - Воронеж, 2006. - 50 с.
- 6 Emmons C. W. The Isolation of *Actinomyces bovis* from Tonsillar Granules // Sage Publications. - 2014. - V. 44: 0378-1130. - P. 10.
- 7 Зафириди А.Г. Применение раствора натрия гипохлорита в ветеринарии и животноводстве: дисс. ... канд. вет. наук: 16.00.04, 16.00.01. - Краснодар, 2006. - с. 141-142.
- 8 Heling I. Bacterial and cytotoxic effect of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanate solutions *in vitro* // I. Heling, I. Rotstein, T. Dinuz, Y. Szwee- Levine, D. Steinberg // J. Endod. - 2001. - V. 27 (4): 0378-1135. - P. 278-280.
- 9 Джакупов И.Т. Применение гипохлорита натрия при лечении эндометритов у коров // Материалы Международной научно-производственной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения профессора Авророва А.А.: Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных. - Воронеж, 2006. - С. 874-878.
- 10 Джакупов И.Т., Абдрахманов Т.Ж., Доманов Д.И., Кулешов С.А. Экспериментальное обоснование действия препарата гипохлорит натрия // Вестник науки КазГТУ им. С.Сейфуллина. - Астана, 2007. - Т. 1. - С. 105-108.
- 11 А.с. 51015 РК, МКИ А61К 33/14, А61Р 15/00. Способ лечения эндометрита у коров / И.Т. Джакупов, Д.И. Сытник, Т.Т. Сейтжан. - №18108; заявл. 14.03.2006; опубл. 15.12.2006, Бюл. №12.
- 12 Инновационный патент №21303 РК, МКИ А61Р 15/04, А61К 33/14. Способ лечения задержания последа у коров / И.Т. Джакупов, Т.Ж. Абдрахманов, Д.И. Доманов, Ш.Ж. Турсункулов, А.С. Джайлбекова, П.С. Клименко, В.Ф. Венцель, В.А. Конухов, А.Е. Карагозина. - №2007/1431.1; заявл. 23.11.2007; опубл. 25.03.2009, Бюл. №6.
- 13 Шаньшин Н.В., Евсеева Т.П., Луницын В.Г. Патент RU 2 297 839. Лекарственное средство для лечения актиномикоза. МПК А61К 33/18, А61К 33/14, А61Р 31/10. Заявка: 2005131342/15; дата подачи: 2005.10.10; опубл.: 2007.04.27. Патентообладатели: Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства

(ВНИИПО) (RU).

14 Джакупов И.Т., Абдрахманов Т.Ж., Доманов Д.И., Турсункулов Ш.Ж., Конухов В.А., Абулгазимова Г.А., Кулешов С.А. Применение гипохлорита натрия, полученного на аппарате ЭДО-3, для лечения и профилактики акушерской патологии: рекомендации. - Астана, 2009. - 17 с.

15 Решедько Г.К. Определение чувствительности к антибиотикам: методы, результаты, оценка // [Электрон. ресурс]. - 2019. - <http://microbiology.ru/rus/all/articles/absens.shtml> (Дата обращения: 14.08.2019).

16 Geof W. Smith Overview of Actinomycosis Generalized Conditions // Veterinary manual. - 2016. - North Carolina, AG0070. // [Электрон. ресурс]. - 2016. - <https://www.msdsvetmanual.com/generalized-conditions/actinomycosis/overview-of-actinomycosis> (Дата обращения: 20.08.2019).

References

- 1 Reznichenko Z.M., Fedorova G.A., Evseeva T.P. Aktinomykroz krupnogo rogatogo skota // Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. - №5 (151). - 2017. - S. 159-162.
- 2 Bogoutdinov N.Sh. Biotechnologicheskie aspekty razrabotki eksperimentalnoi terapevticheskoi vaktsiny protiv aktinomykroza krupnogo rogatogo skota: diss. ... kand. biol. nauk: 03.01.06. - Saratov, 2014. - 158 s.
- 3 Zikibaeva K.B., Djakupov I.T., Domanov D.I. Priminenie gipohlorita natriay pri lechenii aktinomykroza krupnogo rogatogo skota // Mat. Resp. nauchno-teor. konf. "Seifullinskie chteniay - 14: Molodej, nauka, innovacii: cifrovizaciy - novyi etap razvitiay". - Astana, 2018. - T.1., Ch. 2. - S. 169-171.
- 4 Farooq U., A Qayyum, H.A. Samad, H.R. Chaudhry, N. Ahmad. Field surgical intervention of bovine actinomycosis // Pak. Vet. J. - 2010. - V. 30(4). - P. 249-250.
- 5 Jolobova I.S. Farmako-toksikologicheskoe obosnovanie primeneniay natriay gipohlorida v veterinarii i jivotnovodstve: avtoref. diss. ... dokt. vet. nauk: 16.00.04, 16.00.01. - Voronej, 2006. - 50 s.
- 6 Emmons C. W. The Isolation of *Actinomyces bovis* from Tonsillar Granules // Sage Publications. - 2014. - V. 44: 0378-1130. - P. 10.
- 7 Zafirdi A.G. Priminenie rastvora natriay gipohlorida v veterinarii i jivotnovodstve: diss. ... kand. vet. nauk: 16.00.04, 16.00.01. - Krasnodar, 2006. - s. 141-142.
- 8 Heling I. Bacterial and cytotoxic effect of sodium hypochlorite and sodium di-chloroisocyanate solutions *in vitro* // I. Heling, I. Rotstein, T. Dinuz, Y. Szwee- Levine, D. Steinberg // J. Endod. - 2001. - V. 27 (4): 0378-1135. - P. 278-280.
- 9 Jakupov I.T., Priminenie gipohlorita natriay pri lechenii endometritov u korov // Materialy mezhdunarodnoi nauchno-proizvodstvennoi konferencii, posvayschennoi 150-letuiy so dnyaz rozhdeniay professora Avrorova A.A.: Aktualnye problemy veterinarnoi patologii i morfologii zhivotnyh. - Voronezh, 2006. - S. 874-878.
- 10 Jakupov I.T., Abdrahmanov T.Zh., Domanov D.I., Kuleshov S.A. Eksperimentalnoe obosnovanie deistviay preparata gipohlorit natriay / Vestnik nauki KazGATU im. S.Seifullina. - Astana, 2007. - T. 1. - S. 105-108.
- 11 A.s. 51015 RK, MKI A61K 33/14, A61R 15/00. Sposob lecheniay endometrita u korov / I.T. Jakupov, D.I. Sytnik, T.T. Seitzhan. - №18108; zaayvl. 14.03.2006; opubl. 15.12.2006, Bul. №12.
- 12 A.s. №21303 RK, MKI A61P 15/04, A61K 33/14. Sposob lecheniay zaderzhania posleda u korov / I.T. Jakupov, T.Zh. Abdrahmanov, D.I. Domanov, Sh.J. Tursunkulov, A.S. Dzhaibekova, P.S. Klimenko, V.F. Vencel, V.A. Konuhov, A.E. Karagozina. - №2007/1431.1; zaayvl. 23.11.2007; opubl. 25.03.2009, Bul. №6.
- 13 Shan'shin N.V., Evseeva T.P., Lunicin V.G. Patent RU 2 297 839. Lekarstvennoe sredstvo dlay lecheniay actinomycoza. MPK A61K 33/18, A61K 33/14, A61P 31/10. Zaayvka: 2005131342/15; data podachi: 2005.10.10; opubl.: 2007.04.27. Patentobladateli: Vserossiiskii nauchno-issledovatel'skii institute pantovogo olenevodstva (VNIPO) (RU)
- 14 Jakupov I.T., Abdrahmanov T.Zh., Domanov D.I., Tursunkulov Sh.J., Konuhov V.A., Abulgazimova G.A., Kuleshov S.A. Priminenie gipohlorita natriay, poluchennogo na apparate EDO-3, dlay lecheniay i profilaktiki akusherskoi patologii: rekomendacii. - Astana, 2009. - 17 s.
- 15 Reshed'ko G.K. Opredelenie chuvstvitel'nosti k antibiotikam: metody, rezul'taty, ocenka // [Elektronnyi resurs]. - 2019. - <http://microbiology.ru/rus/all/articles/absens.shtml> (Data obrascheniay: 14.08.2019).
- 16 Geof W. Smith Overview of Actinomycosis Generalized Conditions // Veterinary manual. - 2016. - North Carolina, AG0070. // [Elektronnyi resurs]. - 2016. - <https://www.msdsvetmanual.com/generalized-conditions/actinomycosis/overview-of-actinomycosis> (Data obrascheniay: 20.08.2019).